



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE



Université des Frères Mentouri Constantine  
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة الإخوة منتوري قسنطينة  
كلية علوم الطبيعة و الحياة

Département de Biologie Animale

قسم بيولوجيا الحيوان

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Génétique

Intitulé :

---

## Etude biologique et statistique de la pandémie du covid-19 dans le monde et en Algérie.

---

Présenté et soutenu par : BELAABED Rayane

le: 31 /10/2020

: CHIEB Radja

**Jury d'évaluation :**

**Président du jury :** DR REZGOUNE Mohamed Larbi MCA- l'Université de Costantine1.  
**Encadreur :** DR ZIADA-BOUCHAAR Hadia MCB. - l'Université de Costantine1.  
**Examinatrice :** DR GHARZOULI-FERTOUL Razika MCA- l'Université de Costantine1.

*Année universitaire*  
*2019/2020*

# Remerciement

En premier lieu, nous remercions Dieu le tout puissant de nous avoir donné la volonté, le courage et la patience pour réaliser ce travail.

# Remerciements

Je tiens à remercier dans un premier temps, toute **l'équipe pédagogique de l'université des frères Mentouri** responsables de la filière **de formation génétique**.

Nous remercions tout particulièrement notre encadreur et directrice de mémoire « **Mme H.Ziada** ». Nous voudrions également lui témoigner notre gratitude pour sa patience, son suivi, sa disponibilité et son soutien qui nous ont été précieux afin de mener notre travail à bon port. Elle a partagé ses connaissances et expériences dans ce milieu, tout en nous accordant sa confiance et une large indépendance dans l'exécution de missions valorisantes.

Nous remercions notre professeur **Mme SATTI Dalila** la fondatrice de la formation génétique depuis sa création pour sa précieuse aide et de n'avoir négligé aucun effort pour nous apporter tout en accordant soutiens et recommandations. Ses précieux conseils et ses qualités de rigueur scientifique ont largement continué à notre formation.

Nous sommes très honorées que **le Dr Mohamed Larbi Rezgoune** ait accepté de **présider notre jury**.

Nous remercions également **Mme Gharzouli-Fertoul Razika** d'avoir bien voulu nous faire l'honneur **d'examiner ce travail**.

Nous tenons aussi à remercier nos professeurs spécialement **Dr Rezgoune ML**, pour la qualité de l'enseignement qu'ils nous ont prodigué au cours de ces trois années passées dans l'université.

Et enfin, nous remercions tous ceux qui ont contribué de loin ou de près à la réalisation de ce travail.

# Dédicace

*je dédie ce modeste travail*

*A Qui a passé sa jeunesse pour moi, à celle qui a éclairé mon cœur et a écrit mon nom sur les pupilles de ses yeux à celle qui me préparait à manger chaque semaine pour l'emmener à la résidence universitaire uniquement parce qu'elle connaissait Sa mauvaise qualité ; A celle qui arrangeait mes affaires même quand j'avais vingt-quatre ans, elle me rappelle encore si j'avais encore un stylo ; À la seule au monde qui m'a toujours traité comme une princesse; Au cœur qui bat d'amour et de miséricorde. Aux plus grandes femmes de l'univers et au premier et le plus merveilleux mot que ma langue t'a prononcé, «**maman** »*

*A l'âme pure de **ma grand-mère** .*

*A mes oncles **Youcef ,djamel ,Mohamed,Abdlaaziz et rabie** Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour vous.*

*A mes chères soeur **Soumia et Zoulaikha** pour son soutien tout au long de ces années ma pauvre plume n'arrive pas exprimer le trémolo sentimental que je subis à ce moment.*

*A mes chère cousines **Alla, bessma ,salma,hawa ,maissa.Loubna** .*

*A mes frères **Riad et Adel** que dieu vous protèges de tout mal .*

*A mes chère amies **Yassamine,Houda, Zaineb,Assma kawthar,jouda ,marwa ,Bouchra.***

*A toutes **les famille** qui ont souffert de cette épidémie.*

**Rayane**

# Dédicace

*Rien n'est aussi beau à offrir que le fruit d'un labeur qu'on dédie du fond du cœur à ceux qu'on aime et qu'on remercie en exprimant la gratitude et la reconnaissance durant toute notre existence.*

*Je dédie ce modeste travail*

*A mes chers parents **SALAH et FATIMA**, Les parents qui ont guidés durant les moments les plus pénibles de ce long chemin, la mère qui a été à mes côtés et ma soutenu durant toute ma vie, et le père qui a sacrifié toute sa vie afin de me voir devenir ce que je suis.*

*A mes chers sœurs **YASSMINE et HANNANE** pour leurs encouragements permanents, et leur soutien moral.*

*A mon petit frère **MOHAMED** pour leur appui et leur encouragement*

*Une spéciale dédicace à mes grands-parents **MOHAMED et Nana ZOHRA** dieu repose son âme.*

*A tous **membres de ma famille** pour leur soutien tout au long de mon parcours universitaire .*

*A nos meilleurs amis **Anis , asma, Sahar, Djaber , Amir, Raouf**.*

*A tous mes **collègues de la promotion 2020**, pour avoir beaucoup de sollicitudes et de chaleur humaine dont nous avons tant besoin.*

*A tout qui nos connus et aidés de près et de loin dans la réalisation de ce travail.*

*Que ce travail soit l'accomplissement de vœux tant allégués, et le fruit de votre soutien infaillible.*

**Radja**

# Table des matières

**Remerciement**

**Dédicace**

**Liste des tableaux**

**Liste des figures**

**Listes d'abréviations**

<b>Introduction</b>	1
<b>Chapitre I: Généralités sur les coronavirus</b>	3
1. Généralités sur les coronavirus	3
1.1. Définition	3
1.2. Historique	3
2. Epidémiologie	4
2.1. Distribution géographique des coronavirus	4
2.2. Réservoir et origine des coronavirus	6
2.3. Infection par les coronavirus	7
2.3.1. Clinique	7
2.3.1.1. Période d'incubation	7
2.3.1.2. Symptômes	8
2.3.2. Diagnostic	8
2.3.3. Principes de la prise en charge et de la prévention	9
3. Biologie des coronavirus	10
3.1. Structure et morphologie de la particule virale	10
3.2. Organisation du génome	11
3.3. Protéines structurales	12
3.3.1. Protéine N	12

3.3.2. Protéine S	13
3.3.3. Protéine M	13
3.3.4. Protéine E	14
3.3.5. Protéine HE	14
3.4. Protéines non structurales	15
3.5. Protéines accessoires	17
4. Pathologies liées aux corona virus humains	17
5. Détection des corona virus humains	18
<b>Chapitre II : le nouveau coronavirus SARS-CoV-2</b>	<b>20</b>
1. Origine et apparition de virus	20
1.1. Définition	20
1.2. Origine du virus	20
2. Description biologique	21
2.1. La structure et la morpho-physiologie du Sars-CoV2	21
2.1.1. La capsid virale	21
2.1.2. Les protéines structurales et non-structurales intervenant dans la réplication de SARS-CoV2 et leurs fonctions	21
2.1.2.1. Protéines non-structurales	21
2.1.2.2. Protéines structurales	22
2.1.3. Les protéines cellulaires essentielles qui facilitent l'infection virale	22
2.1.3.1. Le récepteur ACE2	22
2.1.3.2. La transmembranaire protéase sérine 2 ou TMPRSS2	23
3. Organisation de génome viral	24
3.1. Glycoprotéine de pointe ou protéine S	24
3.2. Orf3b	25
3.3. Orf8	25
3.4. Relation phylogénétique entre le SARS-cov2 et les autres $\beta$ CoV	26
3.5. Structures secondaires d'ARN	27
3.6. Mutation dans la protéine Spike de SARS-CoV-2	27
3.7. Autres mutations	28
4 .cycle de vie et temps d'incubation	28

4.1. Pénétration et réplication	28
4.1.1. Pénétration du virus dans la cellule l'hôte	28
4.1.2. La réplication virale	29
4.2. Le temps d'incubation de la maladie	30
4.3. Différence entre le virus de la grippe et le SARS-cov2	31
5. Mode de transmission et contagiosité	32
5.1. Mode de transmission	32
5.2. La Contagiosité de la maladie	34
6. symptômes et caractéristique clinique	35
6.1. Les symptômes	35
6.1.1. La Fièvre	35
6.1.2. Symptômes respiratoires	35
6.1.3. La Fatigue (asthénie)	35
6.1.4. Douleurs thoraciques	36
6.1.5. Symptômes gastro- intestinaux	36
6.1.6. Anosmie brutale	36
6.1.7. Manifestations neurologiques	36
6.1.8. Manifestations cutanées	37
6.1.9. Maux de gorge	37
6.2. Caractéristiques cliniques	37
6.2.1. Les caractéristiques biologiques	38
6.2.2. Les caractéristiques radiologiques	38
6.2.3. Evolution des manifestations TDM au cours de l'évolution de la maladie	38
6.2.3.1. Signes de gravité	39
6.2.4. Les caractéristiques évolutives	39
6.3. Personne à risques	40
6.3.1. Chez les enfants	40
6.3.2. Chez les femmes enceintes	41
6.4. Les personnes plus à risque de Covid-19	42
7. Mode d'action de pathogénicité du virus (physio pathogénèse sur le plan moléculaire)	43
7.1. En situation physiologique	43
7.2. En situation pathologique	44



7.3. ACE 2 et inflammation	45
7.4. ACE2 en pneumologie	45
7.5. ACE 2 dans les maladies intestinales	46
8. susceptibilité et prédisposition génétiques à l'infection	47
8.1. Les groupes sanguins	47
8.2. La variabilité génétique d'ACE2	48
8.3. Le système d'antigène leucocytaire humain	51
9. Méthodes de diagnostic et dépistage du Covid-19	52
9.1. Le test RT-PCR	52
9.1.1. La détection du matériel génétique du virus	52
9.2. Le test sérologique	53
10. Eventuels Vaccins et protocoles de traitements proposés	54
10.1. Thérapies actuelles	54
10.2. Traitements antiviraux	54
10.3. Pistes stratégiques	55

### **Chapitre III : caractéristique épidémiologiques de la pandémie due à la diffusion de Covid-19** 57

I. Pandémie du COVID-19 dans le monde	57
1. Pandémie en Chine	58
2. Propagation de la pandémie aux pays voisins	61
2.1. Premier cas en dehors de la Chine	61
2.2. Pandémie en plein fouet en Iran	62
2.3. Premier cas de transmission locale européenne	62
3. L'Italie : La Plus importante zone épidémique en Europe	62
4. En Espagne	64
5. En France	65
6. Les Etats-Unis	65
6.1. Chiffres inquiétants en Floride et en Californie	66
7. En Égypte	66
II. Pandémie Covid -19 en Algérie	67
1. Localisation des cas du Covid-19	67

2. Chronologie du covid-19 par mois à partir de février	70
3. Déplacements et voyages	72
3.1. Transport et déplacement aérien, maritime et terrestre	72
4. Mesures de confinement	72
5. Activités autorisées	73
6. Fermetures et interdictions	73
7. Statistiques descriptives de la situation de la pandémie	73
7.1. Evolution des cas confirmés, guéris et décédés à travers le temps	73
7.2. Distribution des cas confirmés, guéris et décédés selon le sexe	75
7.3. Distribution des cas atteints par tranche d'âge et le nombre de cas atteints par mois	77
7.4. Évolution du nombre de cas en Algérie par rapport aux autres pays	78
<b>Conclusion</b>	80
<b>Références Bibliographiques</b>	82
<b>Annexe</b>	
<b>Résumé</b>	
<b>Abstract</b>	
<b>ملخص</b>	

# Liste de tableaux

## Tableaux de chapitre II

**Tableau I :** Les différents signes du Covid-19.....39

## Tableaux de chapitre III

**Tableau II:** Les vingt pays les plus durement touchés par l'épidémie du Covid-19 jusqu'au 12 août 2020. (Maude Faucher *et al.*, 2020).....58

**Tableau III :** Nombres des atteints, des guéris, des décès et des cas sévères de la pandémie du covid19 en chine (12 Aout 2020). (OMS, 2020).....60

**Tableau IV::** nombres des atteints, des guéris, et des décès en Italie (12 Août 2020). (OMS, 2020).....63

**Tableau V:** Nombres des atteints, des guéris et des décès en Espagne (12 août 2020) (OMS, 2020).....64

**Tableau VI :** Nombres des atteints, des soignés, et des décès en France (12 août2020). (OMS, 2020).....65

**Tableau VII :** Nombres des atteints, des soignés et des décès en Egypt. (12 Aout 2020). (OMS ,2020).....67

**Tableau VIII:** Le Nombre de cas du Covid-19 par wilaya - Algérie – (20/04/2020).....68

**Tableau IX:** Evolution des cas confirmés, guéris et décédés cumulés par rapport au Covid-19 en Algérie de 25mars jusqu'au 21 septembre 2020 (<https://covid19.cdta.dz>).....75

# Liste de figures

## Figures de Chapitre I

<b>Figure 01(A):</b> Distribution mondiale des coronavirus humains.....	05
<b>01(B) :</b> Distribution mondiale des coronavirus humains.....	06
<b>02 :</b> Transmission intra- et inter-espèces des coronavirus humains.....	06
<b>03:</b> Topologie des protéines structurales présentes du l'enveloppe des coronavirus.....	15

## Figures de chapitre II

<b>04:</b> Structure générale du génome de SARS-cov2.....	21
<b>05 :</b> L'enzyme de conversion de l'angiotensine II (ACE2).....	23
<b>06:</b> une liaison De la protéine virale Spike (S) aux récepteurs ACE2 d'une cellule humaine.....	29
<b>07:</b> l'attachement de la protéine S aux récepteurs cellulaires ACE2 par l'activation de TMPRSS2.....	29
<b>08:</b> les différentes étapes d'une infection virale par le SARS-cov2.....	30
<b>09 :</b> Signes TDM de gravité COVID-19.....	38
<b>10:</b> Vue générale du système rénine-angiotensine-aldostérone en situation physiologique.....	43
<b>11:</b> Vue générale du système rénine-angiotensine-aldostérone en cas d'infection par le COVID-19. ACE1.....	45
<b>12 :</b> Complexe anticorps antigènes.....	48
<b>13 :</b> La distribution des sept mutations faux-sens de l'ACE2 dans différentes populations.....	50
<b>14 :</b> Multiplicité des cibles thérapeutiques potentielles.....	56

### **Figures de chapitre III**

<b>15:</b> Évolution de la pandémie en Chine.....	61
<b>16:</b> Nombre de mortalités par semaines dans les différentes villes italiennes (Avril 2020).....	64
<b>17 :</b> Pandémie de Covid-19 En Algérie.....	69
<b>18 :</b> Diagramme représentant le nombre des cas confirmés par Wilaya/Région et leurs pourcentages.....	70
<b>19 :</b> Evolution des cas confirmés, guéris et décédés cumulés par rapport au Covid-19 en Algérie.....	74
<b>20:</b> Diagramme représentant la distribution des cas confirmés par sexe.....	76
<b>21:</b> Répartition des cas covid-19 par age et sexe.....	76
<b>22 :</b> Répartition des Cas confirmés Covid-19 par tranche d'âge en Algérie.....	76
<b>23 :</b> Graphique représentant les cas de décès par tranche d'âge.....	77
<b>24:</b> évolution du nombre de cas de Covid-19 en Algérie, en Suisse, en Norvège et aux Pays-Bas.....	78

# Listes d' abréviations

**1ab** : Replicasepolyprotein 1ab

**3CLpro** : Les protéases de type coronavirus 3C

**AC** :Anticorps

**ACE1** : l'enzyme de conversion de l'angiotensine1

**ACE1 D** : gène qui code pour l'enzyme de conversion de l'angiotensine1

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

**ADNc** : acide désoxyribonucléique complémentaire

**ARN** : acide ribonucléique

**CATH**: Class Architecture Topology/fold Homologous superfamily

**CCoV**: *Canine coronavirus*

**CD4**: cluster de différenciation 4

**CHUV**: Centre hospitalier universitaire Vaudois

**CMH** : complexe majeur d'histocompatibilité

**COVID-19**: Corona Virus Disease 2019

**CPK** : créatine phosphokinase

**E329G** : mutation (Substitution - Missense, position 329, E→G)

**ELISA** : Enzyme Linked Immunosorbent Assay

**H1N1** : Hémagglutinines 1 Neuraminidase sous- type 1

**H7N9** : Hémagglutinines 7 Neuraminidase sous- type 9

**HCoV-229E**: *Human coronavirus 229E*

**HCoV-NL63**: *Human coronavirus NL63*

**Hcov-oc43**: *Human coronavirus OC43*

**HCSP** : Haut Conseil de Santé Publique

**HKU1** : *Hong Kong University 1*

**HLA**: Human Leukocyte Antigen

**HLA-B\*46:01** : human leukocyte Antigen serotype B, 46 fréquence d'allèle

**HUG** : Hôpital universitaire de Genève

**LDH** : Lactate Déshydrogénase

**MERS-COV**: *Middle East respiratory syndrome coronavirus*

**MHV**: *Mouse Hepatitis virus*

**Mpro** : M protein

**Nsp** : non structural protein

**NYHA**: New York Heart Association

**OFSP** : Office fédéral de la santé publique

**OMS** : Organisation Mondiale de Santé

**ORF** : Open Reading Frame

**PCR** : polymerase chain reaction

**PDB**: Protein Data Bank

**RBD**: Receptor Binding Domain

**RBM** : *Receptor Binding Motif*

**RE** : Réticulum endoplasmique

**RO** : nombre de Reproduction

**RT** : reverse transcriptase

**RTC** : réplication/ transcription complexe

**S19P** : mutation (Substitution - Missense, position 19, S→P)

**SARS-CoV-2**: Syndrome Aigu Respiratoire Sévère corona virus

**SDRA** : syndrome de détresse respiratoire aigue

**SFR** : Société Française de Radiologie

**Snp** : protein structural

**SP** : *Signal peptide*

**TDM** : tomodensitométrie

**TDR** : tests de diagnostic rapide

**TEM** : Microdomaines enrichis en tétraspanines

**TGEV**: *Transmissible gastro-enteritis coronavirus*

**TLR**: tolllikereceptor

**TM** : *Transmembrane domain*

**TMPRSS2** : Transmembranaire protéase serine 2

**TROD** : test rapides d'orientation diagnostique

**TTSP** : *Type II transmembrane serine protease*

**UniProt**: universalProtein

**V160M**: polymorphism from Valine to Methionine in position 160

**VIH**: Virus de l'immunodéficience humaine



# Introduction

Dès le 31 décembre 2019, le bureau de l'OMS en Chine a été informé de cas de pneumonie d'origine inconnue, détectés dans la ville de Wuhan, province du Hubei. Un nouveau coronavirus, « SARS-CoV-2 », responsable de cette maladie respiratoire, a été identifié le 7 janvier 2020. La maladie a été dénommée Covid-19 le 11 février 2020 par l'OMS. Elle s'est rapidement propagée, d'abord dans toute la Chine, puis à l'étranger provoquant une épidémie.

Cette épidémie n'a cessé de prendre de l'ampleur, avec un nombre de personnes atteintes en constante augmentation, la plupart des cas étant associés à des voyages en provenance de Chine. Le 30 janvier 2020 et sur recommandation de l'OMS, par le biais de son Directeur Général, a déclaré l'épidémie de coronavirus COVID-19 comme étant une « Urgence de Santé Publique de portée internationale ».

D'après l'évolution de la situation épidémiologique du coronavirus COVID-19, en date du 21 mai 2020, le monde compte 5 014 943 de cas confirmés, avec 1 909 701 guéris et 328 462 de décès. Le premier cas de Covid-19 en Afrique est apparu en février 2020 en Égypte. On note 53 pays africains sur 54 sont actuellement touchés par le coronavirus. Le 20 mai 2020, le continent africain compte 2902 décès confirmés et 35 844 guérisons pour 91 515 cas enregistrés. (OMS, 2020).

L'Algérie n'a pas échappée de ce virus rapidement transmissible. La pandémie s'y propage à partir du 25 février 2020 lorsqu'un ressortissant italien est testé positif au SARS-CoV-2 alors que le premier foyer détecté et qui a fait propager le virus se trouvait dans la wilaya de Blida le 1er mars 2020. Depuis, l'Algérie enregistre une évolution constamment progressive de la pandémie où le nombre de cas confirmés a atteint 35 712 et le nombre de décès est de 1 312 au 10 Aout 2020.

La pandémie de covid19 est une maladie infectieuse causée par un virus appartenant à la famille des  $\beta$ -coronavirus. Il était identifié pour la première fois dans un marché de fruit de mer à Wuhan. La similitude du SRAS-CoV-2 avec le virus de la chauvesouris a atteint 96% de similitude suggérant que la chauve-souris est à l'origine du SRAS-CoV-2 et que son virus s'est adapté pour se transmettre à l'homme.

Deux souches différentes du SRAS-CoV-2 ont pu être identifiées dès le début de l'épidémie: une de type L qui a prédominé au cours des premiers jours de l'épidémie en

Chine (96%), et une de type S, qui était peu présente à Wuhan (4%) mais s'est développée une fois que le virus a commencé à toucher d'autres régions (38%). Au 20 mars 2020, 723 versions du génome du SARS-Cov-2 sont déjà partagées publiquement. Ce qui prouve que des petites variations du génome sont apparues au fur et à mesure que le virus s'est multiplié. La diversité génétique des formes de l'infection et le pouvoir mutationnel du SRAS-CoV-2 ont rendu difficile de découvrir ou mettre en place un vaccin spécifique pour la lutte contre cette épidémie.

En vertu du Règlement Sanitaire International (RSI 2005), l'OMS recommande aux Etats Membres d'intensifier les efforts de préparation à la riposte à ce nouveau virus, y compris le renforcement de la surveillance, de la détection précoce et de la prévention de la propagation de l'infection. Dans ce cadre, le Ministère de la Santé, de la population et de Réforme Hospitalière, ont mis en place un plan national de protection pour lutter contre cette nouvelle menace. Ce dispositif s'appuie sur des mesures de sécurité élaborées par l'OMS, accompagné des ajustements nécessaires liés aux caractéristiques de ce nouvel agent.

A cet effet, dans le présent travail nous avons assigné comme objectifs de :

- Décrire le nouveau coronavirus sur tout le plan, structural, génétique et fonctionnel afin de mieux connaître ses caractéristiques et savoir l'étendue de sa gravité.
- Tenter d'apporter une synthèse d'informations pour la compréhension et l'exploration de processus de transmission et d'infection de ce virus.
- Mettre en valeur le dispositif de mesures de sécurité afin de sensibilisation et conseil, en raison de l'absence de médicament contre ce virus.
- Reporter les événements depuis le début de la pandémie dans une étude état des lieux dans le monde et en Algérie particulièrement.

**CHAPITRE I**

**Généralités**

**sur les**

**corona virus**

## **1. Généralités sur les coronavirus**

### **1.1. Définition**

Les coronavirus forment une famille de virus variés qui peut infecter aussi bien l'homme que l'animal. Leur nom signifie "virus en couronne" et vient du fait qu'ils possèdent tous un aspect en forme de couronne lorsqu'ils sont observés au microscope. Les coronavirus ont été identifiés pour la première fois chez l'humain dans les années 1960. Il s'agit de virus causant des maladies émergentes, c'est-à-dire des infections nouvelles dues à des modifications ou à des mutations du virus.

Les coronavirus humains causent principalement des infections respiratoires, allant du rhume sans gravité à des pneumopathies sévères parfois létales. Ils peuvent aussi s'accompagner de troubles digestifs tels que des gastro-entérites.

### **1.2. Historique**

Les coronavirus font partie de l'ordre des Nidovirales, de la famille des Coronaviridae et de la sous-famille des Corona virinae qui regroupe 4 genres : alpha coronavirus, beta coronavirus, gamma coronavirus et deltacoronavirus. Les coronavirus infectent une grande diversité d'hôtes, incluant de nombreuses espèces d'oiseaux et de mammifères. Les alphacoronavirus et betacoronavirus circulent parmi les mammifères, les gammacoronavirus et les deltacoronavirus infectent les oiseaux et les mammifères.

Les premiers coronavirus humains 229E (HCoV-229E) et OC43 (HCoV-OC43) furent isolés dans les années 1960 et sont classés respectivement parmi les alphacoronavirus et beta coronavirus. En particulier, HCoV-229E a été découvert au Royaume-Uni dans des lavages nasals de personnes ayant un rhume (Hamre and Procknow, 1966). Parce que ces virus étaient peu pathogènes, cette famille de virus suscita peu d'intérêt en médecine humaine jusque dans les années 2000, ce qui explique le peu de données actuelles malgré l'ancienneté de leur découverte.

En 2002, un premier coronavirus hautement pathogène émergea dans la population humaine, le beta coronavirus SARS-CoV. Il fut responsable d'une épidémie de syndromes respiratoires aigus sévères qui débuta en Chine avant de se propager rapidement à travers le monde. Malgré des mesures de quarantaine efficaces qui permirent de contenir l'épidémie,

environ 8000 personnes furent infectées avec un taux de mortalité de 10% environ (WHO, 2004).

En 2004 et en 2005 : à la suite de l'épidémie de SARS-CoV, les beta coronavirus humains NL63 (HCoV-NL63) et HKU1 ont été respectivement découverts et sont responsables d'infections peu sévères (Hoek *et al.*, 2004; Woo *et al.*, 2005).

De nouveau en 2012, un coronavirus fut isolé chez un patient atteint d'une pneumonie sévère. Ce beta coronavirus, apparu en Arabie Saoudite, fut nommé Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV). A ce jour, le MERS-CoV est responsable d'une épidémie qui est toujours en cours, mais restreinte à la péninsule arabique, avec un nombre total de plus de 2000 cas recensés et un taux de mortalité d'environ 35% (WHO, 2018).

Le Sars-CoV-2 est le nom officiel du nouveau coronavirus identifié le 9 janvier 2020 dans la ville de Wuhan, d'abord appelé coronavirus de Wuhan ou 2019-nCoV, le nom a été proposé par International Committee on Taxonomy of Viruses, l'organisme en charge de la classification des virus, Il est l'agent étiologique de l'épidémie de pneumopathie infectieuse qui s'est répandue en Chine et dans le monde à partir de fin décembre 2019. Cette maladie a été nommée Covid-19 par l'OMS, le 11 février 2020.

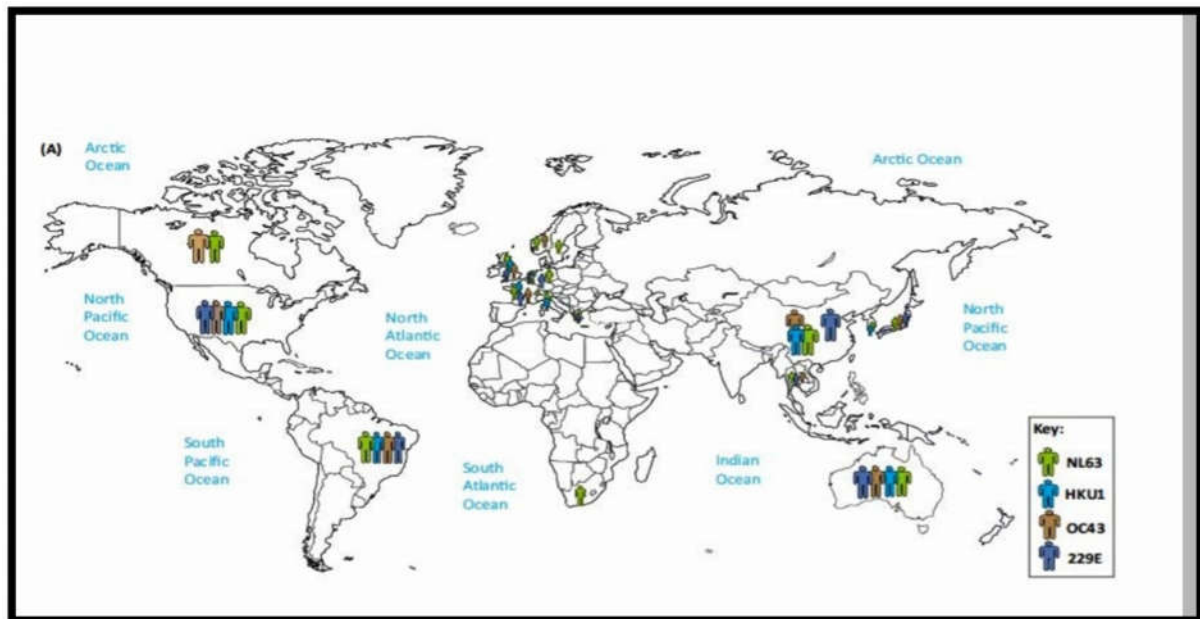
On distingue cliniquement les coronavirus humains faiblement pathogènes, dont font partie HCoV-229E, HCoV-NL63, HKU1 et OC43 et deux coronavirus humains hautement pathogènes, le MERS-CoV et le SARS-CoV(1-2).

## **2. Epidémiologie**

### **2.1. Distribution géographique des coronavirus**

Les coronavirus ont une distribution mondiale ; HCoV-229E et HCoV-OC43 sont identifiés depuis les années 1960 et ont été isolés sur tous les continents.

Les coronavirus humains isolés plus récemment (HCoV-NL63 et HKU1) ont été décrits dans de nombreux pays. Des cas d'infections par HKU1 en dehors de l'Asie ont été détectés à New Haven aux Etats-Unis chez des enfants, ainsi qu'en Australie, en France, et au Brésil, indiquant une circulation mondiale du virus. HCoV-NL63 a été initialement retrouvé aux Pays-Bas fin 2004, puis a été isolé dans de nombreux pays (**Figure 1 .A**) (Su *et al.*, 2016) .



**Figure 1(A).** Distribution mondiale des coronavirus humains (Su *et al.*, 2016).

Les couleurs vertes, bleues, brunes et violettes représentent la distribution globale des coronavirus humains NL63, HKU1, OC43 et 229E respectivement.

L'épidémie causée par le SARS-CoV a débuté dans la province de Guangdong dans le sud de la Chine en novembre 2002, puis s'est répandue à d'autres pays en Asie, en Amérique du Nord et en Europe (37 pays/régions au total) pendant 9 mois. Le SARS-CoV ne circule plus actuellement. Les pays autour de la péninsule arabique sont reconnus comme endémiques pour le MERS-CoV et l'Arabie Saoudite est le pays qui a signalé le plus de cas. Depuis sa découverte en 2012, 27 pays ont déclaré des cas d'infection par le MERS-CoV dont l'origine est souvent liée à un voyage dans la péninsule arabique. En 2015, l'exportation d'un cas d'infection en Corée a été à l'origine d'une épidémie secondaire de 186 cas, soulignant la capacité de ce coronavirus à disséminer rapidement dans une population naïve (**Figure 1.B**). En décembre 2019, Une épidémie de pneumonies d'allure virale d'étiologie inconnue a émergé dans la ville de Wuhan (province de Hubei, Chine). Le 9 janvier 2020, la découverte d'un nouveau coronavirus a été annoncée officiellement par les autorités sanitaires chinoises et l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Ce nouveau virus est l'agent responsable de cette nouvelle maladie infectieuse respiratoire appelée Covid-19 (pour CoronaVirusDisease).

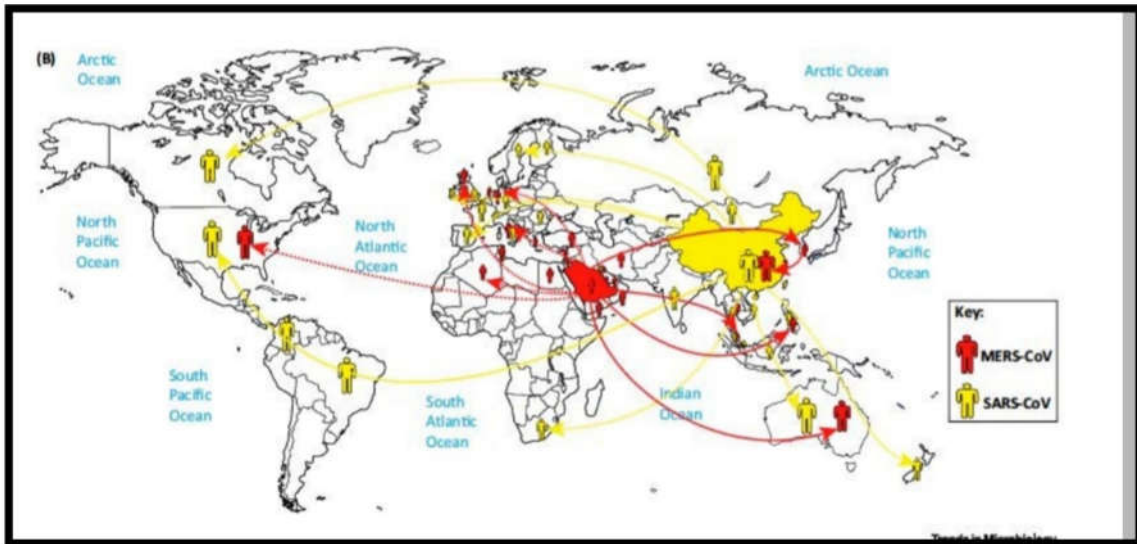


Figure 1(B). Distribution mondiale des coronavirus humains (Su *et al.*, 2016).

Les couleurs rouges et jaunes représentent la distribution globale du MERS-CoV et du SARS-CoV respectivement.

## 2.2. Réservoir et origine des coronavirus

Les alpha- et beta coronavirus semblent avoir comme origine les chauvesouris, sauf certains betacoronavirus qui pourraient avoir émergé à partir de rongeurs (Lau *et al.*, 2015a) ;tandis que les delta- et gamma coronavirus auraient pour origine les oiseaux (Woo *et al.*, 2012).Tandis que le SARS-CoV et le MERS-CoV ont des origines zoonotiques (Figure2).

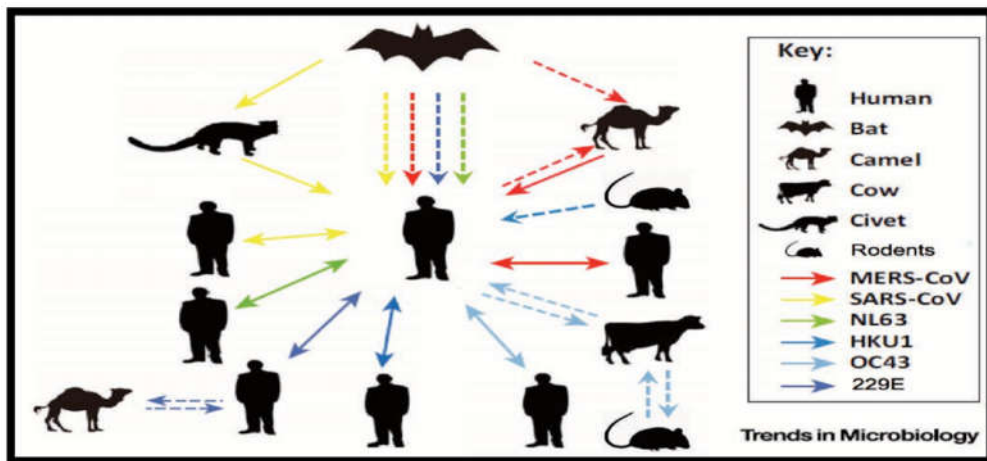


Figure 2. Transmission intra- et inter-espèces des coronavirus humains. Les flèches rouges, jaunes, vertes, bleues, marrons et violettes représentent la transmission du MERS-CoV, SARS-CoV, HCoV-NL63, HCoV-HKU1, HCoV-OC43, et HCoV-229E respectivement, entre les chauves-souris, les dromadaires, les vaches, les humains et les civettes palmées (voir légende). Les flèches pleines représentent les transmissions confirmées entre deux espèces et les flèches en pointillé représentent les transmissions suspectées (Su *et al.*,2016).



L'introduction de ces virus dans la population humaine a probablement eu lieu *via* des espèces intermédiaires, mais cela reste débattu en ce qui concerne le SARS-CoV (Guan *et al.*, 2003 ; Yakan et Kanj, 2014). Le SARS-CoV appartient à l'espèce SARS-related coronavirus qui comprend aussi de nombreux virus de chauve-souris. En 2003, des virus proches du SARS-CoV ont été identifiés chez les chauves-souris, cependant ils n'étaient pas capables d'utiliser l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) humaine comme récepteur. Les SARS-related coronavirus ont été identifiés chez au moins 11 espèces de chauvesouris en Asie, en Afrique et en Europe (Lau *et al.*, 2005; Li *et al.*, 2005; fefferle *et al.*, 2009) ; Il a été suggéré que la civette palmée (*Pagumalarvata*) puisse être un hôte intermédiaire dans lequel le virus se soit adapté pour finalement infecter les humains.

Les SARS-related coronavirus de chauve-souris diffèrent notamment du SARS-CoV humain car ce sont des virus incapables d'utiliser le même récepteur cellulaire ACE2. De plus, il a été montré que l'ORF8 du SARS-CoV a une délétion de 29 nucléotides comparé à l'ORF8 des SARS-related coronavirus de chauve-souris.

Une étude récente suggère que les chauve-souris Horseshoe chinoises de la famille des Rhinolophidae pourraient être le réservoir naturel du SARS-CoV (Ge *et al.*, 2013 ; Poon *et al.*, 2005); Dans cette étude, deux SARS-related coronavirus ont été identifiés à partir de prélèvements fécaux de chauve-souris, dont la séquence est la plus proche du virus humain jamais rapportée. Il a été montré qu'un des isolats (WIV1) était capable de reconnaître le récepteur ACE2 humain et de se répliquer dans certaines lignées de cellules humaines, ce qui suggère que ce virus puisse infecter l'Homme sans adaptation. La pathogénicité de cette souche n'a cependant pas été établie (Ge *et al.*, 2013; Poon *et al.*, 2005; Wu *et al.*, 2016).

## **2.3. Infection par les coronavirus**

### **2.3.1. Clinique**

#### **2.3.1.1. Période d'incubation**

La période d'incubation des infections à HCoV-NL63, HCoV-HKU1, HCoV-OC43 et HCoV-229E est de 2 à 5 jours en moyenne tandis qu'elle est de 2 à 13 jours en moyenne pour le MERS-CoV et le SARS-CoV. Dans le cas du HCoV-229E, les symptômes induits par l'infection durent en moyenne 7 jours, mais peuvent parfois dépasser 18 jours.

### **2.3.1.2. Symptômes**

Les infections respiratoires induites par les coronavirus peuvent être hautes (rhinites, laryngites) ou basses (bronchites, bronchiolites ou pneumopathies) chez les humains, et ne sont cliniquement pas distinguables des infections respiratoires causées par d'autres pathogènes comme les rhinovirus ou le virus de la grippe A. Des adultes volontaires en bonne santé furent infectés par HCoV-229E et il a été montré que 50% développent un rhume, les 50% restants ne développant pas de symptômes. L'infection est caractérisée par un malaise, des céphalées, une rhinorrhée, des frissons et des maux de gorge ; Une petite portion des patients (10 à 20%) a aussi montré de la toux et une fièvre. Les infections à HCoV-NL63, HCoV-HKU1 et HCoV-OC43 sont caractérisées par les mêmes symptômes que l'infection par le HCoV-229, une tachypnée.

Les manifestations cliniques des infections par le SARS-CoV ou MERS-CoV sont plus sévères que les infections par les coronavirus faiblement pathogènes. Les patients infectés par le SARS-CoV présentaient initialement une fièvre, des myalgies, des maux de tête, un malaise et des frissons, suivis par une toux non productive, une dyspnée et une détresse respiratoire généralement 5 à 7 jours après le début des symptômes, ce qui peut entraîner la mort ; Dans certains cas, une infection du foie, des reins et du cerveau a été rapportée. L'infection du tractus gastro-intestinal a également été décrite et environ un tiers des patients infectés présentaient des symptômes tels que des diarrhées et des vomissements. Les manifestations cliniques de l'infection par MERS-CoV vont d'une infection asymptomatique à une pneumonie sévère avec une détresse respiratoire aiguë et un choc septique. Les cas mortels d'infections à SARS-CoV et MERS-CoV ont lieu après respectivement 13 et 14 jours en moyenne. Le MERS-CoV semble avoir un taux de mortalité plus important (35%) que le SARS-CoV (10%), ce qui peut être expliqué par une prévalence importante des comorbidités parmi les patients infectés.

### **2.3.2. Diagnostic**

Dans la plupart des cas, le diagnostic de l'infection à coronavirus n'est pas nécessaire, car la maladie étant bénigne et se résolvant par elle-même.

Toutefois, le diagnostic de la pneumonie virale nécessite une confirmation en laboratoire à cause des ressemblances entre les symptômes cliniques des différents virus à tropisme respiratoire, comme le virus de la grippe. De plus, le diagnostic des infections à MERS-CoV

et SARS-CoV est essentiel pour la gestion clinique et le contrôle épidémiologique des infections.

La culture des coronavirus nécessite des conditions de croissance particulières demandant des installations de recherche pour l'isolement. Elle n'est pas utilisée pour le diagnostic. Le diagnostic d'une infection par le MERS-CoV nécessite souvent l'analyse de plusieurs échantillons prélevés sur plusieurs jours. C'est pourquoi une enquête doit être menée avant même d'avoir les résultats du laboratoire pour les cas suspects, lorsqu'un patient ayant une infection respiratoire aiguë sévère a voyagé au Moyen-Orient ou a été en contact avec des personnes infectées.

### **2.3.3. Principes de la prise en charge et de la prévention**

Aucun médicament antiviral ni vaccin n'est actuellement approuvé pour le traitement et la prévention des infections à coronavirus. Le traitement symptomatique ainsi que la prévention des complications restent les stratégies les plus importantes pour la gestion des infections par le SARS-CoV ou le MERS-CoV ainsi que lors de cas sévères d'infections par le HCoV-229E, le HCoV-NL63, le HCoV-HKU1 ou le HCoV-OC43. De nombreux composés peuvent inhiber la réplication et/ou l'entrée de coronavirus en culture cellulaire ou en modèle animal, cependant ces composés n'ont pas toujours prouvé leur efficacité chez l'humain. Dans le cas du SARS-CoV et du MERS-CoV, certains médicaments ont été utilisés de manière empirique ou évalués dans des essais cliniques non randomisés.

Ainsi des patients ont été traités avec différentes combinaisons de drogues incluant la ribavirine, des corticostéroïdes, l'interféron alpha ou des inhibiteurs de protéases. Cependant, le bénéfice de ces traitements pour les patients infectés par le SARS-CoV ou MERS-CoV n'est pas certain. Parmi les potentiels traitements étudiés, l'interféron de type I (IFN- $\alpha$ ) est capable de moduler la permissivité virale et l'efficacité de réplication en faisant basculer les cellules infectées et voisines dans un état antiviral. L'IFN- $\alpha$  présente une activité antivirale puissante vis-à-vis du HCoV229E in vitro et in vivo. Cependant, l'administration intranasale prolongée d'IFN- $\alpha$  à des volontaires infectés par HCoV-229E a donné lieu à une décharge nasale teintée de sang, un effet secondaire qui est peut-être pire que le rhume causé par HCoV-229E (Tyrell *et al.*, 1986).

La ribavirine est un analogue nucléosidique de la guanosine agissant sur la réplication virale. Elle possède un large spectre antiviral. Elle semble être active contre le MERS-CoV et le SARS-CoV mais à haute dose, ce qui entraîne des effets secondaires sévères parmi les

patients traités. De plus, le tableau clinique n'est pas amélioré significativement. Parmi les traitements testés :

-le lopinavir est un des plus intéressants. C'est un inhibiteur de protéase utilisé pour traiter les infections par le VIH (virus de l'immunodéficience humaine), habituellement commercialisés avec le ritonavir pour obtenir un effet « boost » (lopinavir-ritonavir). Le lopinavir et/ou le lopinavir-ritonavir ont une activité anti-coronavirus in vitro et in vivo chez les primates non humains infectés par le MERS-CoV et dans les essais non randomisés de patients atteints par le SARS-CoV. La prévention de l'infection par les coronavirus est importante puisqu'aucun traitement ni vaccin n'est commercialisé. Il a été montré que l'infection par les coronavirus dont HCoV-229E dans l'enfance n'induit pas d'immunité protectrice. La réinfection a lieu quand le niveau d'anticorps dirigés contre le virus est faible. Il a été montré que les anticorps anti-HCoV-229E sont détectés jusqu'à un an après l'infection, indiquant que la protection conférée par ces anticorps est courte. Il est donc probable que chaque individu contracte de nombreuses infections par les coronavirus faiblement pathogènes au cours de sa vie. Pour le SARS-CoV et le MERS-CoV, le contact rapproché dans la vie courante ou lors de l'hospitalisation a été impliqué dans les infections interhumaines. Il semble que les patients ayant été infectés par le SARS-CoV gardent des anticorps dirigés contre le receptor binding domaine la protéine S pendant au moins 3 ans après l'infection (Cao *et al.* , 2010).

Dans le cas d'infections par les coronavirus hautement pathogènes, les patients atteints sont isolés et les agents de santé doivent porter des équipements de protection individuels (EPI) et avoir une hygiène des mains appropriée). Les EPI comprennent une blouse, des gants propres et une protection faciale c'est-à-dire un masque médical plus une visière et des lunettes ou un écran facial. La prévention de l'infection par isolement respiratoire n'est pas nécessaire pour les coronavirus faiblement pathogènes. Cependant, il est recommandé d'utiliser les mesures de précaution standard à l'hôpital (lavage des mains, matériel à usage unique etc.)

## **2. Biologie des coronavirus**

### **2. 1.Structure et morphologie de la particule virale**

Les coronavirus sont des particules virales enveloppées pléomorphes de 60 à 200 nm de diamètre. L'aspect en couronne visible en microscopie électronique est dû à la présence sur l'enveloppe virale de spicules en forme de massue de 20 nm de hauteur et constitués de la

protéine de surface S. Les autres glycoprotéines d'enveloppe sont la protéine M, la protéine E et, pour les coronavirus du groupe 2, l'hémagglutinine-estérase. La capside virale est de symétrie hélicoïdale, elle est constituée de la protéine N, qui est étroitement liée à l'ARN génomique.

La protéine S est une glycoprotéine membranaire de type I, elle est organisée en trimères, et est composée de deux sous-unités nommées S1 (partie globulaire) et S2 (partie en forme de tige). La protéine S joue un rôle primordial dans les premières étapes du cycle viral ; elle est responsable de l'attachement du virion à la cellule cible par sa sous-unité S1, et détermine en grande partie le tropisme tissulaire du virus et son spectre d'hôte ; elle est également responsable de la fusion membranaire par sa sous-unité S2. Par ailleurs, elle est la cible principale de la réponse immunitaire cellulaire et humorale et induit la formation d'anticorps neutralisants (Wentworth, 2007) ; De ce fait, comme la plupart des protéines de surface, elle présente des régions hypervariables, lui permettant d'échapper à la pression immunitaire, et, le cas échéant, de pouvoir élargir son tropisme cellulaire. La protéine S des coronavirus possède une faible activité hémagglutinante et se lie aux acides sialiques.

Cependant, l'entrée dans les cellules cibles semble requérir l'interaction avec un récepteur protéique spécifique. Ainsi, des récepteurs cellulaires sont identifiés pour certains coronavirus : molécule CEACAM1 pour le virus de l'hépatite murine (MHV), l'aminopeptidase N ou CD13 pour plusieurs coronavirus du groupe 1 (HCoV-229E, coronavirus porcins TGEV et PRCV, coronavirus canins et félins), la molécule ACE2 pour HCoV-NL63 et le SARS-CoV (Wentworth *et al.*, 2007). Les interactions entre protéine S et récepteur semblent complexes, et de nombreuses données restent incomprises : le site de liaison de S à son récepteur RBD est localisé dans différentes régions de la protéine selon l'espèce de coronavirus, le clivage de S en ses deux sous-unités S1 et S2 est variable selon le coronavirus et le type cellulaire, le rôle de la liaison aux acides sialiques n'est pas déterminé (Wentworth *et al.*, 2007). Certaines données expérimentales sont attendues : malgré des séquences en acides aminés conservées au niveau de la protéine S1 des HCoV-229E et NL63, ces deux coronavirus humains.

## **2.2. Organisation du génome**

Le génome des coronavirus étant un ARN simple brin ainsi le virus HCoV-229E présente un ARN simple brin de polarité positive de 27,2 kb, il possède une extrémité 5' coiffée et une queue polyadénylée (polyA) en 3'.

- L'extrémité 5' : contient également une séquence régulatrice de transcription (TRS) leader et une région non traduite (UTR) contenant plusieurs structures secondaires nécessaires à la réplication et à la transcription.
- dans l'UTR de l'extrémité 3' : il y a des structures ARN indispensables à la réplication et à la synthèse d'ARN viral sont également présentes dans cette région.
- Plusieurs cadres ouverts de lecture sont présents : Deux cadres ouverts de lecture ORF1a et ORF1b chevauchants occupent les deux premiers tiers du génome (Figure 5). Ils codent des polyprotéines clivées en 16 protéines non structurales (nsp) nécessaires à la réplication virale (Ponnusamy *et al.*, 2006); qui code les protéines structurales S, M, N et E et contient le gène codant l'unique protéine accessoire ORF4a du HCoV-229E (Zhang *et al.*, 2014).
- L'ordre des gènes, inchangé parmi tous les membres de la famille des coronavirus, est 5'-réplicase-S-E-M-N-3'.
- Chaque gène est précédé d'une séquence régulatrice de la transcription (TRS) nécessaire à l'expression de chacun de ces gènes (Fehr and Perlman., 2015), ces séquences sont constituées d'une séquence « core » et de séquences régulatrices en 5' et 3' de cette séquence core.
- La séquence core du TRS leader en 5' du génome est identique à la séquence core des TRS localisé à l'extrémité 5' des gènes, ce qui joue un rôle important dans la synthèse discontinue des ARNs.

## 2.3 Protéines structurales

### 2.3.1 Protéine N

- La protéine N est une protéine de 50 kDa qui en capsid le génome viral pour former la nucléocapside hélicoïdale.
- La protéine N du TGEV (Transmissible GastroEnteritis Virus, un alphacoronavirus porcine proche du HCoV-229E) semble être phosphorylée (Calvo *et al.*, 2005), bien que le rôle de cette phosphorylation soit encore mal connu.
- la protéine N du HCoV-229E peut s'auto-assembler pour former des oligomères.
- La nucléocapside est entourée d'une bicouche lipidique dérivée de la cellule hôte, dans laquelle sont enchâssées les trois protéines d'enveloppe S, M et E.

### 2.3.2 Protéine S :

- La protéine S joue un rôle majeur lors de l'entrée virale (Belouzard *et al.*, 2012).
- C'est une protéine transmembranaire de type I fortement N-glycosylée, de 180 à 200 kDa qui s'assemble en homotrimères à la surface de la particule virale.
- Elle possède un long domaine N-terminal et un court domaine C-terminal (**Figure 3**).
- Elle joue une double fonction dans l'entrée virale en permettant d'une part la liaison du récepteur cellulaire et d'autre part la fusion de l'enveloppe virale avec les membranes des cellules cibles.
- Elle a un rôle déterminant pour le tropisme cellulaire et pour la pathogénicité (Hulswit *et al.*, 2016).

### 2.3.3 Protéine M

- La protéine de membrane M est la plus abondante de l'enveloppe
- joue un rôle majeur dans l'assemblage du virion.
- Elle est capable d'interagir avec elle-même et toutes les autres protéines structurales S, E et N (Ujike et Taguchi., 2015).
- Elle a un poids moléculaire de 25 à 30 kDa.
- L'extrémité N-terminale, également appelée ectodomaine, est localisée à l'extérieur du virion (**Figure 3**).
- Toutes les protéines M connues sont glycosylées au niveau de l'ectodomaine.
- Les protéines M des *alpha*- et gammacoronavirus sont N-glycosylées tandis que la plupart des protéines des betacoronavirus sont O-glycosylées.
- Le SARS-CoV, bien qu'étant un betacoronavirus, a une protéine M soit N-glycosylée.
- L'ectodomaine est suivi de 3 passages transmembranaires ; L'extrémité C-terminale, constituant environ la moitié de la protéine, se situe dans le virion, et est également nommée endodomaine. Cette topologie N-exo/C-endo de la protéine M est commune à la plupart des coronavirus, à l'exception du TGEV (Transmissible gastroenteritis coronavirus).
- Ce virus, en plus de la topologie N-exo/C-endo, peut adopter une topologie additionnelle C-exo.

- L'extrémité C-terminale de la protéine M des coronavirus contient un domaine amphipathique conservé, associé aux membranes et proche du troisième domainetransmembranaire.

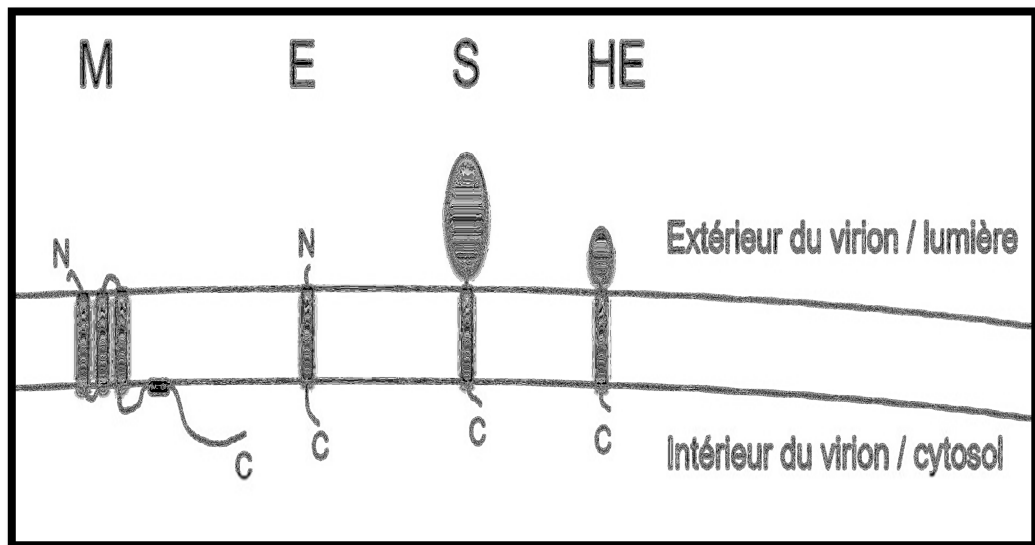
#### **2.3.4 Protéine E**

- La petite protéine d'enveloppe E a un rôle dans la sécrétion des virions.
- C'est une protéine peu abondante de 9 à 10 kDa.
- Elle a une extrémité N-terminale courte, suivie d'un domaine transmembranaire puis d'une extrémité C-terminale constituant la majorité de la protéine (Figure 4).
- La protéine E ne possède pas de peptide signal clivable ce qui suggère que c'est une protéine transmembranaire de type II (Raamsman., 2000).
- La protéine E du HCoV-229E a une activité de canal ionique *in vitro* dont le rôle dans le cycle viral reste à démontrer (Masters, 2006; Wilson *et al.*, 2006).

#### **2.3.5 Protéine HE**

- Certains betacoronavirus comme les betacoronavirus MHV ou OC43 possèdent une quatrième protéine structurale,
- l'hémagglutinine-estérase (HE), à la surface des virions.
- Cette protéine transmembranaire de type I de 70 kDa.
- possède un grand ectodomaine, un domaine transmembranaire et un endodomaine court.
- La protéine hémagglutinine, peut se lier aux acides sialiques. De plus, elle possède une activité acétylestérase clivant les groupements acétyl des acides 9-O- ou 4-O-neuraminiques acétylés.





**Figure 3.** Topologie des protéines structurales présentes de l'enveloppe des coronavirus. Toutes les protéines sont sous forme de monomère, mais les protéines S et HE forment respectivement des homotrimeres et homodimeres. L'extrémité N-terminale est signalée par « N » tandis que l'extrémité C-terminale est signalée par un « C » (Su *et al.*, 2016).

#### 2.4. Protéines non structurales

Les protéines non structurales des coronavirus sont situées dans les deux premiers tiers du génome, composés de deux ORFs (ORF1a et ORF1b) chevauchantes. Ces deux ORFs sont traduites en deux polyprotéines, pp1a et pp1ab, qui sont elles-mêmes clivées par deux protéases virales permettant la libération des 16 protéines non structurales (nsps).

- Le nsp1 : a un rôle dans la protection contre le système immunitaire en neutralisant la réponse immunitaire dépendante à l'interféron.
- Le rôle de nsp2 : est mal connu.
- La protéine nsp3 : contient des domaines protéases homologues à la papaïne (papaïne-like protease PL).
- Cette protéase permet la libération des nsp1, nsp2 et nsp3 par clivage de la polyprotéine. Elle aurait également un rôle majeur lors de la synthèse de l'ARN des coronavirus et est importante lors de l'ancrage dans le réseau membranaire, tout comme les protéines nsp6 et nsp4.
- La deuxième protéase virale nsp5 : est une protéase de type sérine qui appartient à la famille de la chymotrypsine (3C-like proteinase 3CLpro ou Main protease M). Elle permet la libération des nsps 4 à 16 (Fehr et Perlman, 2015).

- L'enzyme-clé lors de la réplication est la protéine nsp12 : qui est l'ARN polymérase ARN-dépendante (RdRp).
- Le nsp8 : a également une activité ARN polymérase ARN-dépendante, en association avec nsp7. Nsp9 peut se lier à de l'ARN et de l'ADN et pourrait protéger l'ARN naissant au cours de la synthèse.
- La coiffe présente à l'extrémité 5' des ARN est un facteur critique pour l'initiation de la synthèse protéique et la stabilisation des ARNm.
- La réplication des coronavirus étant cytoplasmique, la coiffe est formée grâce à des protéines virales.
- La protéine nsp10 fait partie du complexe de méthylation des ARNm et stabiliserait l'activité de nsp16 (Denison *et al.*, 2011).
- La protéine nsp13, qui a une activité ARN hélicase, est nécessaire pour le déroulement de substrats d'ARN ou d'ADN à partir de leur extrémité 5'. Elle possède une activité ARN 5'-triphosphatase probablement utile à la formation de la coiffe.
- Deux activités importantes pour la coiffe, l'activité N7-méthyltransférase (N7-MT) et l'activité 2'O-méthyltransférase (2'O-MT) sont fournies par les nsps 14 et 16 respectivement. La méthylation de coiffe sert de protection contre la dégradation par les nucléases de l'hôte.
- La protéine nsp15 est une endoribonucléase retrouvée chez tous les Nidovirus mais son rôle lors de la réplication virale est mal connu.
- Enfin, la protéine nsp14, qui a une activité d'exoribonucléase (ExoN) en plus de son activité N7-méthyltransférase, assure la fidélité de la réplication. Elle joue un rôle critique dans les mécanismes assurant la stabilité génétique du génome viral, ce qui permet probablement aux coronavirus d'assurer la réplication de leur génome exceptionnellement long.
- L'inactivation de l'exoribonucléase du SARS-CoV entraîne une diminution de la fidélité de la réplication également *in vivo*, et une diminution de la pathogénèse chez des souris infectées. Cette inactivation de l'exoribonucléase semble être stable *in vivo* (Graham *et al.*, 2012).
- L'activité de l'exoribonucléase semble conférer une résistance du virus aux antiviraux mutagènes (analogues nucléosidiques), comme il a été montré pour le SARS-CoV, confirmant le rôle de correction des erreurs par nsp14.

## 2.5. Protéines accessoires

En plus des protéines structurales et non structurales, des ORFs accessoires spécifiques d'espèces peuvent être localisées entre les locus des gènes des différentes protéines structurales.

A ce jour, une seule protéine accessoire a été décrite pour HCoV-229E: ORF4a. Le locus de cette protéine est situé entre les protéines structurales S et E, et est conservé parmi les coronavirus. Elle correspond à l'ORF3a du SARS-CoV pour laquelle il a été montré qu'elle pouvait être localisée à la surface cellulaire où il semble qu'elle forme des homotétramères (Lu *et al.*, 2006).

L'ORF3a formait un canal ionique sensible au potassium, mais sans montrer une sélectivité vis-à-vis du potassium. Il a ensuite été montré *in vitro* à l'aide de siRNA que l'inhibition de l'ORF3a diminuait l'exocytose du virus, sans modifier la réplication. L'étude *in vitro* de l'ORF3a a montré que cette protéine aurait une fonction pro-apoptotique (caspase-dépendante), et l'activité de canal ionique semble être indispensable pour l'apoptose ; L'ORF3a pourrait être une viroporine.

La protéine ORF4a du HCoV-229E est tronquée en comparaison de la protéine accessoire du SARS-CoV présente au même locus ; Elle n'a que peu été étudiée, mais il semblerait qu'elle présente plusieurs caractéristiques similaires à l'ORF3a du SARS-CoV. L'ORF4a du HCoV-229E peut se présenter sous forme d'oligomères, et il semble qu'elle ait un rôle de canal ionique non sélectif et puisse augmenter la perméabilité membranaire, régulant ainsi la production virale (Zhang *et al.*, 2014).

## 3. Pathologies liées aux coronavirus humains

Les HCoVs sont essentiellement étudiés dans le cadre d'infections respiratoires. Leur implication précise dans des pathologies digestives et neurologiques chez l'homme est encore controversée. Les HCoV sont détectables dans les selles. Ils ont été mis en cause dans les entérocolites nécrosantes du nourrisson dans les années 1980, et dans les diarrhées aiguës et chroniques, suite à l'observation en microscopie électronique de particules virales dans les selles : ces particules à la morphologie caractéristique ont été alors désignées sous le nom de human enteric coronavirus (HEVC) ou coronavirus-like particles (CVLPs) (Chan *et al.*, 2007).

L'ARN des HCoV est détectable dans les selles des patients présentant des infections

respiratoires à HCoV accompagnées de signes digestifs (Woo *et al.*, 2007). S'agit-il seulement d'une excrétion digestive ou de la détection d'un agent responsable des symptômes entériques ; Il faut noter qu'un certain nombre de coronavirus animaux sont responsables d'authentiques pathologies entériques graves, avec une mortalité importante, notamment chez les nouveau-nés. Concernant le système nerveux central, les HCoV font partie de la longue liste d'agents potentiellement responsables de pathologies démyélinisantes, notamment de la sclérose en plaque. Certaines études ont montré le caractère neuroinvasif des HCoV classiques et suggèrent l'existence d'infections persistantes dans le tissu cérébral. Rappelons que le paradigme de la SEP est l'encéphalomyélite induite par l'infection expérimentale de souris par certaines souches neurotropes de coronavirus murins (MHV).

Les HCoV sont essentiellement responsables d'infections respiratoires. Comme de nombreux virus, leur responsabilité n'est pas toujours prouvée par le contrôle des critères du postulat de Koch adaptés aux virus par Rivers en 1937 (ensemble des critères établissant un virus comme cause de la maladie). Cependant, Les études récentes montrent que les patients infectés par un HCoV hors SARS-CoV peuvent présenter une infection respiratoire haute (rhinite, laryngite, otite) ou basse (bronchite, bronchiolite, ou pneumopathies) (Bastien *et al.*, 2005).

Le coronavirus humain le plus pathogène est le SARS-CoV. Au cours de cette infection, après une incubation silencieuse de deux à dix jours, le tableau clinique débute par un syndrome pseudo grippal banal associant de la fièvre et des signes généraux à type de frissons, courbatures, asthénie, et anorexie. Après quatre à six jours, la période d'état s'installe et est marquée par l'apparition de signes respiratoires (toux, dyspnée) accompagnés parfois de signes pharyngés. Les manifestations digestives sont présentes dans environ 30 % des cas (pourcentage variable selon les séries publiées) et associent diarrhées, vomissements, et douleurs abdominales. L'examen et la radiographie pulmonaire révèlent une pneumopathie soit focalisée soit diffuse.

#### 4. Détection des coronavirus humains

Les techniques moléculaires sont les méthodes de choix pour la détection des HCoV, virus difficilement cultivables, et pour lesquels il n'existe pas d'anticorps spécifiques validés pour une utilisation à visée diagnostique. La détection de l'ARN des HCoV est réalisée par RT-PCR, suivie soit d'une PCR nichée, soit d'une hybridation moléculaire confirmant la

spécificité du produit amplifié. Actuellement, comme pour tous les virus, ces techniques ont tendance à être remplacées par des PCR en temps réel, l'identification de nouveaux coronavirus (HCoV NL63 et HKU1) et la mise en évidence pour certains de différents géotypes rendent de plus en plus complexe la détection de ces virus. La disponibilité de séquences de plus en plus nombreuses et d'origine géographique diverse permet d'apprécier la diversité génétique de ce groupe de virus, et d'affiner le choix des amorces d'amplification. L'objectif principal d'un outil de détection des HCoV est de disposer d'une technique fiable, sensible, et dont le coût et la faisabilité reste raisonnable.

**CHAPITRE II**  
**Le nouveau**  
**coronavirus SARS-**  
**CoV-2**

## 1. Origine et apparition de virus

### 1.1. Définition

La Covid-19 est une maladie provoquée par un virus de la famille des Coronaviridae, le SARS-CoV-2. Ce nouveau coronavirus a été appelé SARS-CoV-2 (SARS pour "Syndrome Aigu Respiratoire Sévère" et CoV pour "Coronavirus"). Cette maladie infectieuse est une zoonose, dont l'origine est encore débattue. Elle s'est rapidement propagée, d'abord dans toute la Chine, puis à l'étranger provoquant une épidémie. Cette maladie respiratoire peut infecter les humains entraînant le plus souvent des symptômes bénins de type rhume.

La maladie est nommée Covid-19 le 11 février 2020 par l'OMS:

- "Co" signifie "corona",
- "vi" pour "virus"
- "D" pour "disease" ("maladie" en anglais)
- Le chiffre 19 indique l'année de l'apparition : 2019.

### 1.2. Origine du virus

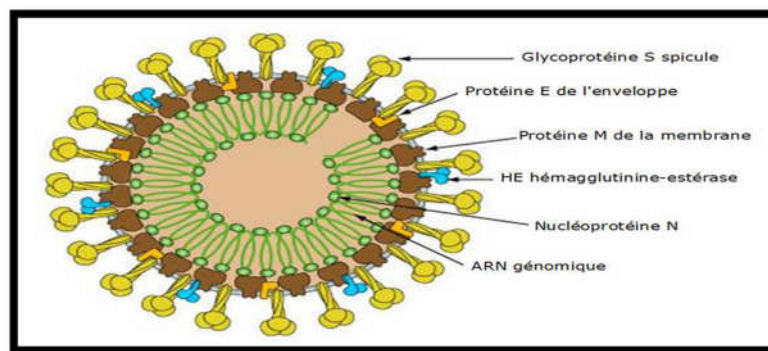
La pandémie de covid19 est une maladie infectieuse causée par un virus appartenant à la famille des coronavirus, ce virus est un  $\beta$ -coronavirus et qui est identifié sous le nom de SARS-CoV-2. Il était identifié pour la première fois dans un marché de fruit de mer à Wuhan dans la province chinoise du Hubei à la fin de l'année 2019. La similitude du SRAS-CoV-2 avec le virus de la chauvesouris est de 88 à 96% de similitude suggère que la chauvesouris est à l'origine du SRAS-CoV-2 et que son virus s'est adapté pour se transmettre à l'homme. Les chauves-souris n'étant pas présentes sur le marché donc les chercheurs ont pensé qu'un hôte intermédiaire avait transporté le virus. Selon les études, la protéine des virus du pangolin, du serpent et de la tortue, qui permet la fixation du virus sur les cellules, est très proche de celle connue dans le virus humain. Deux souches différentes du SRAS-CoV-2 ont pu être identifiées dès le début de l'épidémie: une de type L qui a prédominé au cours des premiers jours de l'épidémie en Chine (96% des échantillons analysés), et une de type S, qui était peu présente à Wuhan (4% des échantillons analysés) mais s'est développée une fois que le virus a commencé à toucher d'autres régions (38% des échantillons analysés). Au 20 mars 2020, 723 versions du génome du SARS-Cov-2 sont déjà partagées publiquement Ceci ne signifie pas pour autant qu'il existe actuellement 700 souches du virus. Cela prouve seulement que des petites variations du génome sont apparues au fur et à mesure que le virus s'est multiplié.

## 2. Description biologique

### 2.1. La structure et la morpho-physiologie du SARS-CoV-2

#### 2.1.1. La capside virale

L'ARN du SARS-cov2 est protégé par une capside. Elle est constituée de protéines virales et contient l'ARN génomique. A l'inverse d'autres groupes de virus, il existe une relation étroite entre les protéines de la capside et l'acide nucléique, d'où son nom de nucléocapside. Elle est organisée spatialement sous la forme d'une cavité sphérique et comprend des sous-unités appelées capsomères constitués de chaînes polypeptidiques. Cette capside virale remplit plusieurs fonctions essentielles, elle intervient à des différentes étapes de l'infection de la cellule hôte.



**Figure 4.** Structure générale du génome de SARS-cov2 (Claude, 2020).

### 2.1.2. Les protéines structurales et non-structurales intervenant dans la réplication de SARS-CoV2 et leurs fonctions

#### 2.1.2.1. Protéines non-structurales

Toutes les protéines non-structurales (nsp) sont impliquées dans la réplication de l'ARN des CoV2. Cependant, les fonctions de certaines de ces protéines sont inconnues ou mal comprises. Parmi les fonctions connues citons nsp1 qui dégrade les ARN messagers cellulaires, nsp4 et 6 qui participent à la formation de la vacuole de réplication, nsp13 une hélicase, nsp5 la protéase principale. La protéine nsp12 est la réplicase (ARN polymérase) ARN dépendant et résulte du changement de phase lors de la synthèse des polypeptides pp1a et pp1ab.



### 2.1.2.2. Protéines structurales

Les quatre protéines de structure sont essentielles pour l'assemblage des virus et l'infection des CoV2.

#### - **La protéine S**

La protéine S ou Spike (Spike signifiant épine) est une protéine transmembranaire de type I contient environ 1300 acides aminés, elle représente sur l'enveloppe virale sous la forme d'un homotrimère. Chaque monomère se compose de 2 sous-unités, S1 et S2. La sous-unité S1 contient un domaine RBD qui se fixe au récepteur ACE2 sur la membrane de la cellule hôte. La sous-unité S2 est activée par la liaison entre S1 et le récepteur ACE2 et contient les éléments nécessaires à la fusion membranaire. La membrane de cette protéine appelée péplos est constituée de lipides. Elle est très fragile et représente l'un des points faibles de virus. Le péplos porte différents types "d'épines" ou spicules à la surface de virus. La protéine S joue donc un rôle important dans l'infection par le SARS-CoV-2 ainsi que dans l'induction des réponses des anticorps de neutralisation et des cellules T et dans l'immunité protectrice.

#### - **La protéine M (membrane)**

Elle se compose de trois domaines transmembranaires, elle favorise la courbure de la membrane et se lie à la nucléocapside.

#### - **La protéine E (enveloppe)**

Elle joue un rôle dans l'assemblage du virus et est impliquée dans la pathogenèse virale.

#### - **La protéine N (nucléocapside)**

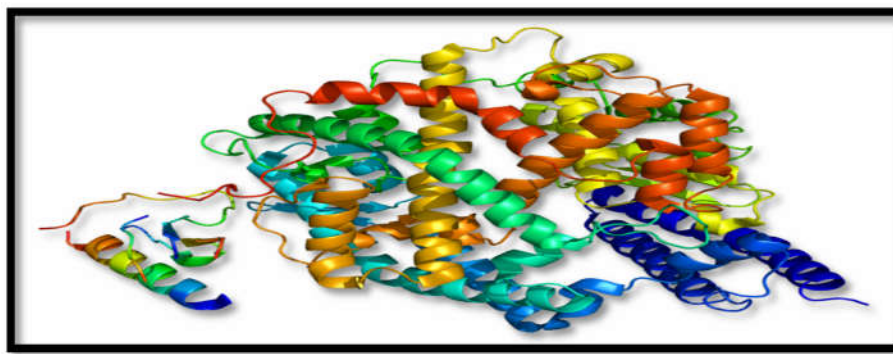
Elle contient deux domaines qui se lient au génome du virus via différents mécanismes. La protéine N peut se lier à nsp3 pour faciliter l'attachement du génome au CRT (réplication/transcription complexe) et favoriser l'encapsulation du génome. La protéine N est antagoniste de l'interféron (IFN) et répresseur de l'interférence à ARN qui semble être bénéfique pour la réplication virale.

### 2.1.3. Les protéines cellulaires essentielles qui facilitent l'infection virale

#### 2.1.3.1. Le récepteur ACE2

L'enzyme de conversion de l'angiotensine II (ACE2) est une enzyme carboxypeptidase principalement membranaire homologue de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ACE1 décrit pour la première fois en 2000. Cette enzyme transmembranaire codé par le gène ACE-2 à une taille de 41 kb, il est situé sur le bras court du chromosome X en (Xp22). Son transcrit

comprend 19 exons, il représente 5 variants ,238 orthologues et 2 paralogues. L'ACE2 régule négativement le système rénine-angiotensine et agit comme une protéine de clairance de l'angiotensine II. L'ACE2 est fortement exprimée dans l'endothélium vasculaire, dans les cellules épithéliales pulmonaires plus particulièrement au pôle apical des cellules épithéliales alvéolaires de type II, qui peuvent de plus servir de réservoir viral. Ces cellules pulmonaires produisent un surfactant qui réduit la tension superficielle, empêchant ainsi les alvéoles de s'effondrer, et sont donc essentielles à la fonction d'échange gazeux du poumon. Le récepteur de l'ACE2 est exprimé dans plusieurs tissus extra-pulmonaires, comprenant le cœur, les reins, les vaisseaux sanguins et l'intestin.



**Figure 5.** L'enzyme de conversion de l'angiotensine II (ACE2) (Hongliang *et al.*, 2008).

### 2.1.3 .2. La transmembranaire protéase sérine 2 ou TMPRSS2

La Sérine protéase ancrée dans la membrane plasmique qui participe à des cascades protéolytiques pertinentes pour la fonction physiologique normale de la prostate. Cette protéine est codée par un gène localisé sur le bras long du chromosome 21, (21q22) qui est organisé en 15 exons. Elle facilite les infections par les coronavirus humains SARS-CoV et SARS-CoV-2 via deux mécanismes indépendants, le clivage protéolytique du récepteur ACE2 qui favorise l'absorption virale et le clivage des glycoprotéines de pointe du coronavirus en activant la glycoprotéine pour l'entrée dans la cellule hôte. Elle le fait de même pour coronavirus humain 229E (HCoV-229E) et du coronavirus humain EMC (HCoV-EMC). Elle est également impliquée dans le clivage protéolytique et l'activation de la protéine hémagglutinine (HA) qui est essentielle pour l'ineffectivité virale.

### 3. Organisation de génome viral

Le SARS-cov2 est un virus enveloppé à ARN mesurant entre 60 et 140 nm (0.06 à 0.14 micron) de diamètre comprenant 29,9Kb formant 15 gènes (Zhu *et al.*, 2020). Répartis comme suit: 8903 (29,86%) adénosines, 5482 (18,39%) cytosines, 5 852 (19,63%) guanines et 9 574 (32,12%).Le contenu G + C était de 38% semblable à d'autres βCoV. Le génome est linéaire, monocaténaire, Il est de polarité positive (+) avec une coiffe en 5' et une queue polyA en 3'. son génome contient des séquences codantes servant directement d'ARN messager (ARNm) pour être traduit par la suite en poly-protéines codant pour 9860 acides aminés dans la cellule infectée.

Le génome de SARS-cov2 contient deux régions flanquantes non traduites (UTR) et un seul long cadre de lecture ouvert codant pour une poly-protéine. Il est organisé dans l'ordre des protéines structurales 5'-réplicase (orf1 / ab). Il existe 12 cadres de lecture ouverts (orfs) putatifs et fonctionnels exprimés à partir d'un ensemble emboîté de 9 ARNm sous-génomiques portant une séquence leader conservée dans le génome.

Il y'a 9 séquences régulatrices de la transcription et 2 régions terminales non traduites. Les 5'- et 3'-UTR mesurent respectivement 265 et 358 nucléotides. Les séquences 5'- et 3'-UTR SARS-cov2 sont similaires à celles des autres βCoV avec des identités nucléotidiques de 83,6%.

Les grandes poly-protéines de réplacase pp1a et pp1ab codées par l'orf / b 5'-terminal partiellement chevauchante dans les deux tiers 5' du génome sont clivées protéolytiquement en 16 protéines non structurales putatives (nsps).

#### 3.1. Glycoprotéine de pointe ou protéine S

La Glycoprotéine de pointe est composée de sous-unités S1 et S2. La sous-unité S1 contient un peptide signal, suivi d'un domaine N-terminal (NTD) et d'un domaine de liaison au récepteur (RBD), tandis que la sous-unité S2 contient un peptide de fusion conservé (FP), une répétition de l'heptade (HR) 1 et 2, un domaine transmembranaire (TM) et domaine cytoplasmique (CP). La sous-unité S2 de SARS-CoV2 est hautement conservée et partage 99% d'identité avec celles des deux CoV de type chauve-souris de type SRAS (SL-CoV ZXC21 et ZC45) et SRAS-CoV

Bien que la sous-unité S1 de SARS-cov2 partage environ 70% d'identité avec celle des deux CoV de type SRAS de chauve-souris et SRAS-CoV humain (A), le domaine central de

RBD (à l'exclusion du sous-domaine externe) est hautement conservé (B). La plupart des différences d'acides aminés de la RBD se situent dans le sous-domaine externe, qui est responsable de l'interaction directe avec le récepteur hôte.

Une étude plus approfondie de cette région de sous-domaine externe variable soluble révélerait son utilisation par des récepteurs dans la transmission interspécifique et la pathogenèse.

Contrairement au Covid19 et au SARS-CoV humain, les SARS-CoV de chauve-souris les plus connus ont deux segments de délétions dans le domaine de liaison au récepteur de pointe (RBD) par rapport à celui du SARS-CoV humain. Mais certaines souches du Yunnan telles que la WIV1 n'avaient pas de telles délétions et peuvent utiliser ACE2 humain comme récepteur d'entrée cellulaire.

### 3.2. Orf3b

Une nouvelle protéine putative courte avec 4 hélices et aucune homologie avec la protéine SARS-CoV ou SARS-r-CoV existante a été trouvée dans Orf3b (**Figure 1 en annexe 01**).

Il est à noter que les mutants de délétion du SRAS-CoV sans orf3b se répliquent à des niveaux similaires à ceux du virus de type sauvage dans plusieurs types de cellules, ce qui suggère qu'orf3b est inutile pour la réplication virale in vitro. Mais orf3b peut avoir un rôle dans la pathogénicité virale. Orf3b s'est également avéré inhiber l'expression de l'IFN- $\beta$  lors de la synthèse et de la signalisation. L'importance de cette nouvelle protéine dans 2019-nCoV nécessitera une validation et une étude plus poussée.

### 3.3. Orf8

Orf8 est une protéine accessoire trouvée dans les coronavirus de la lignée B de Betacoronavirus humains isolés de patients en phase précoce. Tous les SRAS-CoV de civette, de chauve-souris contiennent de l'orf8 de pleine longueur. Cependant, une délétion de 29 nucléotides, qui provoque la division de la longueur totale d'orf8 en orf8a et orf8b putatifs, a été trouvée dans tous les SRAS-CoV isolés chez des patients humains en phase moyenne et tardive.

De plus, deux CoV liés au SRAS de chauve-souris (Bat-CoV YNLF\_31C et YNLF\_34C) ont été précédemment identifiés ce qui propose que l'original SARS-CoV pleine longueur orf8

soit acquis de ces deux chauves-souris CoV lié au SRAS. Étant donné que le SARS-CoV est le virus pathogène humain le plus proche du 2019-nCoV.

En effectuant une analyse phylogénétique et plusieurs alignements à partir de plusieurs séquences de phase précoce ou de phase moyenne et tardive chez l'humain, la civette et les chauves-souris pour étudier les séquences d'acides aminés orf8 de pleine longueur ou fractionné soit orf8b ; les résultats révèlent que ce nouvel orf8 2019-nCoV soit éloigné de l'orf8 ou orf8b conservé dérivé du SARS-CoV humain ou de ses virus apparentés dérivés de la civette et de la chauve-souris.

En effet, ce nouvel orf8 de 2019-nCoV ne contient pas de domaine ou motif fonctionnel connu. Un motif d'agrégation VLVVL (acide aminé 75–79) a été trouvé dans le SRAS-CoV orf8b (B) qui a été montré pour déclencher les voies de stress intracellulaire et activer les inflammasomes NLRP3.

Basé sur une prédiction de structure secondaire, ce nouvel orf8 a une forte possibilité de former une protéine avec une hélice alpha, suivie d'une feuille bêta (s) contenant six brins (C).

### 3.4. Relation phylogénétique entre le SARS-cov2 et les autres $\beta$ CoV

Arbres phylogénétiques construits en utilisant les séquences d'acides aminés de orf1a / b et les 4 gènes structuraux (S, E, M et N) ont été présentés (**Figure 2 (A - E en annexe 01)**) Pour tous ces 5 gènes, Le SARS-cov2 a été regroupé avec les  $\beta$ CoV. Il était le plus étroitement lié aux CoVs ZXC21 et ZC45 liés au SRAS de chauve-souris trouvés dans des chauves-souris chinoises (*Rhinolopussinicus*) collectées dans la ville de Zhoushan, Chine entre 2015 et 2017. Ce nouveau coronavirus appartient au genre Betacoronavirus, sous-genre Sabécovirus.

Entre 2003 et 2018, 339 génomes complets de coronavirus liés au SARS ont été séquencés, dont 274 SARS-CoV humain, 18 coronavirus du SARS de civette et 47 coronavirus liés au SARS de chauve-souris, principalement d'espèces de chauves-souris Rhinolophes. Ces résultats suggèrent que le SARS-cov2 pourrait également provenir de chauves-souris. Mais nous ne pouvons pas savoir si un autre hôte animal intermédiaire ou d'amplifications infectées par le SARS-cov2 pourrait être trouvé sur le marché épidémiologique, tout comme dans le cas des civettes *Paguma* pour le SARS-CoV.

### 3.5. Structures secondaires d'ARN

Le SARS-CoV 5'-UTR contient SL1, SL2, SL3, SL4, S5, SL5A, SL5B, SL5C, SL6, SL7 et SL8. Le SL3 contient un motif Trans-cis. Les structures SL1, SL2, SL3, SL4, S5, SL5A, SL5B et SL5C étaient similaires entre le SARS-CoV2, le SARS-CoV humain et le ZC45 lié au SRAS de la chauve-souris. Dans le SARS-cov2, une partie du S5 se trouvait à l'intérieur de l'orf1a / b qui était similaire au SRAS-CoV. Dans le CoV ZC45 lié au SRAS de chauve-souris, le S5 n'a pas été trouvé à l'intérieur de orf1a / b. Le SARS-cov2 avait les mêmes SL6, SL7 et SL8 que SARS-CoV, et une boucle de tige supplémentaire. Le CoV ZC45 lié au SRAS de chauve-souris n'avait pas de boucle de tige semblable au SRAS-COV SL6. Au lieu de cela, il possédait deux autres boucles de tige dans cette région. Les trois souches avaient des SL7 et SL8 similaires. Le CoV ZC45 de type chauve-souris semblable au SRAS avait également une boucle de tige supplémentaire entre SL7 et SL8. Dans l'ensemble, le 5'-UTR du SARS-cov2 était plus similaire à celui du SARS-CoV que le CoV ZC 45 lié au SRAS de chauve-souris. La pertinence biologique et les effets de la virulence des structures 5'-UTR devraient être plus étudiés. Le SARS-cov2 avait diverses structures 3'-UTR, y compris BSL, S1, S2, S3, S4, L1, L2, L3 et HVR. Le 3'-UTR a été conservé parmi le SARS-cov2, le SARS-CoV humain et les CoV liés au SRAS.

### 3.6. Mutation dans la protéine Spike de SARS-CoV-2

En tant que grands virus à ARN, les coronavirus disposent d'un mécanisme de correction des erreurs d'incorporation de nucléotides rendant compte de leur grande stabilité génétique. Il est néanmoins important de surveiller si des mutations susceptibles d'affecter la capacité de réplication et/ou la susceptibilité aux effecteurs immunitaires apparaissent dans le cadre de la pandémie actuelle. A partir de séquençage du génome de SARS-cov2, les auteurs montrent qu'il y'a une mutation D614G (D614G, remplaçant acide aspartique par glycine) dans la protéine Spike de SARS-CoV-2, qui favorise l'ineffectivité, et devient le génotype prédominant de la pandémie. C'est une mutation rare responsable d'un remplacement d'une Adénine par Guanine à la position 23,403 du génome. Ce virus est stable génétiquement donc il est capable d'évoluer par des mutations ponctuelles affectant le comportement. Cette mutation qui a remplacé le génotype original démontre un avantage sélectif expliqué par une production plus importante de virus, aussi bien in vitro qu'in vivo et se traduit par un R0 plus élevé à vérifier par des études cliniques plus détaillées.

Même si ces mutations sont relativement rares chez les coronavirus, il y'a une étude qui souligne la nécessité de continuer à surveiller les séquences de la pandémie, en particulier pour détecter des mutants d'échappement immunitaire qui pourraient être importants dans les stratégies de développement vaccinal (Pascal, 2020).

### 3.7. Autres mutations

La séquence de SARS-cov2 séquencée est identique que celle du SARS-cov sauf au site 24019, avec une substitution d'un C par un T. la mutation C24019T est une mutation silencieuse au niveau du gène de pointe (codon AAC en AAT).

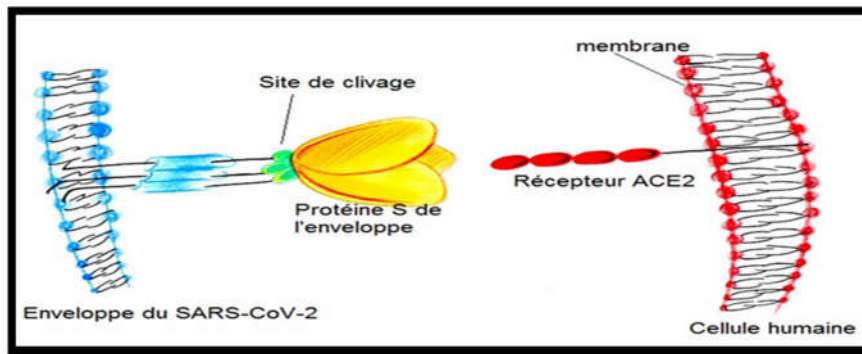
Il y'a aussi cinq mutations ont été identifiées: T8782C (dans ORF1a, codons AGT à AGC, mutation silencieuse), T9561C (dans ORF1a, codons TTA à TCA, mutation non silencieuse), C15607T (dans ORF1b, codons CTA à TTA, mutation silencieuse), C28144T (dans ORF8b, codons TCA à TTA, mutation non silencieuse) et T29095C (dans la nucléocapside, codons TTT à TTC, mutation silencieuse) (Ranjit *et al.*,2020).

## 4 .cycle de vie et temps d'incubation

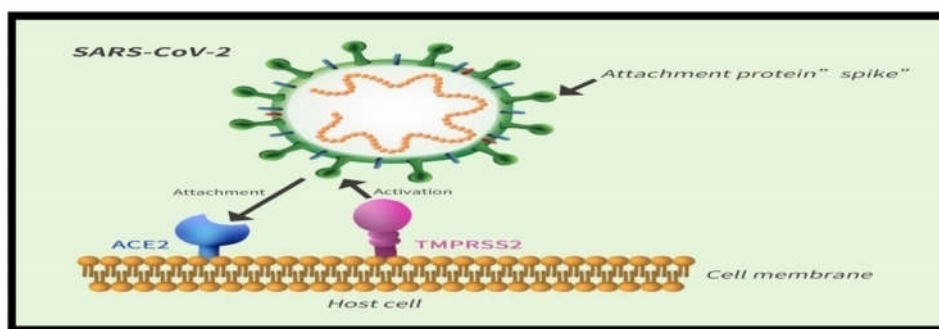
### 4.1. Pénétration et réplication

#### 4.1.1. Pénétration du virus dans la cellule l'hôte

Les protéines ACE2 et TMPRSS2 jouent un rôle crucial dans l'infection SARS-cov2 en permettant l'entrée du virus dans les cellules. La protéine S du SARS-CoV-2 utilise le récepteur cellulaire ACE2 pour rentrer dans la cellule hôte, la liaison de la sous unité S1 à ACE2 entraîne une modification conformationnelle de la protéine S, exposant S2 et permettant l'endocytose puis la fusion membranaire .Cette fusion nécessite l'activation de S par le clivage au niveau de la jonction S1/S2 et d'un autre site de S2, notamment réalisée par la protéase membranaire TMPRSS2 qui va détourner pour entrer dans la cellule afin de se répliquer . Dans le cas du SARS-CoV-2 l'ajout d'un site de clivage furine permet un clivage des sous-unités S1/S2 dès la biosynthèse virale et pourrait majorer le potentiel infectant du virus.



**Figure 6.** Une liaison De la protéine virale Spike (S) aux récepteurs ACE2 d'une cellule humaine (Le monde et nous, 2020).



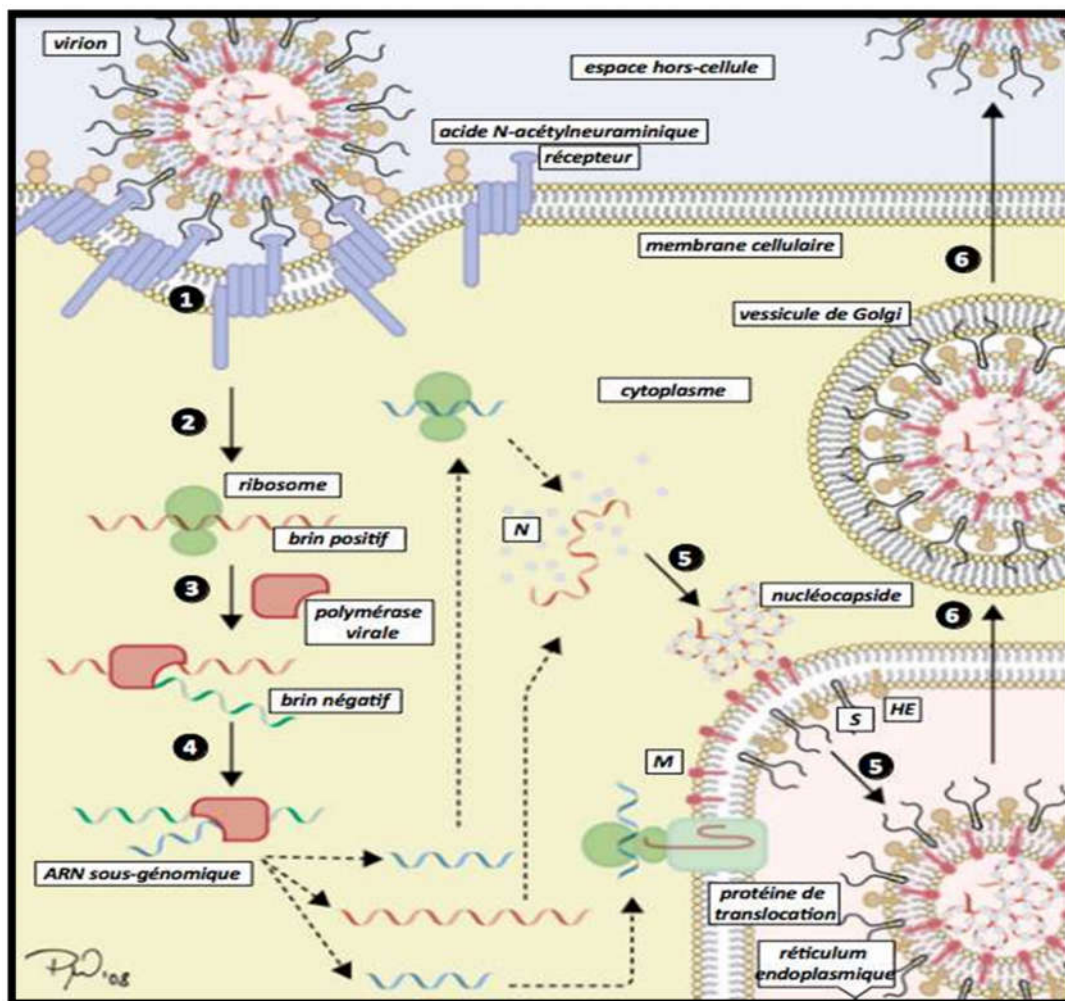
**Figure 7.** L'attachement de la protéine S aux récepteurs cellulaires ACE2 par l'activation de TMPRSS2 (Galligo, 2020).

#### 4.1.2. La réplication virale

Le SARS-CoV-2 peut ainsi se lier à plusieurs tissus chez un même individu. Après sa liaison à ce au récepteur cellulaire ACE2, après sa pénétration dans la cellule hôte, l'endosome qui contient la charge virale se dissout. L'ARN viral ainsi libéré peut alors être décodé par le ribosome afin que les gènes puissent exprimer leurs protéines spécifiques : différentes protéines de la capsidite et d'ARN génomiques qui seront ensuite encapsidés. L'une des 16 protéines virales est une enzyme appelée l'ARN polymérase qui va synthétiser un ARN messager agissant exactement comme l'ARN messager cellulaire. Il va exploiter la machinerie cellulaire pour répliquer de nouveaux virions contenant des copies de l'ARN viral. L'ARN messager du virus va synthétiser deux longues poly-protéines. Ces protéines comprennent un complexe de réplication/transcription (RCT) qui produit de nouveaux ARN, des protéines structurales et deux protéases. Pendant la réplication, des copies complètes de l'ARN viral de polarité négative sont produites et utilisées comme modèle pour fabriquer de nouveaux brins d'ARN de polarité positive. Pendant la transcription, un sous-ensemble de 7 à 9 ARN



génomiques, y compris ceux codant pour toutes les protéines structurales, sont produites par transcription discontinue et coupées grâce à une protéase. Enfin, les nucléocapsides viraux sont combinés dans le cytoplasme à partir de l'ARN génomique et des protéines structurales puis bourgeonnent dans la lumière du réticulum endoplasmique. Après la synthèse de ces protéines, des macromolécules et des substances annexes, ces produits sont transférés vers l'appareil de Golgi situé près de la membrane cellulaire (le système endomembranaire). Lorsque les nouveaux virions matures sont assemblés, ils émergent de la surface de la cellule par exocytose et cherchent d'autres cellules à infecter.



**Figure 8.** Les différentes étapes d'une infection virale par le SARS-cov2 (Lai et Cavanagh, 1997).

#### 4.2. Le temps d'incubation de la maladie

La durée d'incubation est le temps écoulé entre l'infection par le virus et l'apparition des premiers symptômes. La majorité des patients présenterait une période d'incubation pouvant aller de 1 à 14 jours avec une médiane de 5 à 6 jours (ce qui signifie que 50% des

patients déclenchent des symptômes plus tôt et 50 % plus tardivement). On estime que cette période d'incubation peut varier de 0 à 24 jours au maximum. Cette nouvelle estimation de la durée moyenne de la période d'incubation du nouveau coronavirus SARS-CoV-2 est effectuée à partir de données de patients ayant contracté le virus en Chine ou par contact avec une personne infectée. Cette réactualisation de données cliniques, proposée dans les *Annals of Internal Medicine* et reprise dans le *New England Journal of Medicine Journal Watch* (Santélog, 2020).

Les chercheurs ont étudié les dossiers de 181 patients, âgés en moyenne de 44,5 ans et à 60% des hommes diagnostiqués avec COVID-19 après avoir visité Wuhan, ou après avoir été en contact avec une personne infectée et avoir été testé positif pour COVID-19 entre le 4 janvier et le 24 février 2020. L'analyse des données de ces patients montre que :

- Le temps d'incubation médian estimé de COVID-19 est de 5,1 jours.
- Pour 97,5% des personnes infectées, les symptômes sont apparus au plus tard le 11,5<sup>e</sup> jour ; moins de 2,5% des personnes infectées en moins de 2,2 jours.

Ces résultats valident les recommandations actuelles de mise en quarantaine : la plupart des patients qui deviennent symptomatiques le font dans les 11 ou 12 jours et la grande majorité dans les 14 jours. Cependant les personnes asymptomatiques ou légèrement symptomatiques peuvent transmettre une infection sans être inclus dans l'étude. Un meilleur accès au dépistage de l'infection asymptomatique pourrait donc contribuer à préciser ces données.

### **4.3. Différence entre le virus de la grippe et le SARS-cov2**

Le Professeur Gilles Guillemin dit que : « La Covid-19 et la grippe sont tous les deux des virus. La Covid-19 est beaucoup plus virulent, beaucoup plus violent que la simple grippe saisonnière. En comparant le taux de contagion des deux virus, celui du Covid-19 est bien supérieur à celui de la grippe. Une personne atteinte de la grippe saisonnière va en moyenne contaminer 1,3 personne. Alors que la Covid-19 contaminerait 3,4. La durée d'incubation des deux virus est également très différente. La Covid-19 a une durée d'incubation beaucoup plus longue, qui le rend plus dangereux. Enfin, le taux de mortalité du Covid-19 est beaucoup plus sévère. La grippe tue en moyenne 0,1% des malades. Pour le moment, on estime le taux de mortalité du Covid-19 entre 1 et 3,4% en France. D'après les statistiques du Centers for Disease Control and Prevention, la Covid-19 est entre 10 et 30 fois plus mortelle que la grippe. »

## 5. Mode de transmission et contagiosité

### 5.1. Mode de transmission

Le SARS-CoV-2 est un pathogène hautement transmissible. Il se transmet d'un homme à l'autre lors de contacts rapprochés. La maladie se transmet par des voies respiratoires, par des postillons (éternuements, toux). Toucher d'un objet ou une surface avec le virus dessus, toucher la bouche, le nez ou les yeux avant de se laver les mains et la contamination par contact fécal (rarement).

Le mode de transmission de COVID-19 n'est pas complètement élucidé mais c'est certain que la maladie se transmet principalement par :

#### **-La transmission par les gouttelettes**

Les projections de gouttelettes de sécrétions respiratoires d'une personne infectée, en direct à moins d'un mètre, lors d'une toux, d'un éternuement ou une discussion en l'absence de mesures de protection. Une récente étude américaine d'ailleurs montrée que la parole était un vecteur probable de transmission : "la parole normale génère des gouttelettes dans l'air qui peuvent rester en suspension pendant des dizaines de minutes ou plus, avec une large distribution de taille (environ 1  $\mu\text{m}$  à 500  $\mu\text{m}$ ) (Morawska *et al.*, 2009), et sont éminemment capables de transmettre une maladie dans un espace confiné"(Stadnytskyi *et al.*, 2020). Des charges virales élevées de coronavirus (SARS-CoV-2) ont été détectées dans les fluides buccaux des patients positifs de la maladie (Chan *et al.*, 2020), y compris ceux asymptomatiques (Wölfel *et al.*, 2020).

#### **-La transmission par l'air**

Une équipe de l'Université du Nebraska (Etats-Unis) a réussi à faire répliquer des particules de SARS-CoV-2 prélevées dans l'air. Cette première tend à prouver que la Covid-19 se transmet par des aérosols. Le lundi 20 juillet 2020 et Pour arriver à ces résultats, les chercheurs ont prélevé l'air dans les chambres de cinq malades du Covid-19, alités, 30 cm au-dessus de leurs pieds environ. L'équipe de recherche a collecté des microgouttelettes de moins de cinq microns (1 micron équivaut à 0,001 mm) de diamètre contenant du virus. Les scientifiques ont isolé le SARS-CoV-2 et ont placé ce dernier dans un milieu spécial pour le faire se répliquer. Sur les 18 échantillons récoltés trois ont pu être répliqués avec certitude (Allegranzi, 2020).

**-La transmission par les objets**

Les chercheurs démontrent que la Covid-19 perdurait quatre heures sur le cuivre et le métal, 24 heures sur du carton, trois jours sur du plastique, quatre jours sur le bois et l'acier, cinq jours sur du verre. Les poignées de portes, les plans de travail et autres livres peuvent présenter des traces du virus (Jocelyn, 2020).

**-La transmission par les aliments et l'eau**

Selon l'ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail), « la possibilité de transmission directe du virus par un aliment issu d'un animal contaminé a été exclue par les experts. " En revanche, "une personne infectée peut contaminer les aliments en les préparant ou en les manipulant. " Aussi, l'agence conseille de cuire la nourriture à minimum pendant quatre minutes à 63°C.

Concernant une contamination par l'eau, le Centre d'information sur l'eau a certifié que "les différentes étapes de traitement protègent l'eau des virus, dont le coronavirus." Plusieurs méthodes de désinfection "comme la chloration, l'ozonation, ou encore la désinfection par ultraviolets permettent d'éliminer tous les virus, dont le coronavirus." Le CISC (Consejo Superior de Investigaciones Científicas), principal conseil de recherches du pays, a écarté la possibilité que le virus se développe dans l'eau de mer, mais également dans celle de la piscine grâce à la présence de produits désinfectants comme le chlore. L'étude attire malgré tout l'attention sur le fait que la baignade dans des eaux douces naturelles comme des lacs ou rivières s'avère plus à risque.

**-La transmission par voie sexuelle**

Des doutes ont été émis sur une possible transmission par voie sexuelle et plus précisément par le sperme. Une étude chinoise, parue début mai dans le Journal of American Medical Association, évoque cette possibilité. L'expérimentation a été réalisée sur 38 sujets Covid+. Chez 16% des patients le sperme s'est révélé positif au virus. L'équipe de recherche a admis que "s'il pouvait être prouvé que le SRAS-CoV-2 peut être sexuellement transmissible, ça pourrait être un élément essentiel dans la prévention du virus." Les chercheurs ont estimé que "l'abstinence ou l'utilisation du préservatif peuvent être des moyens préventifs" pour les patients positifs. Les auteurs ont recommandé la tenue d'autres études cliniques.

**-La transmission intra-utérine**

Une étude française, publiée dans la revue scientifique Nature Communications, a confirmé la contamination intra-utérine au Covid-19. L'équipe de recherche a analysé le cas d'un bébé, de sexe masculin, né en France en mars et souffrant de symptômes neurologiques associés à la maladie (hôpital Antoine-Béclère de Clamart Hauts-de-Seine). Après une batterie d'examens, il s'est avéré que la charge virale la plus importante a été trouvée dans le placenta. "Il est passé de là, à travers le cordon ombilical, vers le bébé, où il s'est développé.

**5.2. La Contagiosité de la maladie**

L'infectiosité du SARS-Cov2 commence 2-3 jours avant les premiers symptômes du Covid-19. Le pic de contagiosité est 5 à 7 jours avant les premières manifestations du virus. De plus, 44% des cas secondaires sont infectés pendant la période pré-symptomatique (Amrouche, 2020). Les individus qui présentent peu ou pas de manifestations sont contagieux pendant 14 jours, ceux avec des symptômes modérés trois semaines et pour les plus gravement atteints 25 jours.

La durée moyenne de l'excrétion virale, définie comme l'expulsion des particules virales du corps, était de 20 jours chez des personnes considérées comme guéries de l'infection à CoVid-19, c'est-à-dire ne présentant plus de symptômes. Chez les 54 personnes décédées étudiées, le virus était détectable du début de la maladie jusqu'à leur mort. Les personnes contaminées et asymptomatiques sont beaucoup moins susceptibles de transmettre le virus que celles qui développent des symptômes" (Maria, 2020). La plupart des patients atteints du CoVid-19 ne sont plus contagieux après 11 jours, même s'ils sont toujours testés positifs à l'exception des patients immunodéprimés (sous chimiothérapie ou traitement immunosuppresseur, ou ceux ayant une maladie auto-immune), chez qui le virus serait viable plus longtemps. Le virus du Covid-19 était identifiable dans l'organisme même en l'absence des symptômes. Les asymptomatiques présentaient des excréctions virales pendant 8 jours contre 19 chez les symptomatiques et leur convalescence étaient de 9 jours contre 15. Autre point intéressant : ils présentaient un taux plus élevé de lymphocytes T auxiliaires que les autres. Cela suggère que les dommages subis par le système immunitaire étaient aussi moins importants que dans les infections symptomatiques.

## 6. symptômes et caractéristique clinique

### 6.1. Les symptômes

Les manifestations du coronavirus font leur apparition moins après l'infection. Le plus généralement, il entraîne des maladies respiratoires légères à modérées comme le rhume avec des symptômes tels que : mal de tête, toux, gorge irritée, fièvre, un sentiment général de malaise et une perte de goût et d'odorat font partie des nouveaux symptômes évoqués.

Plus gravement la Covid-19 il peut provoquer des maladies respiratoires des voies inférieures comme la pneumonie ou la bronchite, particulièrement chez les personnes atteintes d'une maladie cardio-pulmonaire, chez celles dont le système immunitaire est affaibli et les personnes âgées.

#### 6.1.1. La Fièvre

- Rapportée chez 71 % à 89 % des patients selon les études;
- Des frissons ont également été rapportés chez 11 à 18% des patients atteints de la COVID-19.

#### 6.1.2. Symptômes respiratoires

- Toux : rapportée chez 56 % à 80 % des patients adultes :
  - Moins fréquente chez les enfants (48-54%).
  - La toux est généralement sèche.
- Essoufflements : rapportés chez 18 à 35 % des patients.
  - Plus fréquents chez les patients qui ont la forme sévère de la maladie.
  - Production d'expectoration : rapportée chez 26 % à 42% des patients.
  - Difficulté respiratoire : rapportée chez 18 % à 55 % des patients;
  - Plus fréquente chez les patients qui ont la forme sévère de la maladie et ceux admis aux soins intensifs.
  - Le délai moyen entre l'apparition des premiers symptômes et le développement de la dyspnée est généralement de 5 à 8 jours.
  - Une hypoxie silencieuse a également été rapportée chez certains patients.

#### 6.1.3. La Fatigue (asthénie)

Rapportée chez 29 % à 46 % des patients.

- Les patients peuvent également signaler une faiblesse généralisée.

**6.1.4. Douleurs thoraciques**

- Rapportées chez 15 % à 46 % des patients.
- Peut indiquer une pneumonie.

**6.1.5. Symptômes gastro- intestinaux**

- L'anorexie est rapportée chez 10 à 41 % des patients.
- Des nausées, des vomissements et de la diarrhée ont été rapportés chez 1 % à 14 % des patients:
  - Les patients peuvent présenter des nausées ou de la diarrhée 1 à 2 jours avant l'apparition de la fièvre et des difficultés respiratoires.
  - La diarrhée et les vomissements semblent plus fréquents chez les enfants (57 %) que chez les adultes (8%).
  - Des douleurs abdominales auraient été rapportées chez près de 2 % des patients.

**6.1.6. Anosmie brutale**

- Plusieurs sources d'information rapportent une hausse des cas d'anosmie d'apparition brutale sans obstruction nasale et parfois accompagnée d'une anomalie du goût (dysgénésie) ou d'une disparition du goût (agueusie) chez des patients suspects ou confirmés COVID-19.
- Récemment, quelques études, majoritairement menées en Europe, ont rapporté une perte de l'odorat dans près de 50 % des cas où les patients étaient positifs pour la COVID-19, mais ne présentaient que des symptômes légers ou modérés.
- La perte de l'odorat pourrait survenir de façon isolée sans inflammation et sans être associée aux symptômes de fièvre et toux normalement reconnus.
- La durée moyenne de l'anosmie est d'environ 9 jours et la majorité des patients récupèrent la totalité de leur fonction olfactive à l'intérieur d'une période de 28 jours.
- 

**6.1.7. Manifestations neurologiques**

- Les manifestations neurologiques associées à la COVID- 19 sont généralement bénignes, principalement des céphalées (maux de tête) observées en moyenne dans 25 % des cas et des étourdissements dans environ 10- 15 % des cas.
- Une altération de la conscience (sommolence, confusion, coma) peut aussi être présente lors de l'admission des patients à l'hôpital, et est généralement associée à un mauvais

pronostic.

- complications neurologiques plus sévères telles que le syndrome de Guillain-Barrée, l'encéphalite, l'encéphalopathie et la méningite associés à la COVID-19 constituent quelques cas isolés dans la littérature et semblent plus rares (COVID-19 et Signes et symptômes. Québec, INESSS ; 2020. 25 p).

#### **6.1.8. Manifestations cutanées**

- Une augmentation possible des lésions de type perniose (pseudo engelure) a également été rapportée par plusieurs médecins en Europe et au Québec: se manifesteraient généralement après l'apparition des symptômes de la COVID-19 (toux, fièvre, fatigue).
- En Europe, des lésions vésiculeuses semblables à la varicelle ont été observées chez certains patients ayant reçu un diagnostic de COVID-19.
- Divers autres signes dermatologiques possiblement associés à la COVID-19 ont été rapportés dans la littérature.
- Certaines seraient attribuables à des dommages vasculaires (p. ex., vasculite ou gangrène des extrémités, lésions purpuriques ou livedo réticulé (COVID-19 Signes et symptômes. Québec, QC : INESSS; 2020. 25 p).
- D'autres seraient davantage des lésions cutanées de nature non spécifique (p. ex., urticaire et atteintes maculo-papuleuses diverses) semblables à celles observées dans d'autres infections virales.

#### **6.1.9. Maux de gorge**

- Rapportés chez environ 12% des patients et se présentent généralement au début de la maladie;
- Les enfants peuvent présenter un érythème pharyngé.

### **6.2. Caractéristiques cliniques**

Pendant l'incubation, les symptômes sont peu spécifiques (**Tableau I**).

- absence de fièvre au moment du diagnostic dans 43,8 % des cas, ce qui rend plus difficile la détection des cas ;
- Plus d'un quart (25,2 %) des patients présentaient des comorbidités (maladie respiratoire chronique, hypertension, diabète...).
- On ne dispose pas de données chez l'enfant.



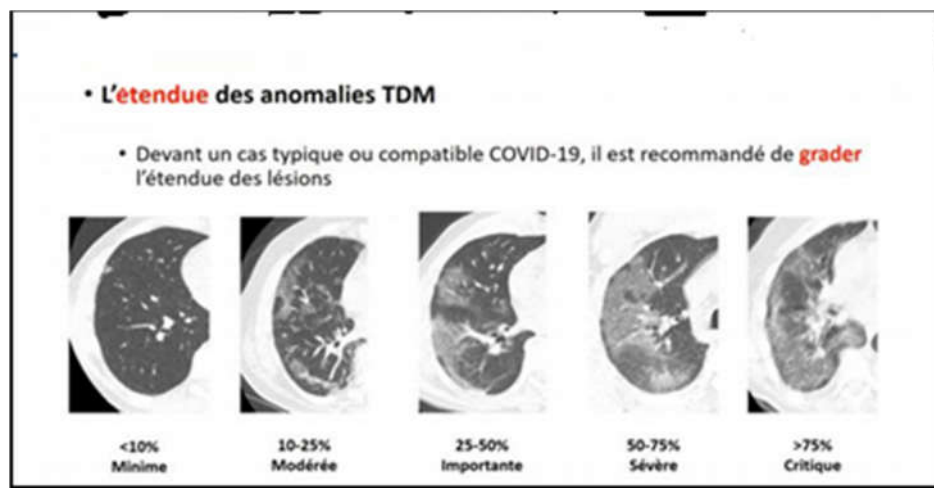
- L'OMS distingue plusieurs syndromes cliniques associés au SARS-CoV-2 : la maladie non compliquée, la pneumonie non sévère, la pneumonie sévère, le SDRA (syndrome de détresse respiratoire aiguë), le sepsis et le choc septique.

### 6.2.1. Les caractéristiques biologiques

- Une lymphopénie.
- Une cytolysse hépatique.
- Une augmentation des CPK et des LDH.
- Une insuffisance rénale aiguë.

### 6.2.2. Les caractéristiques radiologiques

Les résultats tomodensitométriques (TDM) observés dans le cadre de la pneumopathie COVID-19 montrent une sensibilité élevée mais ne sont cependant pas spécifiques à cette pathologie. Les signes les plus souvent retrouvés en TDM sont les opacités en verre dépoli de topographie périphérique et bilatérale, avec une atteinte plurilobaire et essentiellement postérieure. Une corrélation a été démontrée entre la gravité du tableau clinique et l'extension des lésions TDM. Celles-ci peuvent précéder l'apparition des symptômes, ce qui confirme le caractère très sensible de cette technique. (**figure9**).



**Figure 9.** Signes TDM de gravité COVID-19 (image d'après SFR La Société d'imagerie thoracique et la Société Française de Radiologie, 2020).

### 6.2.3. Evolution des manifestations TDM au cours de l'évolution de la maladie

Il semble y avoir une corrélation entre l'évolution des lésions parenchymateuses, la durée de la maladie et l'évolution clinique du patient. En effet, au début de la maladie (J 0-4 après le début des symptômes), les opacités en verre dépoli prédominent et siègent dans un nombre

limité de lobes. Pour rappel, plus de la moitié des patients peut avoir une TDM thoracique normale dans les 3 premiers jours. On observe avec le temps (J 5-8) le développement de réticulations au sein des zones en verre dépoli (“crazy-paving”).

### 6.2.3.1. Signes de gravité

Parmi les manifestations pulmonaires TDM du COVID-19, certaines ont été identifiées comme étant associées à des formes avancées, sévères ou à des complications de la maladie. Par exemple : la présence d’adénopathies et de condensations parenchymateuses « pures » unilatérales ou systématisées évoquant une surinfection, la présence d’un broncho-gramme aérique et d’un épaissement des septainter lobulaires. Ces signes pourraient être liés à une surcharge hydrique pulmonaire. À noter que ces patients ont souvent d’autres comorbidités favorisant l’apparition de ces signes (insuffisance rénale ou cardiaque, diabète, obésité, etc.). À terme, les patients avec les atteintes les plus sévères sont à risque de développer un syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA) nécessitant une prise en charge en USI. La majorité des patients décédés d’un COVID-19 fait partie des patients ayant présenté un SDRA (Salehi *et al.*, 2020).

### 6.2.4. Les caractéristiques évolutives

- Le taux
- de létalité est plutôt faible (1,4%). Comme pour la grippe saisonnière, la létalité est plus importante chez les personnes âgées (plus de 80 ans), ainsi que chez les personnes souffrant de comorbidités (hypertension, diabète, maladies cardiovasculaires).

**Tableau I :** les différents signes du Covid-19. (COVID-19 Signes et symptômes (Québec, QC : INESSS; 2020. 25 p).

Signes cliniques	Signes biologiques	Signes radiologiques
Fièvre (87.9%)	Leucopénie	Pneumonie bilatérale
Toux sèche (67.7 %)	Lymphopénie (82.1 %)	Images en « verre dépoli »
Myalgies (44 %)		Foyers de condensation
Pharyngite (13.9 %)		
Céphalées (13.6 %)		
Vomissements (5 %)		

Diarrhée (3.7 %)		
Conjonctivite (0.9 %)		

### 6.3. Personne à risques

#### 6.3.1. Chez les enfants

Le comportement et les conséquences du Covid-19 chez l'enfant sont encore mal compris, malgré le travail impressionnant abattu par la communauté scientifique depuis l'émergence de la pandémie. Il semble cependant que les enfants attrapent et transmettent moins la maladie, et en manifestent une forme plus modérée que les adultes.

Des chercheurs allemands ont en effet détecté les mêmes quantités d'ARN viral dans les prélèvements nasaux ou pharyngés des enfants malades que dans ceux des patients plus âgés, aussi bien chez les 0-10 ans que les 11-20 ans. Le faible volume pulmonaire des enfants et le fait qu'ils aient souvent peu ou pas de symptômes les rend cependant moins contagieux, la Covid-19 étant principalement transmise par la toux et le souffle. Ainsi, aux Pays-Bas, l'Institut national néerlandais pour la santé publique et l'environnement (RIVM) a examiné 54 familles, dont 123 adultes et 116 enfants de moins de 17 ans. Ils n'ont pas trouvé une seule famille dans laquelle un enfant était le premier patient, et aucun des 43 contacts d'enfants retrouvés après n'avait été infecté (Camille et Elena, 2020).

Les cas d'enfants capables d'infecter une autre personne sont en effet très rares. L'un d'eux est un bébé de 6 mois, à Singapour, dont les taux de coronavirus étaient comparables à ceux des adultes malades (Camille et Elena, 2020).

Les adolescents (au-dessus de 10 ans) semblent cependant avoir une plus grande incidence sur la transmission du virus, explique l'Inserm dans un rapport. « Des tests massifs effectués en Islande et dans la municipalité de l'épicentre initial de l'épidémie italienne, ont montré que les enfants de moins de 10 ans avaient une incidence de Covid-19 inférieure à celle des adolescents et des adultes ». Cela pourrait expliquer le très faible pourcentage (moins de 5 %) de cas de Covid-19 confirmés chez l'enfant dans le monde.

Si les données actuelles sont contradictoires pour qu'un consensus émerge sur la question, c'est notamment parce que le confinement des enfants a empêché l'étude de leur contagiosité en conditions réelles. Ainsi, en Islande où les habitants ont subi un dépistage de masse après que les écoles ont été fermées, aucun enfant n'était infecté.

En revanche, une étude chinoise a montré que les enfants étaient tous aussi susceptibles d'être infectés que les adultes, quoique avec seulement 6% de cas sévères contre 18% chez les adultes. Selon une autre étude chinoise, les enfants de moins de 15 ans sont trois fois moins susceptibles d'être infectés que les adultes. Pourtant, la fermeture des écoles "peuvent réduire le pic d'incidence de 40 à 60 % et retarder l'épidémie", concluent les auteurs, probablement à cause d'un dernier facteur : le nombre de contacts. À Lyon en 2009, des scientifiques ont suivi les interactions de 232 enfants de 6 à 12 ans. En moyenne, chaque enfant avait 323 contacts par jour avec 47 autres enfants.

Le risque qu'un enfant soit contaminé à l'école ne peut donc pas être écarté. Les études convergent cependant vers une sévérité moindre de la maladie chez eux, pour des raisons encore inconnues. L'immaturation de leur système immunitaire, potentiellement moins propre à l'infection, ou au contraire leur surexposition à d'autres virus à l'école leur conférant une protection supérieure aux adultes, font partie des hypothèses (Camille et Elena, 2020).

### **6.3.2. Chez les femmes enceintes**

Les recherches indiquent la possibilité d'une exposition virale du fœtus. La source de la contamination pourrait venir du sang maternel pendant la grossesse, ou de la présence du virus dans la sphère génitale au moment de l'accouchement. Cependant, des contaminations ont aussi été identifiées chez des bébés accouchés par césarienne.

Ces dernières semaines, d'autres études sont venues confirmer la possibilité que le coronavirus affecte le placenta (Marie, 2020), qui montre que dans certains cas celui-ci présente des lésions entraînant un mal perfusion vasculaire, pouvant provoquer des naissances prématurées et des retards de croissance.

Au Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV), on a eu affaire à un placenta positif au Covid-19 au mois de mars 2020. Celui-ci provenait d'une jeune femme infectée, qui a subi une fausse couche lors de son deuxième trimestre de grossesse (Marie, 2020). Il est peu probable que le placenta ait été contaminé lors de l'expulsion, ou lors des analyses en laboratoire, car les autres échantillons testés étaient négatifs. Ce serait étonnant que ce virus induise des malformations sur le fœtus. Par contre, il est tout à fait possible qu'en affectant le placenta, il provoque une moins bonne perfusion du bébé. C'est le cas pour les autres coronavirus du syndrome respiratoire, le SARS et le MERS, qui restreint la croissance intra-utérine dans 40% des cas (Marie, 2020).

Quelques cas de transmission au placenta sont certes décrits, mais ils restent très rares. La plupart des nouveau-nés ne sont pas symptomatiques.»

La Covid-19 peut aussi peser sur la santé des mamans. Selon plusieurs études parues, sans comorbidités comme le diabète, celles-ci présentent les mêmes facteurs de risque que les personnes âgées de 60 ans. Selon les statistiques, entre 3 et 11% des femmes enceintes contaminées ont besoin de soins intensifs. Le taux de décès est de 1%. Au CHUV, une trentaine de femmes enceintes ont été testées positives au coronavirus depuis début mars 2020. Plusieurs ont été intubées. Cependant certaines ont accouché et vont bien, de même que leur enfant ( Marie, 2020).

L'Office fédéral de la santé publique (OFSP) précise que les femmes enceintes sans maladies sous-jacentes n'avaient pas un risque spécifiquement accru d'infection par le nouveau coronavirus ou de connaître une évolution grave du Covid-19. Cela étant, les données et l'expérience acquise sont encore limitées. Dès lors, les nouvelles données et conclusions font l'objet d'un suivi avec des experts.

#### **6.4. Les personnes plus à risque de Covid-19**

Selon le Haut Conseil de Santé Publique (HCSP), les patients à risque de formes sévères sont:

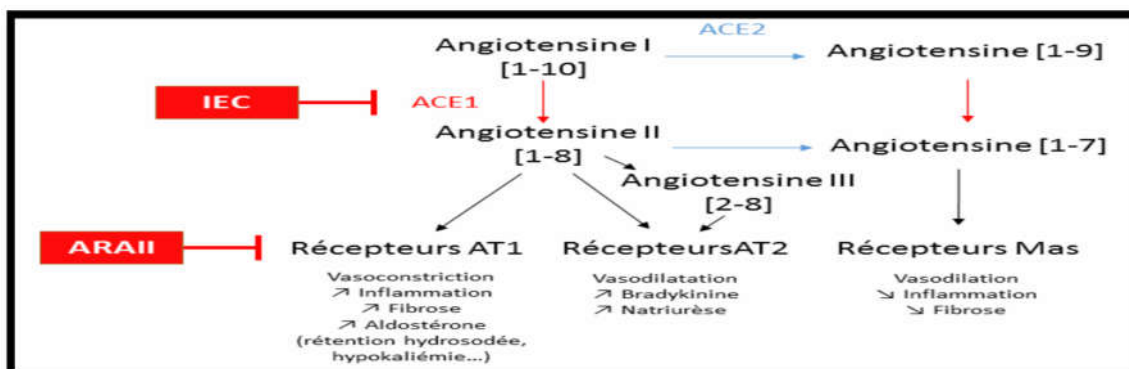
- Les personnes âgées de 65 ans et plus.
- Les patients aux antécédents cardiovasculaires : hypertension artérielle compliquée, antécédents d'accident vasculaire cérébral ou de coronaropathie, chirurgie cardiaque, insuffisance cardiaque.
- Les diabétiques insulinodépendants non équilibrés ou présentant des complications secondaires à leur pathologie.
- Les personnes présentant une pathologie chronique respiratoire susceptible de décompenser lors d'une infection virale.
- Les patients présentant une insuffisance rénale chronique dialysée.
- Les malades atteints de cancer sous traitement.
- Les personnes avec une immunodépression congénitale ou acquise : médicamenteuse (chimiothérapie anticancéreuse, immunosuppresseur, biothérapie et/ou une corticothérapie à dose immunosuppressive), infection à VIH non contrôlé ou avec des CD4 <200/mm<sup>3</sup>, consécutive à une greffe d'organe solide ou de cellules souches hématopoïétiques, liée à une hémopathie maligne en cours de traitement.
- Les malades atteints de cirrhose au stade B ou C de la classification de Child-Pugh.

Les personnes présentant une obésité (indice de masse corporelle > 30 kg/m<sup>2</sup>) (Valentine Poignon, 2020).

## 7. Mode d'action de pathogénicité du virus (physio pathogénèse sur le plan moléculaire)

### 7.1. En situation physiologique

L'ACE2 régule négativement le système rénine-angiotensine et agit comme une protéine de clairance de l'angiotensine II aussi appelée angiotensine [1-8] c'est un peptide actif, avec effet vasoconstricteur, pro-fibrosant, pro-inflammatoire et stimulant la sécrétion d'aldostérone via une fixation sur le récepteur AT1 en la convertissant en angiotensine [1-7] qui est un peptide actif mais ayant des propriétés opposées à celles de l'angiotensine II. L'angiotensine [1-7], via la fixation sur son récepteur Mas, entrainerait une vasodilatation et posséderait des propriétés anti-fibrosante et anti-inflammatoire (Choi *et al.*, 2020). La clairance de l'angiotensine II (Vaduganathan *et al.*, 2020) est également assurée par une aminopeptidase qui convertit l'angiotensine II en angiotensine III qui est à l'origine d'une vasodilatation, d'une augmentation de la natriurèse et de la bradykinine via une fixation préférentielle sur les récepteurs AT2 en lien avec une affinité 30 fois plus élevée pour les récepteurs AT2 en comparaison aux récepteurs AT1 (Karnik *et al.*, 2020). L'ACE2 convertit également l'angiotensine 1, dont le rôle est inconnu et qui sera elle-même convertie en angiotensine [1-7] par l'ACE1. Le SRAA peut ainsi être divisé en un système « activateur » représenté par la voie classique et historique angiotensine II/ACE1/AT1R/aldostérone et par un système « inhibiteur » représenté par la voie angiotensine [1-7]/ACE2/MasR. (Figure 10).



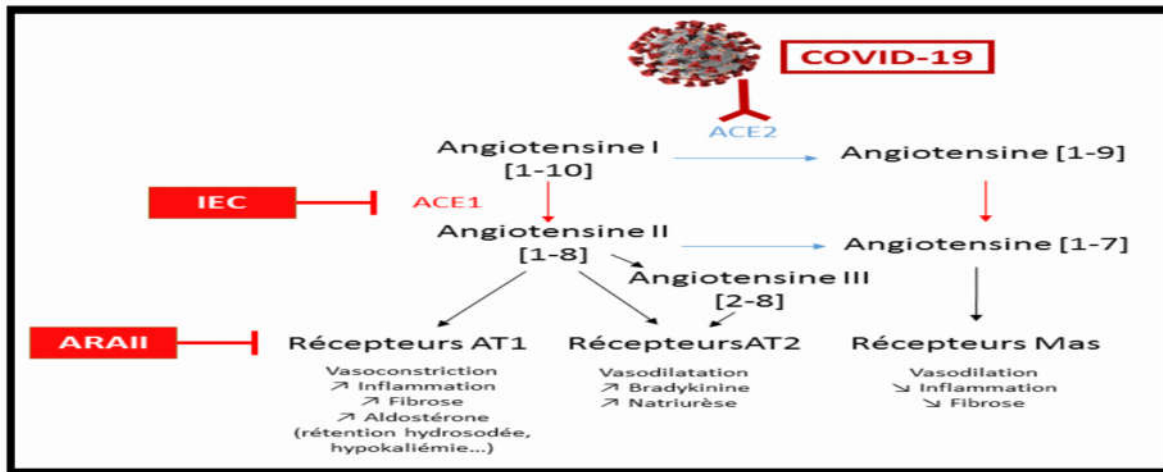
**Figure 10.** Vue générale du système rénine-angiotensine-aldostérone en situation physiologique. ACE1, enzyme de conversion de l'angiotensine 1 ; ACE2, enzyme de conversion de l'angiotensine 2 ; ARAlI, antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II ; IEC, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (Anne-Claire, 2020).

L'ACE2 interagit avec le récepteur à l'angiotensine de type 1 (AT1R, cible des antagonistes du récepteur à l'angiotensine II [ARAI]). Les ARAII, en s'opposant aux effets de l'angiotensine II médiés par les récepteurs AT1 entraînent une stimulation de la synthèse d'angiotensine II, et seraient ainsi capables d'induire en réponse à cette augmentation d'angiotensine II, une augmentation de l'expression d'ACE2 (Deshotels *et al.*, 2014).

### 7.2. En situation pathologique

Pour qu'un coronavirus puisse entrer dans une cellule et l'infecter, il faut que celui-ci reconnaisse un récepteur présent au niveau de la cellule. L'ACE2 semble être la porte d'entrée du SARS COV (Kuba *et al.*, 2005) dans l'organisme humain et agirait donc comme récepteur au SARS COV2. L'identification précise des glycoprotéines de surface du SARS-cov2 et de leur site de liaison sur l'ACE2 montre que ce site est identique au site de liaison du SARS-cov, alors même que les 2 virus sont bien distincts et ne partagent pas plus de 80 % d'homologie. De plus, l'affinité du SARS COV2 pour l'ACE2 est supérieure à celle du SARS COV.

Il y'a une corrélation positive entre le niveau d'expression d'ACE2 et le risque de déclarer une infection à COVID-19. Ainsi, du fait de la fixation du SARS COV2 sur ACE2, le virus entraînerait une diminution de l'activité d'ACE2, cette baisse d'activité ayant été rapportée comme facteur aggravant les lésions inflammatoires d'organes induites par le COVID-19, en particulier pulmonaires. Une étude *in vitro* a observé une diminution des taux d'ACE2 dans des poumons de souris après administration du SARS COV, concomitante d'une aggravation des fonctions respiratoires de celles-ci. L'administration d'ARAI améliorait les fonctions respiratoires de ces souris, potentiellement en rétablissant un niveau normal d'ACE2. Ainsi, le niveau d'expression d'ACE2 pourrait jouer un rôle dans le risque de déclarer une infection à COVID-19 et dans le risque de développer une forme plus sévère de la maladie une fois l'infection déjà contractée. De même, dans une étude rétrospective récente incluant 175 patients chinois infectés par le COVID-19 et nécessitant une hospitalisation, les auteurs ont observés que 62 % des patients présentaient une hypokaliémie. Les auteurs expliquent cette hypokaliémie par une modification de la voie de clairance de l'angiotensine II avec un déplacement de la balance ACE1/ACE2 (diminution de l'activité ACE2 causée par la COVID-19), en faveur de l'ACE1 favorisant ainsi la synthèse d'aldostérone et la survenue d'une hypokaliémie.



**Figure 11.** Vue générale du système rénine-angiotensine-aldostérone en cas d'infection par le COVID-19. ACE1, enzyme de conversion de l'angiotensine 1 ; ACE2, enzyme de conversion de l'angiotensine 2 ; ARAII, antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II ; IEC, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (Anne-Claire, 2020).

### 7.3. ACE 2 et inflammation

Les patients de la Covid-19 développent une pneumonie avec pour signe clinique une accélération des lésions internes ce qui entraîne en partie, une tempête inflammatoire de cytokines, qui est souvent la cause de décès chez les patients gravement malades. Lorsque le système immunitaire est activé par une infection du virus SARS-CoV-2, il y a un déséquilibre de la fonction cellulaire au niveau des lymphocytes Th17/Treg qui sont des éléments importants dans l'inflammation locale, et une sur-activation des cellules immunitaires, qui sécrètent un grand nombre de cytokines pro-inflammatoires telles que les interleukines 17, 21, 22. Par ailleurs, les lésions pulmonaires aiguës, induites par les lipopolysaccharides (LPS), diminuent l'expression de l'ACE2, accélérant les lésions inflammatoires tout en régulant à la hausse les expressions de la rénine, de l'Angiotensine 2, de l'ACE et des récepteurs AT1. Il a été démontré que des injections de rhACE2, ont permis d'atténuer les lésions pulmonaires et par conséquent de freiner l'inflammation.

### 7.4. ACE2 en pneumologie

Les lésions pulmonaires aiguës (LPA) et le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SRDA) sont en partie causés par les réponses immunitaires de l'hôte. Les infections par le virus SARS-CoV-2, comme les infections causées par la grippe, induisent une Inflammation systémique associée à des effets indésirables. Associées à la différenciation épithéliale des voies respiratoires, les cellules épithéliales pulmonaires expriment des niveaux élevés



d'ACE2. L'ACE2 est impliquée dans la lésion pulmonaire aigüe et induit un syndrome de détresse respiratoire aigüe (SDRA). Dans les LPA, une diminution de l'ACE2 pulmonaire et une augmentation du niveau d'Angiotensine II sont observées. Ceci laisse supposer que la supplémentation en ACE2 ou l'inhibition du niveau d'Angiotensine II pourrait améliorer l'état du patient, alors qu'un manque ou une diminution d'ACE2 pulmonaire aggraverait les LPA d'origines virales. L'ACE2 est également impliquée dans l'hypertension pulmonaire (HP) et la fibrose. Les études établies depuis une dizaine d'années démontrent bien que l'ACE2 est un acteur central de la fonction pulmonaire normale et que son déséquilibre lors d'infections virales entraîne des pathologies pulmonaires à l'origine de LDA et de SRDA.

### **7.5. ACE 2 dans les maladies intestinales**

Le récepteur ACE2 est exprimé sur la surface luminale du tractus gastro-intestinal et dans les entérocytes. Cette distribution peut servir de site secondaire pour l'infection entérique par SARS-CoV-2. De nombreux patients malades du Covid-19 souffrent également d'inconfort gastro-intestinal et de diarrhée, désordres pouvant intervenir avant les affections respiratoires. La détection par PCR de l'ARN viral dans les fèces confirme cette observation. Par ailleurs, les comorbidités courantes des maladies cardiovasculaires, y compris le diabète et l'obésité, sont connues pour affecter l'intégrité de la barrière gastro-intestinale et entraîner une dysbiose intestinale avec bactériémie et inflammation systémique. Cette dysbiose intestinale a été corrélée avec le début de l'hypertension pulmonaire ce qui est lié à l'hyperactivation de l'axe ACE / Ang II / AT1R à partir de la perte d'ACE2. L'infection par SARS-CoV-2 semble pouvoir conduire à la dégénérescence de la barrière hémato-intestinale, à la propagation de bactéries et à celles d'endotoxines allant jusqu'au choc septique. Le diabète et l'altération pulmonaire, qui altèrent eux-mêmes le microbiote intestinal, peuvent voir cette action amplifiée par l'infection virale. Dès le début des années 2000, cette implication de la sphère entérique et son aggravation chez les patients infectés par le SARS-CoV ont été documentées. L'ARN viral fécal a été détecté chez presque 70% des patients présentant une excrétion virale du tractus gastro-intestinal associée à une évolution clinique plus agressive. Chez les patients atteints de la maladie Covid-19, le SARS-CoV-2 a été là encore détecté dans les selles suggérant potentiellement une transmission possible par voie oro-fécale.

## **8. susceptibilité et prédisposition génétiques à l'infection**

Depuis le début de la pandémie de Covid-19, la communauté scientifique s'interroge sur les causes de la diversité des formes de l'infection, le spectre variant de l'absence de symptômes à des cas beaucoup plus sévères, se traduisant par exemple par un syndrome de détresse respiratoire aigu, entraînant parfois la mort. Un terrain génétique particulier pourrait être en cause afin d'expliquer cette diversité.

Une première étude sur le SARS-CoV, un coronavirus responsable de l'épidémie de SRAS en 2003, allait dans ce sens. Chez la souris, Ralph Baric, de l'université de Caroline du Nord, à Chapel Hill, aux États-Unis, et ses collègues, ont identifié en 2017 un gène qui, lorsqu'il est réduit au silence par une mutation, rend les rongeurs hautement sensibles au coronavirus. Le gène en question, *Ticam2*, code une protéine auxiliaire dans l'activation d'une famille de récepteurs (TLR, pour tolllike receptor) sollicités dans les mécanismes de l'immunité innée. Les principales victimes du nouveau coronavirus sont des seniors, avec un âge moyen des décès de 81 ans en France. Toutefois, en parallèle... on observe que certaines personnes âgées de moins de 50 ans sans aucune comorbidité développent aussi des formes graves de COVID-19 (1 à 5% des cas de COVID-19). Les scientifiques pensent avoir trouvé une explication dans leurs gènes. Les équipes du professeur Jean-Laurent Casanova et de Laurent Abel de l'Institut Imagine à Paris scrutent tout l'ADN afin de mieux comprendre et répondre à cette question ; leur hypothèse, se base sur que cette gravité serait en rapport avec des variations génétiques et des déterminismes dès la naissance (Sophie, 2020).

L'INSERM a expliqué que dans le passé, ils ont déjà identifié une centaine de mutations dont la résultante est une modification de la réponse immunitaire à une infection virale (perte ou accentuation de certaines voies de réponse), comme la tuberculose, l'herpès ou la grippe”.

Le travail scientifiques français sur une centaine de ces malades du COVID-19 atypiques de moins de 50 ans par séquençage de génomes a permis d'identifier des particularités génétiques qui accentuent la sévérité de l'infection par le SARS-CoV-2 ou, à l'inverse, qui limitent l'apparition de symptômes, parfois jusqu'à leur absence complète (cas des personnes asymptomatiques malgré une exposition certaine à l'infection)” (Sophie, 2020).

### **8.1. Les groupes sanguins**

Fin du mars 2020, l'équipe de George Wang Peng, de l'université des sciences et des technologies de Shenzhen, en Chine, a publié les résultats, en attente de confirmation, d'une étude de la distribution des groupes sanguins parmi un groupe de 2 173 malades répartis dans

trois hôpitaux, à Wuhan et Shenzhen, comparés à ceux d'habitants, non infectés, des mêmes régions. Le groupe A serait associé à un plus fort risque de contracter le virus, à l'inverse du groupe O, le plus « protégé ».

Chaque molécule, A ou B, a valeur d'antigène, c'est-à-dire qu'il peut déclencher la production d'anticorps dirigés contre lui. Et de fait, le sang de tout individu contient des anticorps spécifiques des antigènes dont il est dépourvu. Dans le seul cadre du système ABO, le sang de groupe O est le plus riche en anticorps (anti-A et anti-B), à l'inverse de celui du groupe AB, qui n'en contient aucun. Ce serait une partie de l'explication.

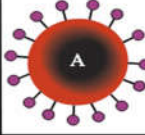
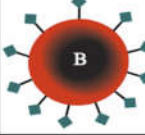
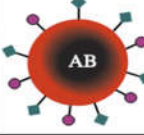
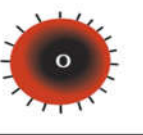



	Groupe A	Groupe B	Groupe AB	Groupe O
Globule Rouge				
Anticorps	 Anti-B	 Anti-A	Aucun	 Anti-A et Anti-B
Antigène	Antigène A	Antigène B	Antigène A et B	Pas d'antigène

Figure 12. Complexe anticorps antigènes (MANGIN, 2020).

En 2008, Jacques Le Pendu, de l'université de Nantes-Inserm, et ses collègues avaient montré, à propos du SARS-CoV, dans un modèle *in vitro*, que l'association de la protéine S du virus avec le récepteur ACE2 de la cellule, préalable à l'infection, est inhibée par l'anticorps anti-A. On manque encore de données pour l'anticorps anti-B.

## 8.2. La variabilité génétique d'ACE2

Plusieurs chercheurs se sont intéressés à mettre en évidence le lien entre le polymorphisme génétique et la COVID19. En fait, le gène principal qui a fait objet à ce type de recherches est celui qui code pour ACE2 vu son rôle principal dans la physiopathologie du COVID19.

Le déclenchement de la pandémie de COVID-19 montre une variation géographique marquée de sa prévalence et de sa mortalité. Des études démontrent qu'ils existent des différences significatives dans la fréquence de distribution des variantes ACE2 entre les différentes lignées raciales et ethniques. Donc la question se pose de savoir si la variation

génétique de l'hôte peut affecter le résultat de l'infection au COVID-19 et expliquer en partie la prévalence variable de l'infection selon le génotype de la protéine cible du virus, à savoir l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2).

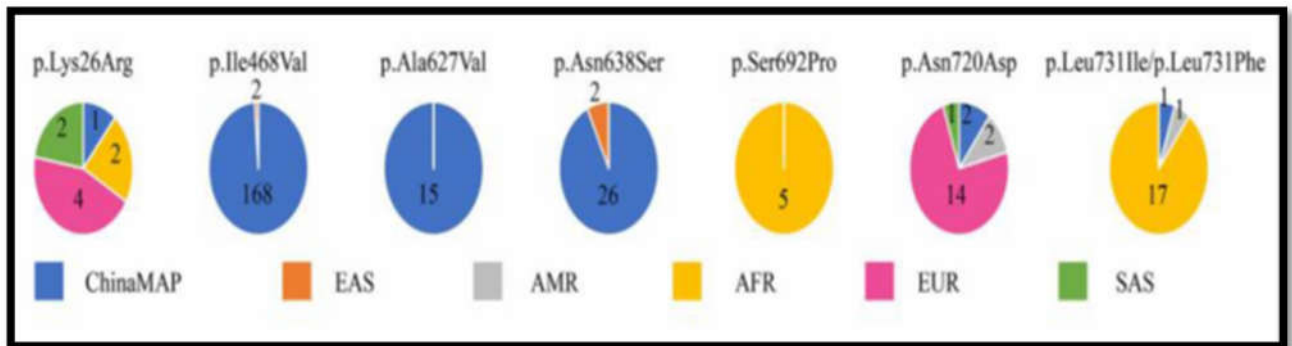
### **-La variabilité selon la population**

Le gène de l'ACE2 peut être sujet à un polymorphisme important avec plusieurs variantes alléliques. Selon les travaux récents de Cao et ses collègues, 32 variantes d'ACE2 étaient caractérisées parmi lesquelles sept variantes qui présentent un intérêt (Lys26Arg, Ile486Val, Ala627Val, Asn638Ser, Ser692Pro, Asn720Asp et Leu731Ile / Phe) dans différentes populations. Cela ouvre la possibilité que certaines personnes soient moins sensibles à l'infection par le SRAS-CoV-2 que d'autres.

L'expression du gène qui code pour l'ACE2 est modulée par l'allèle D du gène de l'ACE1. Cependant, l'allèle D présente un polymorphisme : 2 formes différentes : D/I (insertion/délétion) qui est à l'origine d'une expression quantitativement différente des ACE2 entre les individus génétiquement différents. En matière de COVID19, cette différence d'expression d'ACE2 pourrait être à l'origine de la susceptibilité différente au COVID 19 entre les populations et donc de la variable prévalence et mortalité liée au SARS COV2. A la lumière de cette hypothèse, l'équipe de l'hôpital universitaire de GAND a établi une étude multicentrique focalisée sur 33 pays : l'Algérie, l'Arabie Saoudite, l'Autriche, la Belgique, la Bulgarie, la Croatie, Chypre, l'Egypte, l'Iran, la Jordanie, la République Tchèque, le Danemark, l'Estonie, la Finlande, la France, l'Allemagne, la Grèce, la Hongrie, Israël, l'Italie, la Lituanie, la Moldavie, les Pays-Bas, la Pologne, le Portugal, la Roumanie, le Royaume-Uni, la Slovaquie, la Slovénie, l'Espagne, la Suède, la Suisse et la Turquie. En croisant le profil génétique polymorphe de l'allèle D et les données épidémiologiques du COVID19 en termes de prévalence et de taux de mortalité, l'équipe a pu conclure qu'il existe des corrélations statistiquement significative entre ces paramètres. En fait, la fréquence élevée de l'allèle D est liée à une prévalence ainsi qu'à un taux de mortalité faibles. Des résultats qui ne pourraient expliquer ; que 38% de la disparité de prévalence et de mortalité liée au COVID19 (Ouldamar et Ziar, 2020).

Comme perspective, L'incrimination du polymorphisme de l'allèle D dans la sévérité de la maladie COVID19 pourrait permettre à prédire l'évolution de la maladie selon le statut génétique (D/I) du patient. Les résultats de d'une autre étude révèlent certaines différences dans les polymorphismes génétiques entre les Asiatiques et les Caucasiens qui peuvent

potentiellement modifier la liaison du virus au récepteur ACE2 et certaines variations subtiles dans l'expression génétique de l'ACE2 entre les différentes populations. Son expression semble être plus élevée chez les Asiatiques que chez les Blancs et les Afro-Américains. Cependant, l'ampleur de la différence était faible et la signification n'est pas claire (Ouldamar et Ziar, 2020).



**Figure 13.** La distribution des sept mutations faux-sens de l'ACE2 dans différentes populations. (Les couleurs indiquent différentes population : AMR, Ad Mixed American. AFR, African, EUR, European, EAS: East Asian, SAS: South Asian) (Ouldamar et Ziar , 2020).

#### - La variabilité selon le sexe

Les hommes ont une expression d'ACE2 dans les poumons plus élevée que les femmes, cela peut expliquer pourquoi les hommes sont plus vulnérables au COVID-19 que les femmes. Cela est en accord avec la constatation que la conversion d'Ang II en Ang I (1–7) par ACE2 était plus élevée chez les hommes que les femmes, suggérant une surexpression d'ACE2 chez les hommes. Les rapports cliniques publiés à ce jour indiquent que les hommes représentent entre 66% et 75% des cas les plus graves de COVID-19. Dans une autre étude cas-témoins menée dans la population chinoise, l'activité sérique ACE2 était corrélée négativement avec l'indice de masse corporelle (IMC), la pression du pouls et les niveaux d'œstrogène chez les patientes EH (hypertension essentielle). Ces observations indiquent à la fois un effet protecteur cardiovasculaire des niveaux circulants d'ACE2 et prouvent simultanément que les œstrogènes participent à la régulation positive de l'expression et des niveaux d'activité d'ACE2. Cela pourrait expliquer la protection relative des femmes par rapport aux hommes dans l'infection par COVID-19. Dans l'ensemble, ces données semblent indiquer que la prédisposition sexuelle présumée au COVID-19, les hommes étant plus sensibles, pourrait refléter un profil plasmatique ACE particulier.

### - La variabilité selon l'âge

Les enfants ont généralement des niveaux plus élevés d'ACE2 que les adultes. Par exemple, les niveaux d'ACE chez les enfants (de 6 mois à 17 ans) sont de 13 à 100 U / l contre 9 à 67 U / l chez les adultes. Il convient de noter que les enfants dont la COVID-19 a été confirmée ont généralement présenté des symptômes bénins. Dans une étude (Xudong *et al.*,2020) ACE2 a été vu diminuer considérablement avec le vieillissement (Chen *et al.*,2020) Une publication englobant les données de génomique, d'épigénomique et de l'ACE2, soutient la preuve que les jeunes semblent moins sensibles aux effets néfastes du virus, suggérant une corrélation négative entre l'expression de l'ACE2 et les conséquences graves du SRAS-CoV-2. En outre, selon leur analyse, les œstrogènes et les androgènes, dont la diminution est bien connue avec le vieillissement, ont montré une régulation positive de l'expression de l'ACE2. Ces preuves peuvent suggérer que l'augmentation de la concentration des récepteurs ACE2 dans les pneumocytes pulmonaires chez les enfants peut avoir un effet protecteur sur les manifestations cliniques sévères dues à l'infection par le SRAS-CoV-2.

### 8.3. Le système d'antigène leucocytaire humain

Une autre composante génétique de la sensibilité au nouveau coronavirus se nicherait dans les gènes des antigènes des leucocytes humains (HLA pour l'anglais human leukocyte antigen), un ensemble de protéines grâce auxquelles le système immunitaire ne s'attaque pas à son propre organisme : formant le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), elles marquent le soi et le distinguent du non-soi. Reid Thompson, de l'université des sciences et de la santé d'Oregon, à Portland, aux États-Unis, et ses collègues ont mis en évidence un lien entre certains gènes HLA et la sévérité du Covid-19. Les mutations dans les gènes HLA influencent la réponse du système immunitaire et influencent la sévérité de la maladie. D'autant plus que ces gènes sont caractérisés par leur grande diversité allélique.

Une étude se basant une analyse *in silico* qui a évalué l'affinité de liaison entre les peptides immunogènes dérivés du virus SARS-CoV-2 et les molécules HLA de classe I codées par 145 génotypes avait montré que l'allèle HLA-B\*46:01 présente moins de peptides de liaisons pour le virus. À l'inverse, l'allèle HLA-B\*15:03 présente des peptides SARS-CoV-2 hautement conservés. On pourrait conclure que les individus porteurs de l'allèle HLA-B\*15:03 seraient protégés contre la COVID-19 alors que les porteurs de l'allèle HLA-B\*46:01 pourraient être particulièrement vulnérables.

## 9. Méthodes de diagnostic et dépistage du Covid-19

Depuis le début de la pandémie, le dépistage de la maladie COVID-19 repose sur la réalisation de tests virologiques RT-PCR (permettant de savoir si on souffre de l'infection à un instant T) et des tests sérologiques, essentiellement sur prescription médicale. Ces tests sont accessibles à toutes les personnes fragiles, présentant des symptômes, ou ayant été en contact avec un malade avéré.

### 9.1. Le test RT-PCR

Est une technique non invasive qui permet de réaliser une PCR (réaction en chaîne par polymérase) à partir d'un échantillon d'ARN.

- Il nécessite un prélèvement naso-pharyngé par écouvillonnage : des cellules nasales profondes sont prélevées à l'aide d'un écouvillon (une sorte de long coton-tige) que l'on insère dans les narines, jusqu'à 15 cm environ (François, 2020).
- L'opération ne prend que quelques secondes et peut être plus ou moins douloureuse.
- Il s'agit ensuite de détecter un brin d'ARN appartenant au coronavirus SARS-CoV-2, puis de transformer en un brin d'ADN que l'on pourra analyser.
- Ces tests sont proposés en centre hospitalier universitaire (CHU) et en laboratoires de ville ; Seuls deux types de professionnels de santé sont habilités à faire ce prélèvement : les infirmiers et les biologistes - qu'ils soient pharmaciens ou médecins.
- Afin d'éviter les faux négatifs, les professionnels de santé rappellent qu'il est nécessaire d'explorer les deux narines lors du prélèvement.
- Dans le cas d'un patient sévère, un prélèvement dans la trachée ou dans les bronches pourrait être plus pertinent, étant donné que le virus migre progressivement vers les voies respiratoires. Au bout de quelques jours, la charge virale dans le nez d'un patient pourtant symptomatique pourrait donc être nulle.

#### 9.1.1. La détection du matériel génétique du virus

La réaction de RT-PCR (reverse transcriptase-polymerase chain reaction), test moléculaire, permettant de détecter avec une spécificité et sensibilité inégalée la présence dans un prélèvement biologique de l'ARN du virus. Ce test fut le premier disponible pour diagnostiquer le SARS-CoV-2 car il peut être rapidement développé sur base de la séquence du virus.

L'ARN présent dans le prélèvement doit tout d'abord être purifié par ajout de différents solvants. Cette étape d'extraction, qui se termine par la resuspension de l'ARN dans de l'eau, dure entre une et deux heures.

La RT-PCR elle-même comprend deux étapes majeures :

-L'ARN doit tout d'abord être transformé en ADN par une enzyme transcriptase inverse (RT) ; Cette enzyme prend l'ARN comme modèle pour synthétiser une séquence d'ADN dit complémentaire (ADNc).

-L'ADNc du virus, si celui-ci est présent dans le prélèvement, est ensuite fortement amplifié par une réaction de polymérase en chaîne (PCR) quantitative. Cette réaction a lieu en trois phases :

- **Une dénaturation** de l'ADNc par chauffage à 95 °C pour séparer les deux brins qui le composent.
- **une hybridation** des amorces aux extrémités de la séquence recherchée.
- **Une élongation** grâce à l'action d'une enzyme ADN polymérase à 58 °C ; Seuls les brins d'ADNc fixant ces amorces sont amplifiés.

-La durée d'un cycle de PCR est de l'ordre d'une minute. Il est répété 45 fois pour obtenir une multiplication exponentielle de la séquence d'ADN cible. C'est cette phase d'amplification qui confère au test RT-PCR une très haute sensibilité.

Sa fiabilité dépend de nombreux facteurs. La qualité du prélèvement est critique. Celui-ci doit être réalisé assez profondément dans les cavités nasales du patient à l'aide d'un grand coton-tige, ce qui nécessite une bonne maîtrise. Il a aussi été observé que le virus pouvait être indétectable dans les voies respiratoires supérieures, mais présent dans les poumons. En conséquence, on estime que la fiabilité du test RT-PCR, malgré sa très haute spécificité ( $\approx 100\%$ ) et sensibilité, n'est que de 60-80 % pour identifier un individu infecté. Cette fiabilité décroît avec le temps car le virus est éliminé par la réponse immunitaire. Elle n'est plus que de 40-50 % entre 15 et 39 jours post infection. Ce pourcentage peut sembler faible, mais il est similaire à celui des tests de détection par RT-PCR du virus influenza (Eric, 2020).

**9.2. Le test sérologique** qui dépiste des anticorps du Covid-19 dans le sang et peuvent dire si le sujet a été infecté dans le passé. Ces tests permettent de détecter dans le sérum la présence d'anticorps de classes IGM et IGG spécifiques du Sars-CoV-2



-des tests classiques utilisant la méthode ELISA (enzyme linked immunosorbent assay) applicable sur des automates à haut débit. Ils pourront être pratiqués dans la majorité des laboratoires d'analyses médicales.

- des tests de diagnostic rapide (TDR) des examens de biologie médicale, réalisés en laboratoire. Le sérum (un liquide du sang dépourvu de globules rouges et de facteurs de coagulation) est purifié à partir d'une prise de sang, puis déposé sur une bandelette. En présence d'anticorps, des bandes de couleur apparaissent. Il s'agit de tests unitaires.

-des tests rapides d'orientation diagnostique (TRODs) présentés sous un format unitaire, détectant les anticorps à partir d'une simple goutte de sang en quelques minutes. Peuvent être réalisés hors laboratoire par tout professionnel de santé (médecins, sages-femmes, infirmiers pharmaciens...), voire par les membres formés de certaines associations. Ils nécessitent une piqûre au bout du doigt. La goutte de sang est ensuite déposée sur une bandelette. En présence d'anticorps, des bandes de couleur apparaissent. Il s'agit également de tests unitaires ; le(TROD) ont été validés par le ministère de la Santé (arrêté publié le 11 juillet au Journal Officiel) et sont disponibles en pharmacie jusqu'au 30 octobre. Leur résultat doit être confirmé par test sérologique ELISA ou TDR (Lebmann, 2020).

## 10. Eventuels Vaccins et protocoles de traitements proposés

### 10.1. Thérapies actuelles

Étant donné le manque de thérapie antivirale efficace contre COVID-19, les traitements actuels sont principalement concentrés sur le soutien symptomatique et respiratoire. L'OMS recommande l'oxygénation par membrane extracorporelle (ECMO-respirateur artificiel) aux patients souffrant d'hypoxémie réfractaire (Bajema *et al.*,2020). Des traitements de secours avec plasma de convalescence et immunoglobulines G sont délivrés à certains cas critiques en fonction de leur état clinique (Chen *et al.*,2020).

### 10.2. Traitements antiviraux

Sur la base de l'expérience précédemment de la lutte contre l'épidémie SARS-CoV et MERSCoV, plusieurs stratégies de traitement contre le coronavirus peuvent être envisagées (Zumla *et al.*,2020) Les médicaments antiviraux et les corticostéroïdes systémiques couramment utilisés en clinique, y compris les inhibiteurs de la neuraminidase (oseltamivir, peramivir, zanamivir, etc.), le ganciclovir, l'acyclovir et la ribavirine, ainsi que la

méthylprednisolone pour le virus de la grippe, ne sont pas valides pour le COVID -19 et non recommandés. Le remdesivir (GS- 5734) est un promédicament analogue d'adénosine nucléotide et présente une activité antivirale à large spectre contre plusieurs virus à ARN. Sur la base des données collectées à partir d'une lignée cellulaire in vitro et d'un modèle de souris, le remdesivir pourrait interférer avec la polymérase NSP12 même dans le cadre d'une activité de relecture ExoN intacte (Zumla A *et al.*,2020). Il a été rapporté que le remdesivir traitait avec succès le premier cas américain de COVID- 19 (Agostini *et al.*,2020). La chloroquine est un médicament avec un grand potentiel pour traiter COVID-19. La chloroquine est utilisée depuis de nombreuses années pour traiter le paludisme, avec un mécanisme mal connu contre certaines infections virales. Plusieurs mécanismes possibles sont étudiés : la chloroquine peut inhiber les étapes dépendantes du pH de la réplication de plusieurs virus (Savarino *et al.*,2020), avec un effet puissant sur l'infection et la propagation du SARS-CoV (Vincent MJ *et al.*, 2020). De plus, la chloroquine a des effets immuno-modulateurs, supprimant la production / libération de TNF- $\alpha$  et d'IL-6. Elle fonctionne également comme une nouvelle classe d'inhibiteurs de l'autophagie, qui peut interférer avec l'infection virale et la réplication. Plusieurs études ont montré que la chloroquine interférait avec la glycosylation des récepteurs cellulaires du SARS-CoV (Vincent *et al.*,2020) et fonctionnait à la fois aux stades d'entrée et de post-entrée de l'infection au COVID-19 dans les cellules Vero E6. Il a été récemment prouvé in vitro qu'une combinaison de remdesivir et de chloroquine inhibe efficacement le SARS-CoV-2 (Wang *et al.*,2020). Les chercheurs ont précédemment confirmé que les inhibiteurs de protéase lopinavir et ritonavir, utilisés pour traiter l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine [VIH], pourraient améliorer les résultats des patients MERS-CoV et SARS-CoV (vetkovic et Goa, 2020). Il a été rapporté que les charges virales de  $\beta$ -coronavirus d'un patient COVID-19 en Corée avaient significativement diminué après le traitement au lopinavir/ritonavir (Kaletra, AbbVie, North Chicago, IL, USA). Les autres antiviraux potentiels sont le nitazoxanide, le favipiravir, le nafamostat (Rossignol, 2020).

### 10.3. Pistes stratégiques

Il existe de multiples stratégies pour cibler l'attaque virale conduisant à la maladie COVID-19, qui font l'objet de multiples recherches en France, en Europe et dans le monde entier, au moins quatre stratégies peuvent être distinguées qui sont :

\_ Une approche vaccinale dirigée contre les protéines ou des sous-unités du Spike du virus SARS-CoV-2, conduisant à l'inhibition de son interaction avec son récepteur, à savoir la protéine épithéliale ACE2.

\_ La recherche d'inhibiteurs de l'activité protéase à sérine TMPRSS2 dont le rôle est essentiel dans la maturation de la protéine Spike la rendant ainsi apte à interagir avec le récepteur ACE2. Comme mentionné précédemment, le camostatmésilate constitue une molécule candidate de grand intérêt.

\_ Le blocage de l'interaction entre le récepteur épithélial ACE2 et le virus SARS-CoV-2, dont les caractéristiques intimes de la liaison, sur le plan moléculaire, sont parfaitement connues, fournit une autre approche Les outils peuvent en être des anticorps ou diverses molécules dont le design sera facilité par la modélisation moléculaire.

\_ L'utilisation de leurres sous forme de tout ou partie d'ACE2 soluble pourrait conduire à une double action : en titrant le virus, cette utilisation diminuerait l'accès aux cellules du virus et en maintenant une ACE2 cellulaire active, protégerait d'altérations pulmonaires. Les essais cliniques de phase I et II semblent avoir été déjà réalisés. (figure14).

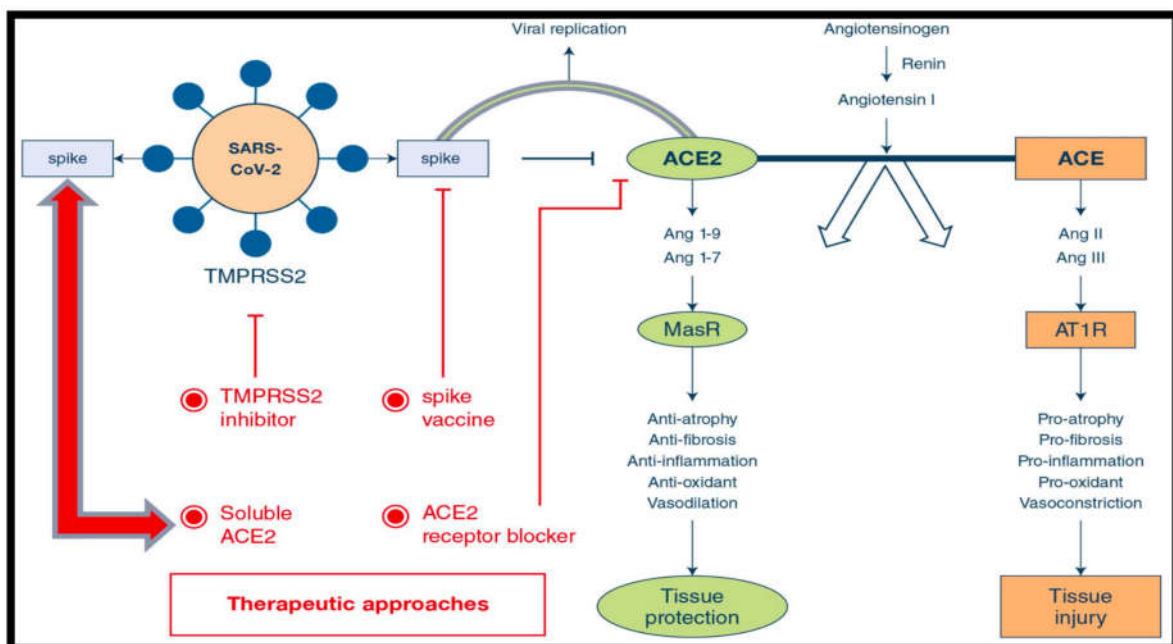


Figure 14. Multiplicité des cibles thérapeutiques potentielles. (Zhang et al, 2020).

**CHAPITRE III**  
**Caractéristique**  
**épidémiologiques de**  
**la pandémie due à la**  
**diffusion de Covid-19**

## **I. Pandémie du COVID-19 dans le monde**

Le SARS-Cov-2 a été détecté pour la première fois en Chine, dans la ville de Wuhan située dans la province de Hubei. Les conditions dans lesquelles ce virus est apparu restent encore floues, une enquête menée par les autorités chinoises a conclu que les personnes contaminées par ce coronavirus l'auraient contracté en consommant des produits d'origine animale issus d'un grand marché de ville, « le HuananSeafoodWholesaleMarket » qui a depuis été fermé depuis le 1er janvier 2020.

La covid19 était initialement une épidémie géographiquement restreinte s'est graduellement transformé en pandémie en touchant plusieurs personnes, non seulement dans toute la Chine mais aussi à travers le monde. Le virus est maintenant présent dans plus de 180 pays sur cinq continents.

En date du 23 janvier 2020, 581 cas avaient été confirmés. Ils étaient tous localisés en Asie ou aux États-Unis. Dans l'ensemble, 17 personnes étaient décédées à cause du virus. Les autorités chinoises avaient émis des restrictions de déplacement à Wuhan.

Le 15 février 2020, un rapport de l'OMS rapportait que la barre des 50 000 cas de COVID-19 avait été franchie en Chine. Plus de 500 cas d'infection avaient été rapportées en dehors du pays, quelques jours après que les premiers morts hors Chine aient été constatés (Maude *et al.*, 2020).

Le 11 mars 2020, avec plus de 121 000 cas rapportés, l'OMS a officiellement déclaré que l'épidémie de la COVID-19 était maintenant considérée comme une pandémie mondiale.

Au 23 juillet 2020, on dénombrait 15,2 millions de cas de COVID-19 dans le monde, dont 85.906 en Chine qui était, jusqu'à la fin du mois de mars, le pays le plus impacté. Il est désormais dépassé par les États-Unis, qui comptent quatre millions de contaminations au coronavirus et 143.190 victimes (Maude *et al.*, 2020).

Le nombre de cas a en effet augmenté dans de nombreuses régions du monde, et tous les pays d'Europe ont été concernés. L'Italie, l'Espagne et le Royaume-Uni font partie des pays les plus durement touchés du Vieux continent. La France, elle aussi, a fait partie des principaux foyers mondiaux avec 215.605 cas recensés et 30.175 décès. Un pays en Europe semble se démarquer dans cette crise sanitaire : l'Allemagne. Bien qu'il compte plus de 204.480 personnes infectées, le taux de mortalité du COVID-19 y est de 4,5 %. Le nombre de

### Chapitre III Caractéristiques épidémiologiques de la pandémie due à la diffusion de Covid-19.

morts dans la République fédérale est en effet de 9.108, soit environ trois fois moins que la France.

À ce jour, alors que l'Europe a bien entamé son déconfinement progressif, l'épidémie est loin d'avoir faibli dans le monde. Elle continue en effet de s'étendre en Russie, en Inde et dans plusieurs pays d'Amérique latine, et particulièrement au Brésil (Maude *et al.*, 2020).

En date du 12 août 2020, 20 620 366 cas de COVID-19 ont été confirmés et plus de 749 300 personnes en sont décédées (**tableau II**).

**Tableau II** : Les vingt pays les plus durement touchés par l'épidémie du Covid-19 jusqu'au 12 août 2020 (Maude *et al.*, 2020).

<b>Pays :</b>	<b>Morts :</b>	<b>Rétablis :</b>	<b>Cas confirmés :</b>
États-Unis	166 026	1 753 760	5 197 118
Brésil	104 201	2 506 228	3 164 785
Inde	47 033	1 695 982	2 396 637
Russie	15 231	708 900	900 745
Afrique du Sud	11 010	432 029	568 919
Mexique	54 666	401 182	498 380
Pérou	21 501	341 938	489 680
Colombie	13 837	239 785	422 519
Chili	10 205	351 419	378 168
Iran	18 988	290 244	333 699
Espagne	28 579	150 376	329 784
Royaume-Uni	46 791	1 472	315 581
Arabie saoudite	3 269	257 269	293 037
Pakistan	6 129	263 193	285 921
Argentine	5 213	187 283	268 574
Bangladesh	3 513	153 089	266 498
Italie	35 225	202 697	251 713
Turquie	5 891	227 089	244 392
France	30 375	83 609	244 088
Allemagne	9 213	1981	2209

#### 1. Pandémie en Chine

La Chine est le pays sur le continent asiatique qui a connu la plus grande épidémie de COVID-19. 89 045 personnes y ont contracté le virus et 4 697 en sont décédées en février 2020 (Maude *et al.*, 2020). 82 633 malades se sont rétablis de la maladie.

Afin de juguler l'épidémie, le gouvernement chinois a mis en quarantaine plus de 50 millions de personnes au cours des mois de janvier et de février.

Les premiers cas de cette pandémie sont signalés le 31 décembre 2019. Les premiers symptômes apparaissent un peu plus de trois semaines plus tôt et les personnes présentant les symptômes sont isolées (L'OMS, 2020).

Plus de 700 personnes, dont plus de 400 travailleurs de la santé, qui sont entrées en contact étroit avec des cas suspects sont par la suite surveillées. Grâce au développement du test PCR spécifique qui confirme la présence de SARS-CoV-2 chez les 41 personnes du quartier d'affaires de Wuhan, dont deux sont plus tard décrites comme étant un couple marié, et trois autres qui sont membres de la même famille travaillant aux états de fruits de mer du marché. Le 9 janvier 2020, le premier décès survient chez un patient de 61 ans à Wuhan. Le 16 janvier 2020, les autorités chinoises annoncent qu'un autre homme de 69 ans, dont la maladie est confirmée, est décédé la veille à Wuhan (Bihan, 2020).

Le 22 janvier, le gouvernement chinois met en quarantaine trois villes de la province de Hubei très impactées par le virus: Wuhan, Hwang-gang et Ezhou, soit plus de vingt millions d'habitants. Tout trafic aérien, ferroviaire, routier et fluvial à destination et en provenance de ces trois agglomérations, dont les transports publics (autobus, métro) sont suspendus. Les lieux publics de divertissement (salles de cinéma, de spectacle, cybercafés...) sont fermés. Personne ne peut quitter la ville sans autorisation mais le maire de Wuhan, Zhou Xianwang a estimé que cinq millions d'habitants avaient déjà quitté la ville avant sa mise en quarantaine.

L'autorité sanitaire de Wuhan rend obligatoire le port d'un masque facial dans les lieux publics sous peine d'amende. Et la ville lance le 23 janvier la construction de deux hôpitaux de campagne, dont l'hôpital Huoshenshan, qui sur 25 000 m<sup>2</sup> peut accueillir jusqu'à mille patients et l'hôpital Leishenshan pouvant accueillir mille six cents patients, ces hôpitaux sont placés sous la direction de l'Armée populaire de libération.

Le 25 janvier, la zone de quarantaine est élargie à presque toute la province de Hubei (environ 56 millions d'habitants). La république populaire de Chine, déclare que la situation est grave et que l'épidémie s'accélère (Le Monde.fr, 2020).

Le 26 janvier, Pr Neil Ferguson, expert en santé publique de l'Imperial Collège de Londres, estime qu'environ 100 000 personnes seraient déjà infectées par le virus, tandis que la Faculté de médecine de Hong-Kong évalue le nombre de malades à 43 000 au 27 janvier.

### **Chapitre III Caractéristiques épidémiologiques de la pandémie due à la diffusion de Covid-19.**

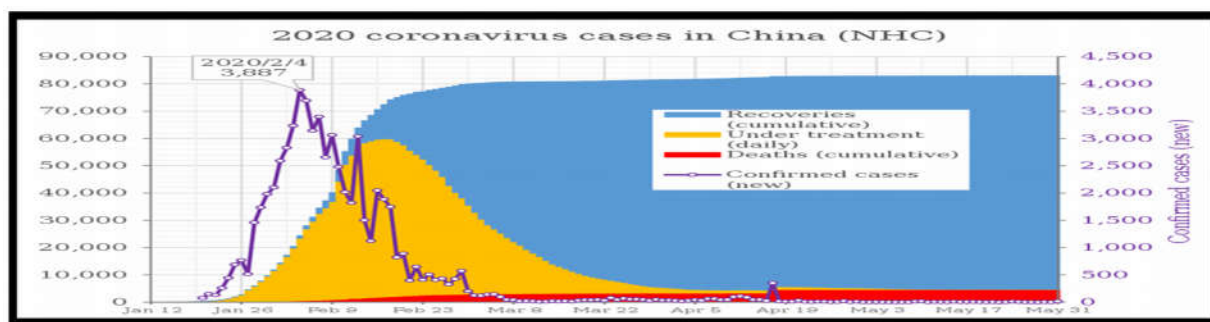
Le même jour, la Commission nationale de la santé de la république populaire de Chine déclare que 30 453 personnes sont sous observation sans préciser quels sont les moyens utilisés pour les surveiller. (Sarah et Rowena, 2020).

Le 13 février, la république populaire de Chine change ses critères de diagnostic de la maladie, ce qui conduit à une importante augmentation du nombre de cas. En effet, débordés, les hôpitaux du Hubei se contentent d'une radio des poumons au lieu d'une analyse de prélèvements. Les autorités justifient leur position en arguant que cela permet de soigner et d'isoler plus tôt les malades diagnostiqués ; en effet, les résultats des analyses ne sont connus qu'au bout de 48 heures alors qu'ils sont immédiats dans le cas d'une radio. Seules les dépenses des personnes reconnues porteuses du virus sont prises en charge par la pandémie de maladie à coronavirus. De nombreuses personnes hésitent à se soumettre au test. Cependant, la population chinoise est moins âgée (1,8 % ont plus de 80 ans<sup>42</sup> contre 6,2 % en France 43ans), présente moins de comorbidités (6 % d'obésité contre 25 % en France), et le confinement a été plus strict (interdiction totale de sortir). Le confinement, intervenu plus rapidement, pourrait avoir préservé le reste de la Chine du virus, tandis qu'au Hubei, le taux de mortalité rapporté à la population (4512/59 170 000) est comparable à celui de l'Allemagne. Le débat reste donc ouvert mais il est certain que la Chine a fait des efforts considérables par rapport à 2003. (Le Monde.fr, 2020).

**Tableau III** : nombres des atteints, des guéris, des décès et des cas sévères de la pandémie du covid19 en chine (12 Aout 2020)(OMS, 2020).

<b>Cas confirmés :</b>	48 737
<b>Cas soignés :</b>	79 342
<b>Morts :</b>	4 634





**Figure 15.** Évolution de la pandémie en Chine. Nombre des décès cumulés (en rouge), nombre des cas sous traitement (en jaune), nombre de nouveaux cas (en violet), nombre des patients guéris (en bleu) (31 Mai 2020)(Laura et al., 2020).

## 2. Propagation de la pandémie aux pays voisins

### 2.1. Premier cas en dehors de la Chine

La première apparition de symptômes à l'extérieur de la Chine a eu lieu en Thaïlande le 13 janvier 2020, soit moins de deux semaines après le début de l'épidémie. C'est une voyageuse chinoise qui a transporté le virus. Le pays de l'Asie de l'Est a toutefois bien contenu la maladie.

Deuxième plus important foyer de l'épidémie en Asie Après la Chine, la Corée du Sud est le pays le plus touché par la COVID-19 sur le continent asiatique. Près de 14 770 cas ont été confirmés et 305 décès causés par le virus ont été signalés en janvier 2020.

Selon les autorités sud-coréennes, une femme de nationalité chinoise résidant à Wuhan aurait importé le virus en Corée du Sud le 19 janvier 2020.

Le nombre de personnes atteintes de la COVID-19 s'est multiplié au cours des dernières semaines en Corée du Sud. L'éclosion proviendrait de membres de l'Église Shincheonji de Jésus. La majorité des 334 nouveaux cas déclarés le 27 février seraient des membres de la secte religieuse. Le 26 février, le gouvernement a commencé le contrôle des plus de 200 000 fidèles de Shincheonji afin de limiter la propagation de l'épidémie. Néanmoins, la Corée du Sud a été le principal foyer de l'épidémie en Asie après la diminution de la propagation en Chine.

### **2.2. Pandémie en plein fouet en Iran**

Un nombre de 333 699 Iraniens ont été contaminés et 18 988 sont morts. L'Iran a été le principal foyer de l'épidémie au Moyen-Orient. Plusieurs membres importants du gouvernement iranien sont également atteints du virus : la vice-présidente, le ministre de la Santé et un député ont été déclarés positifs à la COVID-19. Un conseiller du guide suprême de l'Iran, et trois autres membres actifs de la vie politique en Iran sont décédés des suites de la COVID-19. Le gouvernement iranien a annoncé le 17 mars 2020 avoir libéré environ 85 000 prisonniers à cause du virus.

### **2.3. Premier cas de transmission locale européenne**

Le premier cas de COVID-19 en Allemagne a été décelé le 27 janvier. Il s'agissait d'un employé d'une compagnie d'équipements automobiles qui a été en contact avec une collègue venue de la Chine pour une formation. C'était le premier cas de transmission locale en Europe. L'Allemagne est l'un des pays qui a le taux de mortalité le plus bas en comparaison avec son taux de contamination. Afin de contrôler l'épidémie, le pays a fermé ses frontières avec la France, la Suisse et l'Autriche le 16 mars 2020. Les voyages sont également interdits en Allemagne, comme dans l'ensemble de l'Union européenne, jusqu'à la mi-avril 2020.

Le 19 mars 2020, l'Allemagne dénombre officiellement 8 604 cas ainsi que 30 décès et plus de 46 personnes rétablies. L'Allemagne est le sixième foyer de contagion de la Covid-19. À la différence de la France, l'Allemagne n'a pas été confinée mais a pris des mesures de distanciations sociales (pas de regroupement de plus de deux personnes, fermeture de la plupart des commerces non indispensables. Ainsi, les allemands peuvent sortir librement, il n'y a pas d'attestation à remplir, il est possible de se déplacer et de sortir de son domicile autant de fois que désiré et dans la plupart des Lands, les parcs et jardins urbains sont restés accessibles.

Le 7 août 2020, l'Allemagne compte 214 214 cas et 9 175 décès, avec un taux de contagion qui repart à la hausse.

## **3. L'Italie La Plus importante zone épidémique en Europe**

Après la première contamination en sol italien le 31 janvier 2020, qui a été causée par deux touristes chinois qui sont touchés par le SARS-cov-2 à Rome. Un groupe de cas de Covid-19 est ensuite détecté, à commencer par 16 cas confirmés en Lombardie le 21 février,

### **Chapitre III Caractéristiques épidémiologiques de la pandémie due à la diffusion de Covid-19.**

60 autres cas le 22 février et les premiers décès en Italie sont signalés le même jour. Au 28 février 2020, il y avait 21 décès et 888 cas confirmés dans le pays. C'est le pays européen qui recense le plus de cas et le plus de décès, surpassant même les chiffres de la Chine.

Plusieurs municipalités de l'Italie du Nord sont placées en quarantaine dès fin février 2020. Fin février et début mars, ce pays est plus durement touché que partout ailleurs dans l'Union européenne (UE) par la Covid-19. Pourtant c'était l'un des deux seuls pays d'Europe à suspendre tout vol direct à destination et en provenance de la république populaire de Chine et le premier à l'avoir fait, mais l'Union européenne a fait pression pour que les avions en provenance de Chine faisant escale à Francfort ou Roissy puissent pénétrer en Italie dès le 25 février, rendant inopérante la décision italienne.

Au 9 mars 2020, le nombre de personnes recensées positives à la maladie dans le pays s'élève à 9 172, parmi lesquelles 463 morts (dont 333 morts en Lombardie) et 724 guérisons. Il est établi que 10 % des contaminés en Lombardie font partie du corps médical.

Le 10 mars 2020, tout le pays est placé en confinement : les déplacements sont limités dans le pays pour le travail, pour des soins de santé ou pour acheter de la nourriture et tout rassemblement est interdit sous peine d'amende ou de trois mois de prison. La barre des 10 000 cas est dépassée avec 10 149 personnes infectées, dont 631 morts. La Lombardie compte 5 791 cas et 468 morts.

Le 12 mars 2020, la quarantaine nationale s'installe progressivement, avec 15 113 cas confirmés ainsi que 1 016 décès. Alors que le nombre réel de personnes infectées est beaucoup plus élevé, et ne peut être connu précisément. Le nombre de morts en Italie (3 405 morts) dépasse le 19 mars 2020 celui enregistré en Chine (3 245 morts) (La Provence., 2020).

**Tableau IV:** nombres des atteints, des guéris, et des décès en Italie (12 Août 2020) (OMS, 2020).

Cas confirmés :	251 713
Cas soignés :	202 697
Morts :	35 225

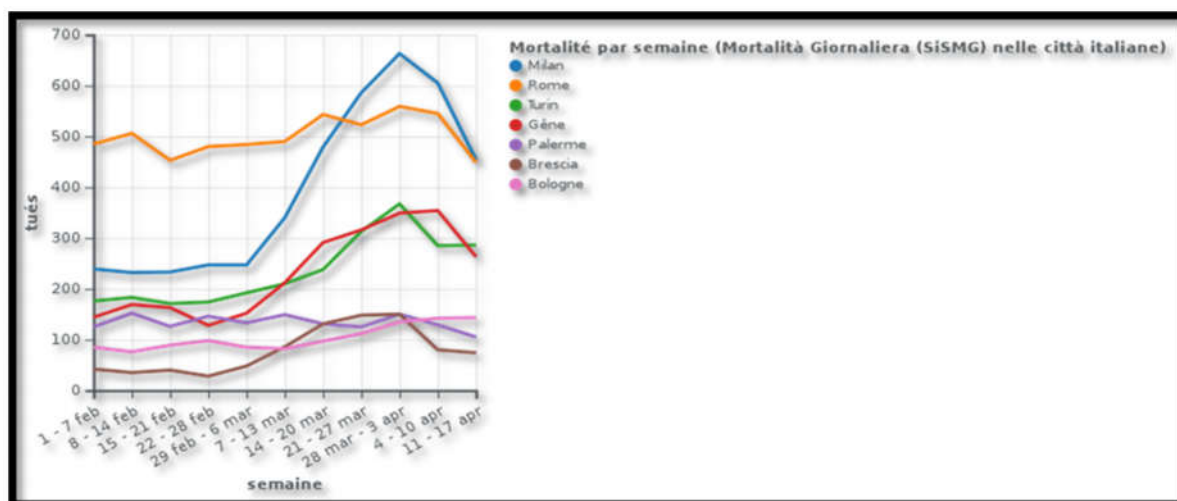


Figure 16. Nombre de mortalités par semaines dans les différentes villes italiennes (Avril 2020) (Ministero della Salute, 2020).

#### 4. En Espagne

L'épidémie apparaît officiellement le 31 janvier 2020, lorsqu'un touriste allemand est testé positif au SARS-CoV-2 sur l'île de La Gomera, dans l'archipel des Canaries. Le même jour, 21 rapatriés espagnols arrivent à la base aérienne de Torrejón de Ardoz, dans la périphérie de Madrid, après une escale sur la base britannique de Brize Norton en Angleterre. Les citoyens espagnols ont été placés en quarantaine à Madrid. Les cas explosent le 13 mars 2020 : l'Espagne compte 4 209 cas et 91 morts selon les autorités et, le lendemain, 5 753 cas et 121 morts.

La pandémie de Covid-19 en Espagne infecte 5,2 % de la population espagnole - soit environ 2,4 millions de personnes - et tue quelques dizaines de milliers de personnes. (Mourad Belhadj, 2020)

Tableau V: nombres des atteints, des guéris et des décès en Espagne (12 août 2020) (OMS., 2020).

Cas confirmés :	373 692
Cas soignés :	196 958
Morts :	28 581

## **5. En France**

En France, elle est associée à une surmortalité journalière de 33 % entre le 1er mars et le 30 avril 2020 comparée aux valeurs moyennes des années 2000 à 2019 : « 2 120 décès ont été recensés en moyenne chaque jour par l'état civil, contre 1 590 en moyenne entre 2000 et 2019.

Le 24 janvier 2020, trois premiers cas sont recensés sur le territoire métropolitain. L'épidémie passe au stade 3 le 14 mars 2020 et tous les lieux recevant du public non indispensables à la vie du pays sont fermés. À partir du 17 mars 2020, afin de stopper la diffusion exponentielle du coronavirus et pour réduire le plus possible le nombre de personnes atteintes et donc de morts, la population est confinée à domicile. Depuis le 11 mai 2020, les mesures de confinement sont levées progressivement. (Pierre Breteau et Maxime Ferrer, 2020).

Au 12 août 2020, le bilan s'élève à un état de cumul de 30 354 morts et 204 172 cas positifs ont été confirmés par réaction de PCR (**Tableau VI**).

**Tableau VI** : nombres des atteints, des soignés, et des décès en France (12 août 2020). (OMS, 2020).

Cas confirmés :	204 172
Cas soignés :	83 237
Morts :	30 354

## **6. Les Etats-Unis**

La pandémie de Covid-19 aux États-Unis a émergé depuis la confirmation du premier cas annoncé en janvier 2020. De mai 2020 à août 2020, le pays est devenu l'épicentre de la pandémie, et selon l'OMS c'est le pays où la pandémie de Covid-19 a le plus rapidement progressé.

Le pays a déploré, mardi 28 juillet 2020, 1 592 décès supplémentaires liés au coronavirus en 24 heures, selon les chiffres à 20 h 30 locales (2 h 30 mercredi à Paris) de l'université Johns Hopkins. Puis un bilan de décès sur 24 heures plus lourd que celui de 28 juillet 2020. (1 680 morts le 15 mai).

Le pays a, par ailleurs, de nouveau recensé plus de 60 000 cas d'infection au coronavirus en une journée. Le nombre total de cas de Covid-19 diagnostiqués aux États-Unis dépasse désormais les 4,34 millions, et le pays déplore plus de 149 000 morts depuis le début de la

pandémie, ce qui en fait de loin le plus endeuillé au monde. Après avoir connu une amélioration vers la fin du printemps, les États-Unis voient depuis fin juin l'épidémie repartir à la hausse, notamment dans le sud et l'ouest du pays. Les nouvelles infections diagnostiquées chaque 24 heures ont dépassé les 60 000 durant douze jours consécutifs (dont trois jours à plus de 70 000) (Chandan, 2020).

Aux États-Unis, le nombre de nouveaux cas quotidien explose toujours. Il s'élève à 56.307 contaminations recensées pendant 24h pour que le pays compte 5.176.018 cas le 14 août 2020. Le nombre de décès ce jour est de 1.497 morts en 24h, soit 165.148 décès au total (Chandan, 2020).

#### **6.1. Chiffres inquiétants en Floride et en Californie**

Avec 186 décès en un jour, la Floride a dépassé les 6 000 morts au total en 29 juillet 2020. Elle est désormais le deuxième État à recenser le plus de cas (plus de 440 000 au total), derrière la Californie. Ces deux États ont dépassé le nombre d'infections détectées à New York, qui a longtemps été l'épicentre de l'épidémie américaine, mais où elle est désormais sous contrôle.

En juillet 2020, le nombre de morts recensés avait dépassé la barre des 1 000 décès quatre jours de suite, ce qui n'était pas arrivé depuis fin mai. Ces niveaux ne sont toutefois pas encore équivalents à ceux enregistrés aux États-Unis fin avril, lorsqu'une bonne partie du pays était confinée et que la barre des 2 000 décès journaliers était régulièrement franchie.

## **7. En Égypte**

Le 14 février 2020, le ministère égyptien de la Santé annonce le premier cas dans le pays à l'aéroport international du Caire impliquant un ressortissant chinois.

Le 6 mars 2020, 12 nouveaux cas d'infection à coronavirus ont été détectés. Les personnes infectées font partie du personnel égyptien à bord du navire de croisière sur le Nil MS River Anuket, qui voyage d'Assouan à Louxor. Le 7 mars 2020, les autorités sanitaires annoncent que 45 personnes à bord ont été testées positives et que le navire a été placé en quarantaine sur un quai à Louxor.

La grande fragilité de l'économie égyptienne inquiète certains experts quant à sa capacité à répondre à la crise.

Les autorités mettent en place des mesures de restriction de la liberté d'information afin de couvrir les dégâts du coronavirus.

Les cas de personnes atteintes du Covid-19 ont été confirmés par le ministère égyptien de la Santé et l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Il est à noter que le nombre de cas testés positifs au Covid-19 en Egypte est susceptible d'évoluer de façon régulière. Les principales mesures très fermes prises par les autorités égyptiennes sont actuellement en vigueur dans le cadre de la lutte contre l'épidémie de Covid-19 en Egypte à partir du 26 juillet 2020.

**Tableau VII** : nombres des atteints, des soignés et des décès en Egypt. (12 Aout 2020). (OMS, 2020).

Cas confirmés :	95 834
Cas soignés :	54 888
Morts :	5 059

## **II. Pandémie du Covid -19 en Algérie**

### **1. Localisation des cas du Covid-19**

En Algérie, la pandémie due au Covid19 se propage à partir du 25 février 2020 lorsqu'un ressortissant italien est testé positif au SARS-CoV-2. À partir du 1<sup>er</sup> mars 2020, un foyer de contagion se forme dans la wilaya de Blida, seize membres d'une même famille ont été contaminés par le coronavirus lors d'une fête de mariage à la suite de contacts avec des ressortissants algériens en France. Progressivement, l'épidémie se propage au niveau de l'ensemble du territoire national. En effet, depuis le 1<sup>er</sup> mai 2020, la pandémie du Covid-19 est présente dans les 48 wilayas algériennes. La wilaya de Tindouf a longtemps résisté, avant d'enregistrer ses premiers cas. De ce fait, il ne reste plus de wilaya épargnée par le virus (Hakim, 2020).

**Tableau VIII:** Nombre de cas du Covid-19 par wilaya (Algérie 20/04/2020)(Hakim, 2020).

Wilaya	Nombre de cas		Nombre de Décès	
	N	%	N	%
Blida	677	25%	97	25%
Alger	455	17%	97	25%
Oran	160	6%	12	3%
Setif	112	4,3%	9	2%
Bejaia	100	4,1%	13	3%
Tipaza	97	4%	18	5%
Tizi-ouzou	95	3%	11	3%
Ain defla	91	3%	5	1%
Constantine	72	3%	9	2%
Bordj bouarreredj	62	2,0%	14	4%
Mostaganem	51	1,9%	3	1%
Chelef	49	1,8%	1	0.5%
Tlemcen	44	1,6%	6	2%
Djelfa	42	1,4%	4	1%
Media	41	1,4%	9	2%
Boumerdes	36	1,4%	6	2%
Ouargla	34	0,5%	3	1%
Oum el bouaghi	33	1,3%	4	1%
Ghardaia	32	1,2%	4	1%
Jijel	31	1,1%	4	1%
El oued	31	1,0%	7	2%
Skikda	30	1,0%	3	1%
Tissemsilt	29	0.9%	2	1%
Sidi belabbes	26	0,9%	5	1%
Batna	26	0,8%	4	1%
Mascara	24	0,7%	4	1%
Khenchela	22	0,7%	2	1%
Biskra	20	0,6%	5	1%
Annaba	20	0,6%	3	1%
Bouira	18	0,5%	2	1%
Aintemouchent	18	0,5%	2	1%
Laghouat	16	0,5%	0	0
M'sila	15	0,5%	6	2%
Tiaret	15	0,5%	2	1%
Adrar	15	0,5%	1	0.5%
Bechar	14	0,4%	0	0
Tebessa	12	0,3%	2	1%
Relizane	12	0,3%	3	2%
Guelma	11	0,3%	0	0
Mila	9	0,3%	1	0.5%



El-tarf	8	0,2%	0	0
Souk-Ahras	7	0,2%	1	0.5%
Illizi	2	0,1%	0	0
Elbayadh	1	0,05%	0	0
Tamenghasset	1	0,05%	0	0
Naama	1	0,05%	0	0
Saida	1	0,05%	0	0
Tindouf	0	0%	0	0
<b>TOTAL</b>	<b>2718</b>	<b>100%</b>	<b>384</b>	<b>100%</b>

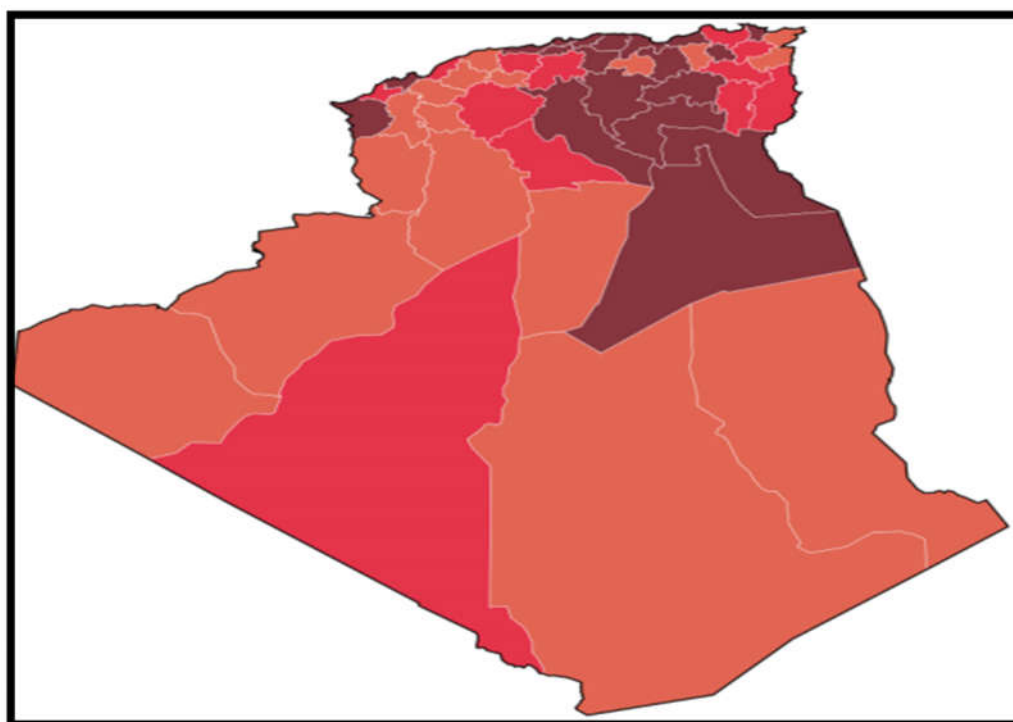


Figure 17. Pandémie de Covid-19 en Algérie.

1~9 cas confirmés 
  10~99 cas confirmés 
  100~499 cas confirmés 
  500~999 cas confirmés 
  1000~9999 cas confirmés 
  ≥10000 cas confirmés (<https://covid19.cdta.dz/>).

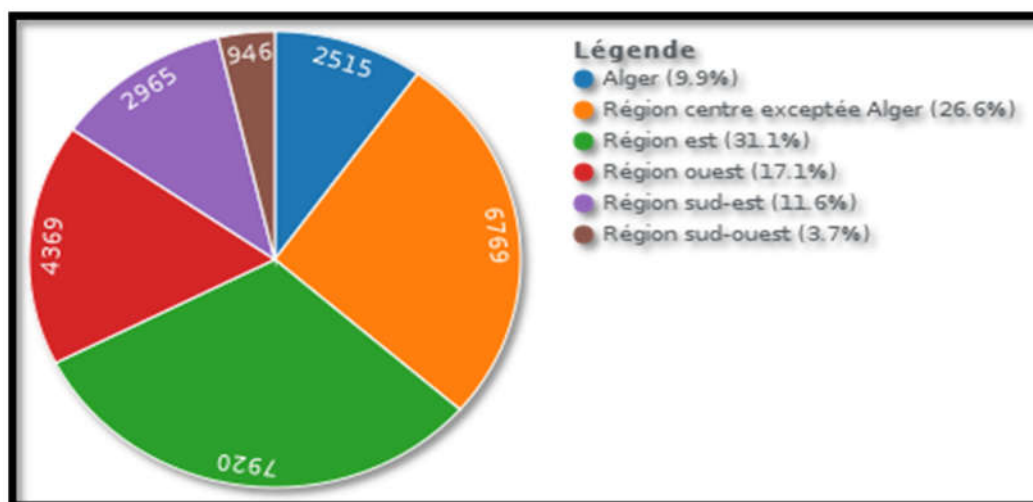


Figure 18. Diagramme représentant le nombre des cas confirmés par Wilaya/Région et leurs pourcentages au 23 juillet 2020. (<https://covid19.cdta.dz/>).

## 2. Chronologie du covid-19 par mois à partir de février

En application des instructions données par le Président de la République « Abdelmadjid Taboune » limitant la diffusion de toutes statistiques sur la crise du covid-19 au seul Ministère de la Santé, en citer la Chronologie des principaux événements à partir du février jusqu'à aout :

- **03 février 2020:** Les autorités algériennes rapatrient 31 algériens ainsi que 17 tunisiens, libyens et mauritaniens à partir de la ville de Wuhan (Chine). Les personnes évacuées sont d'abord mises en quarantaine. Après des résultats négatifs aux tests de dépistage, ces personnes ont recouvert leur liberté de mouvement.
- **25 février 2020:** Le premier cas de covid-19 est confirmé en Algérie. L'individu est un ressortissant italien qui travaille dans la base de vie du champ gazier Menzel Ledjmet-Est (MLE) dans la wilaya d'Ouargla, au sud-est du pays. Le patient est rapatrié en Italie et la base de vie est placée en quarantaine. Aucun cas lié à cet individu n'a été enregistré.
- **01 mars 2020:** Un ressortissant algérien résidant en France est testé positif au covid-19 lors d'une visite à sa famille dans la wilaya de Blida, au nord du pays.
- **03 mars 2020:** D'autres cas liés au patient de Blida commencent à émerger suite aux examens de dépistage réalisés auprès des individus qui ont été en contact avec cette personne.

- **08 mars 2020:** Les autorités débloquent environ 30mn USD pour l'acquisition de médicaments et d'autres éléments nécessaires pour combattre la propagation du covid-19.
- **12 mars 2020:** Le premier décès d'un patient atteint du covid-19 est enregistré dans la wilaya de Blida
- **13 mars 2020:** Le premier cas de covid-19 est confirmé dans la capitale, à Alger, et dans d'autres régions du pays
- **17 mars 2020:** Le Président Tebboune fait un discours à la nation dans lequel il donne un exposé des mesures prises par les autorités algérienne afin de lutter contre la propagation du covid-19. Outre les mesures restées inchangées, certaines dispositions ont été élargies tandis que d'autres décisions clés ont été annoncées.
- **19 mars 2020:** Les autorités annoncent de nouvelles mesures de confinement après une réunion au plus haut niveau dédiée à la crise.
- **22 mars 2020:** Le Ministre de la Santé annonce que l'Algérie est passé au niveau trois de l'épidémie.
- **23 mars 2020:** Les autorités annoncent de nouvelles mesures de confinement après une réunion du Haut Conseil de Sécurité.
- **18 avril 2020:** Les autorités annoncent que l'ensemble des mesures de lutte contre la pandémie du covid-19 ont été reconduits jusqu'au 29 avril 2020.
- **23 avril 2020:** Les autorités annoncent l'assouplissement des horaires de confinement
- **27 avril 2020:** Les autorités annoncent que l'ensemble des mesures de lutte contre la pandémie du covid-19 ont été reconduits jusqu'au 14 mai 2020.
- **11 mai 2020:** Le Ministre de la Santé annonce que la question du déconfinement sera abordée lorsque le nombre des nouveaux cas positifs sera réduit à un seuil moins inquiétant et lorsqu'on s'approchera de zéro décès.
- **12 mai 2020:** Les autorités annoncent que le dispositif de confinement a été prolongé au 29 mai 2020.
- **28 mai 2020:** Les autorités annoncent que le dispositif de confinement a été prolongé au 13 juin 2020 à l'exception des wilayas de Tindouf, Saida, Ilizi et Tamanrasset où le confinement est totalement levé.
- **4 juin 2020:** Un plan de déconfinement a été soumis au gouvernement par le comité scientifique chargé du suivi de l'évolution du covid-19 en Algérie.
- **7 juin 2020:** Certaines activités commerciales sont reautorisées.

- **14 juin 2020:** Les autorités annoncent l'assouplissement des horaires de confinement et la reprise de certaines activités commerciales.
- **29 juin 2020:** Les autorités annoncent que le dispositif de confinement a été prolongé au 13 juillet 2020.
- **07 juillet 2020:** Les autorités annoncent les premières mesures de confinement locales.
- **09 juillet 2020:** Les autorités annoncent de nouvelles mesures concernant les déplacements entre certaines wilayas.
- **26 juillet 2020:** Les autorités annoncent la reconduction des mesures concernant les déplacements entre certaines wilayas.
- **03 août 2020:** Le Président a instruit le Premier Ministre programmer la 'réouverture graduelle' des lieux de culte, des plages, des lieux de récréation et de détente.
- **08 août 2020:** Le gouvernement décide d'alléger le confinement partiel et de lever l'interdiction de circuler de et vers 29 wilayas.

### **3. Déplacements et voyages**

#### **3.1. Transport et déplacement aérien, maritime et terrestre :**

A compter du 17 mars 2020, toutes les frontières terrestres sont fermées ainsi que toutes les liaisons aériennes sont suspendus à l'exception des avions transportant des marchandises. Toutes les dessertes maritimes sont suspendues à l'exception des navires transportant des marchandises. L'interdiction du transport urbain public et privé durant les weekends au niveau de 30 wilayas.

### **4. Mesures de confinement**

Il y avait eu des mesures de confinement sur tout le territoire national algérien mais qui diffèrent d'une région à une autre et d'une wilaya à l'autre selon la propagation de la maladie et la diffusion de virus (**voir annexe 02 pour les wilayas concernées**) :

- La suspension de toute activité économique et commerciale.
- La suspension de l'activité de transport de voyageurs.
- Pas de confinement.

## **5. Activités autorisées :**

Les activités autorisées actuellement sont :

- Les commerces de détail de produits alimentaires (boulangeries, laiteries, épiceries, étals de fruits et légumes, viandes).
- Les commerces de détail de produits d'entretien et d'hygiène.
- Les commerces de détail de produits pharmaceutiques et parapharmaceutiques.
- Les établissements et les secteurs d'activités assurant les services publics de base, notamment en matière d'hygiène publique, d'alimentation en eau, en électricité et gaz et en télécommunications, les agences postales, bancaires et d'assurance.
- Les établissements de santé privés, y compris les cabinets médicaux, les laboratoires d'analyse et centres d'imagerie médicale.
- Autres qui sont d'une importance vitale et socioéconomique.

## **6. Fermetures et interdictions :**

- Les Wilayas de Ain Témouchent, Alger, Bejaïa, Boumerdes, Jijel, Oran, Mostaganem, Skikda et Tipaza ont fermé les plages de leurs wilayas respectives
- La fermeture des salles de fêtes de célébrations, de festivités familiales et autres
- Dans tout établissement et lieu recevant le public, doit être respecté une distance de sécurité obligatoire d'au moins mètre entre deux personnes
- Toutes les marches et rassemblements sont interdits à travers l'ensemble du territoire national à compter du 17 mars 2020
- Toutes les écoles primaires, CEM, lycées, universités, centres de formation professionnelle, établissements d'éducation privée, crèches, écoles coraniques, zaouïas et centres d'alphabétisation sont fermés à compter du 12 mars 2020
- Toutes les mosquées et lieux de cultes du pays sont fermés à compter du 17 mars 2020.

## **7. Statistiques descriptives de la situation de la pandémie**

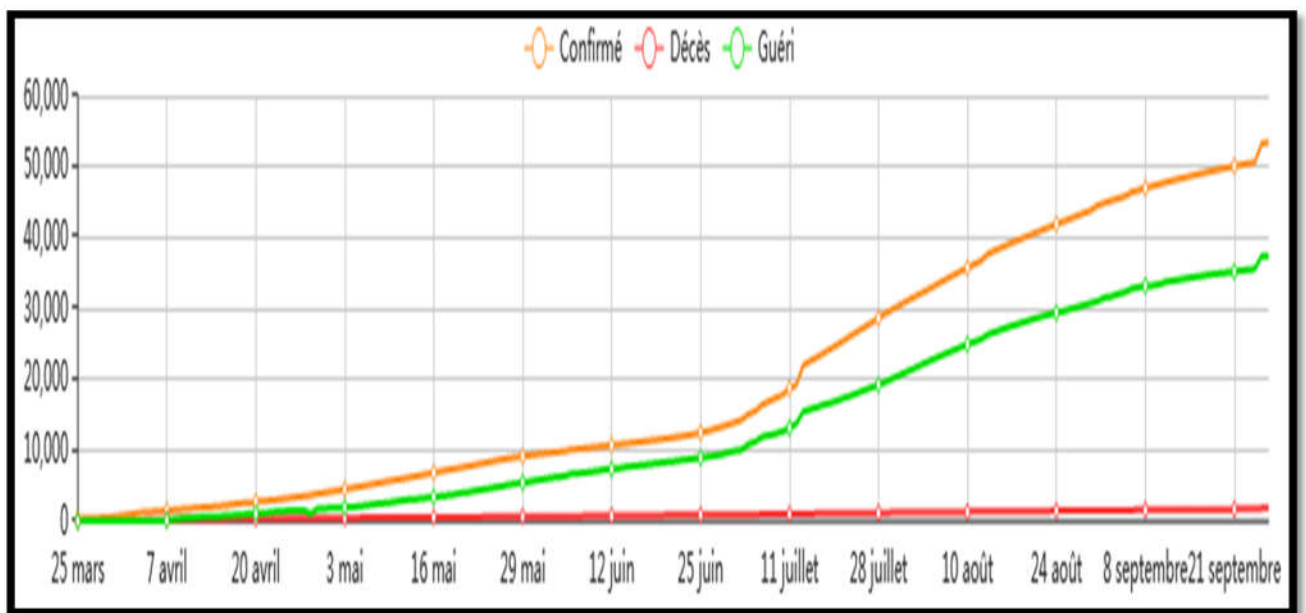
### **7.1. Evolution des cas confirmés, guéris et décédés à travers le temps**

A partir du graphique de la figure 19 et le tableau 9 illustrant l'évolution des cas cumulés, on observe que le nombre des sujets atteints avec celui des cas guéris augmentent d'une façon progressive et parallèle à partir du jour 25 Mars 2020 jusqu'au 11 juillet où cette augmentation est devenue plus marquée. Le nombre de cas confirmés a atteint 35712 au 10 Aout parallèlement avec le nombre de cas guéris qui arrive à 24920 cependant le nombre de

### Chapitre III Caractéristiques épidémiologiques de la pandémie due à la diffusion de Covid-19.

décès est de 1312 soit 2.16% de l'ensemble des cas, une fréquence qui a diminué par rapport à celle (13%) qui a caractérisé les premiers jours de la pandémie de Covid-19 avec un nombre nul des guérissons ce qui a fait effrayer toute la population algérienne.

Le nombre des cas guéris a augmenté depuis l'utilisation du protocole thérapeutique à base d'hydroxychloroquine contre le nouveau coronavirus lequel a contribué "efficacement" à la guérison de personnes atteintes de ce virus en Algérie.



**Figure 19.** Evolution des cas confirmés, guéris et décédés cumulés par rapport au Covid-19 en Algérie de 25 mars jusqu'au 21 septembre 2020 (<https://covid19.cda.dz>).

**Tableau IX :** Evolution des cas confirmés, guéris et décédés cumulés par rapport au Covid-19 en Algérie de 25 mars jusqu'au 21 septembre 2020 (<https://covid19.cdta.dz>).

Date	Cas confirmés	Cas guéris	Cas décédés
25 mars 2020	302	0	21
07 Avril 2020	1468	113	193
20 Avril 2020	2718	1099	384
03 Mai 2020	4474	1936	463
16 Mai 2020	6821	3407	542
29 Mai 2020	9134	5422	638
12 Juin 2020	10698	7322	751
25 Juin 2020	12445	8920	878
11 Juillet 2020	18712	13124	996
28 Juillet 2020	28615	19233	1174
10 Aout 2020	35712	24920	1312
24 Aout 2020	41858	29369	1446
8 Septembre 2020	46938	33183	1571
13 Octobre 2020	53399	37382	1809

#### 7.2. Distribution des cas confirmés, guéris et décédés selon le sexe

D'après les sites la figure 19 présentant un diagramme de la distribution des cas confirmés par sexe a été faite au 15 mai 2020. Ce graphique montre le nombre de personnes infectées par le Covid-19 selon le sexe sur un total de 302 cas répertoriés en Algérie, 157 étaient des hommes (soit 51,9 %) et 145 des femmes (soit 48,1 %) (Hanene., 2020). Cette prédominance masculine de l'atteinte par le coronavirus a caractérisé notre population depuis le début de la pandémie ce qui pourrait dû au contact fréquent entre hommes par rapport aux femmes confinées à leur maisons.

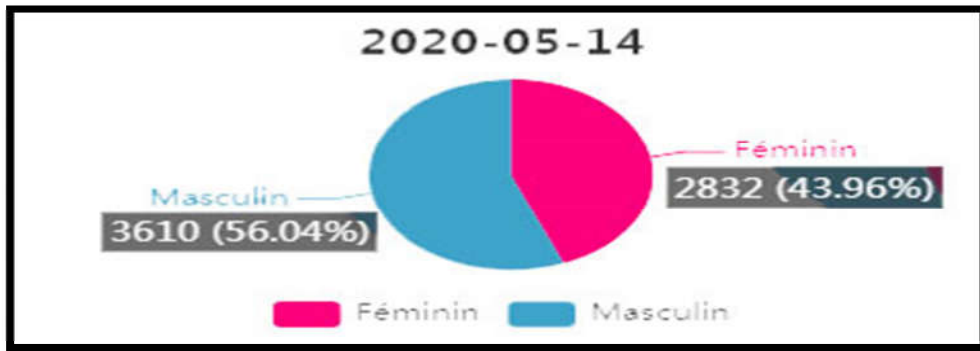


Figure 20. Diagramme représentant la distribution des cas confirmés par sexe au 15 mai 2020(<https://covid19.cdta.dz>).

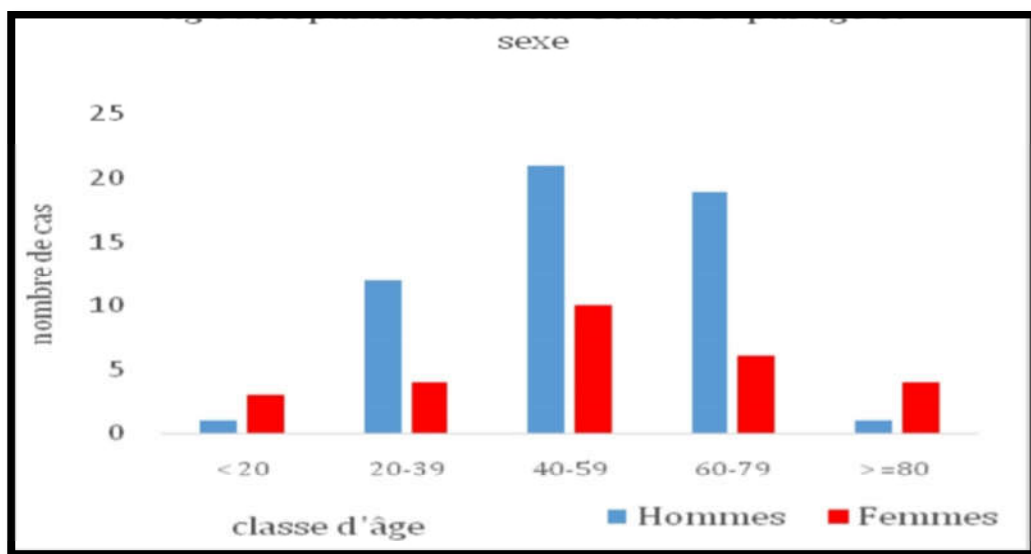


Figure 21. Répartition des cas covid-19 par âge et sexe .

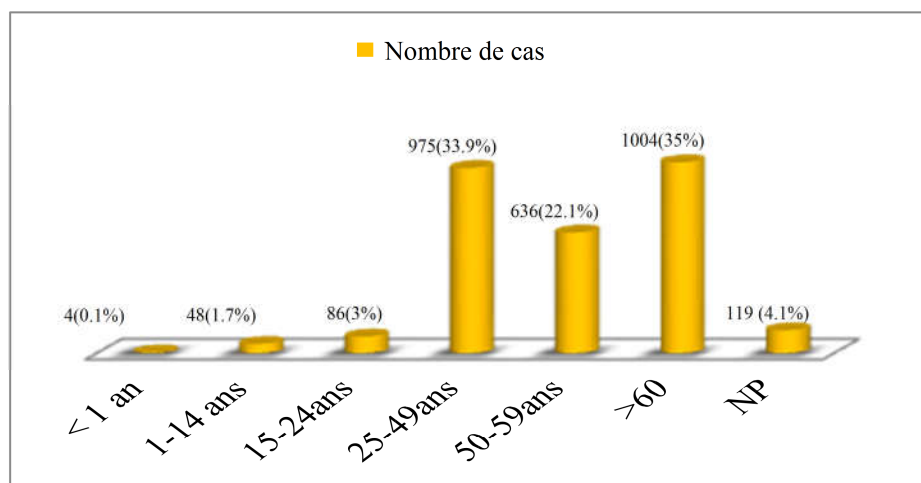


Figure 22. Répartition des Cas confirmés Covid-19 par tranche d'âge en Algérie au 20/04/2020. (OMS, 2020)



Les colonnes graphiques de figures 21 représentent le nombre de cas d'infection par le virus Corona en fonction de l'âge, il est remarquable qu'à partir de 25 ans l'atteinte s'accroît. On notons que le groupe d'âge de 50 à 60 ans est le groupe le plus touché par la maladie.

Les plus jeunes tranches d'âges moins de 25 ans sont rarement ou pas touchées par cette affection ce qui pouvait être dû au confinement appliqué sur tous les établissements d'enseignements sur tous les niveaux où il n'y a plus de contact.

#### 7.3. Distribution des cas atteints par tranche d'âge et le nombre de cas atteints par mois

Selon les données publiées par l'Institut Pasteur le 21 mars, l'âge moyen des 15 personnes décédées testées positives au Covid-19 en Algérie est de 64 ans. Le lendemain, le nombre des décès est passé à 17 personnes, la moyenne d'âge est de 67 ans. Les personnes décédées souffraient toutes de maladies chroniques (Algérie Eco, 2020).

Le 26 mars 2020, on compte en Algérie 25 décès, cela représente 6,81 décès pour cent cas. À titre de comparaison, cette valeur est de 4,02 en Chine, 10,19 en Italie et 5,73 en France.

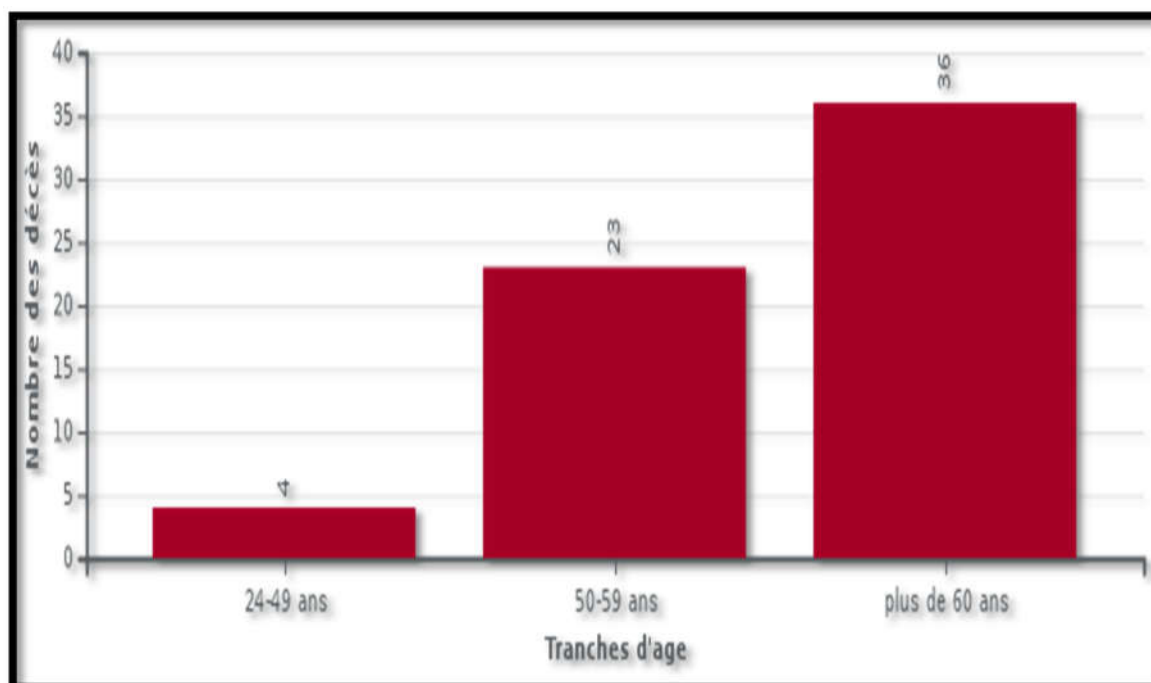


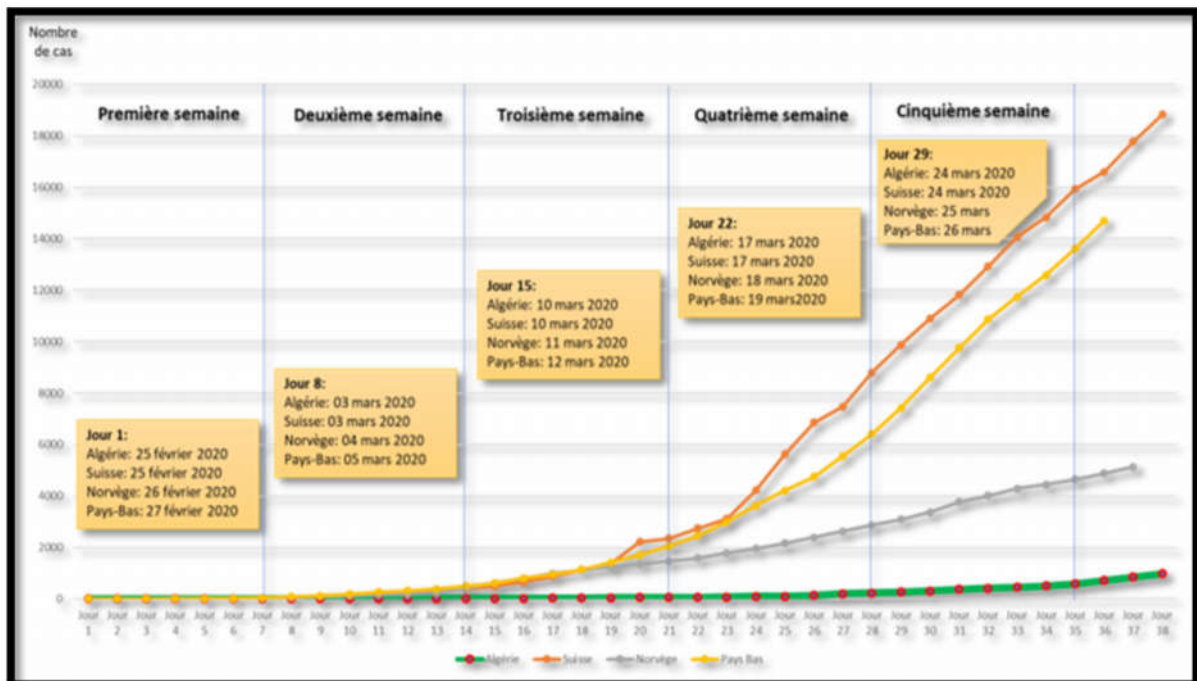
Figure 23. Graphique représentant les cas de décès par tranche d'âge au 02 avril 2020 (sante.Gov.DZ, 2020).

#### 7.4. Évolution du nombre de cas en Algérie par rapport aux autres pays

Les courbes commencent à partir du jour où le pays a enregistré le premier cas de Covid-19. Elles montrent que l'Algérie se situe largement en dessous des chiffres de la Suisse, la Norvège et des Pays-Bas au 25 mars 2020.

Le 26 mars 2020, l'Algérie compte 367 cas confirmés, ce qui représente 1,07 cas pour 100 000 habitants, contre 5,91 cas en Chine et 44,16 cas en France (leparisien.fr, 2020).

D'après le directeur de l'Institut Pasteur d'Algérie, le nombre de cas enregistré en Algérie jusqu'au 25 mars (302 cas) reste faible (APS,2020),et insignifiant, par rapport à la propagation du coronavirus dans le monde. Quant à l'Institut Pasteur de la Corée du Sud, il estime qu'en prenant en compte l'évolution rapide de la situation liée à la propagation du Covid-19 (847 cas au 1<sup>er</sup> avril), l'Algérie pourrait atteindre 20 000 à 30 000 cas au 15 avril (Idirfarès, 2020).



**Figure 24.** Évolution du nombre de cas de Covid-19 en Algérie, en Suisse, en Norvège et aux Pays-Bas.

Source des données: Algérie [136], Suisse [137], Norvège [138], Pays-Bas (worldometers.ino, 2020).

Les Graphiques établis à partir des données recueillies depuis les communiqués de presse et les suivis quotidiens publiés par le ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme hospitalière.

Au 20 mars 2020, l'Algérie détenait le taux de mortalité par le Coronavirus le plus élevé au monde avec près de 12 %.

### **Chapitre III Caractéristiques épidémiologiques de la pandémie due à la diffusion de Covid-19.**

---

Au 23 mars, 90 % des cas confirmés en Algérie ont été importés depuis l'Europe, principalement de la France et l'Espagne.

Au 26 mars, l'Algérie est le 64<sup>e</sup> pays le plus touché au monde en nombre de cas et 28<sup>e</sup> pays le plus touché au monde en nombre de décès.

# Conclusion

L'épidémie de COVID-19 a balayé la Chine rapidement et s'est propagée à 103 pays, territoires et zones à l'extérieur de la Chine au 17 mars 2020. Les scientifiques chercheurs et les cliniciens ont fait de rapides progrès dans la caractérisation de ce nouveau coronavirus et travaillent intensivement sur les thérapies et les vaccins contre le virus.

Les connaissances actuelles sur le SARS-CoV-2 se résument de la façon suivante : la pneumonie émergente COVID-19 présente une forte infectiosité mais moins de virulence, par rapport au SARS et au MERS, en terme de morbidité et la mortalité pour l'instant. Sa provenance est liée à un réservoir de chauves-souris et d'hôtes intermédiaires inconnus.

Le SARS-CoV-2 se lie à un récepteur humain ACE2 avec une affinité très élevée. Il est avéré que la population sensible comprend les personnes âgées et les personnes atteintes de certaines pathologies, ce qui nécessite plus d'attention et de soins.

A ce jour les traitements de soutien, sont combinés à des médicaments antiviraux puissants, tels que le Remdesivir, la Chloroquine ou le Lopinavir / Ritonavir ont montré de bons résultats sur le traitement des patients atteints de COVID-19.

Cependant, de nombreuses questions restent sans réponse et d'autres études sont encore en cours pour explorer le mécanisme de transmission et de pathogénicité du coronavirus afin de clarifier le chemin évolutif de l'hôte d'origine à la transmission inter espèces et de limiter ainsi potentiellement la transmission des animaux à l'homme.

Il existerait en effet 1,7 million de virus inconnus chez les mammifères et les oiseaux, et 540 000 à 850 000 d'entre eux "auraient la capacité d'infecter les humains", en se basant sur une étude publiée dans la revue Science en 2018.

Et le Covid-19, la plus marquante de ces zoonoses (maladies infectieuses transmises à l'homme par un animal), est très loin d'être le seul exemple d'un virus qui s'est déjà frayé un chemin depuis le règne animal vers le corps humain. Le virus Ebola, le Sars de 2002, le VIH : en tout, "près de 70 % des maladies émergentes et presque toutes les pandémies connues sont causées par des microbes d'origine animale"

## Conclusion

---

C'est pourquoi la pandémie de Covid-19 risque fort de n'être que la première d'une longue série. "Les pandémies futures seront plus fréquentes, se propageront plus vite, feront plus de mal à l'économie et tueront plus de personnes" si on ne fait rien, prévient un rapport du groupe d'experts de l'ONU sur la biodiversité (IPBES), publié jeudi 29 octobre 2020.

# **Références Bibliographiques**

## Références Bibliographiques

---

1. **Amal TAZZIT et Hind DEHBI.** 2020. GENETIQUE ET COVID-19.Laboratoire de pathologie cellulaire et moléculaire. Faculté de Médecine et de Pharmacie de Casablanca.UniversitéHASSAN.Cette actualité a été publiée le 21/03/2020 par AnnalsofInternalMedicine.
2. **Amal TAZZIT et Hind DEHBI.** 2020. GENETIQUE ET COVID-19.REVUE MAROCAINE DE SANTE PUBLIQUE.7No10.18-24.
3. **Ariane Bonnin.** 2012. CARACTÉRISATION DE LA PROTÉINE S DU CORONAVIRUS HUMAIN 229E, Centre d'Infection & d'Immunité de Lille (CIIL), Inserm U1019, CNRS UMR 8204, Institut Pasteur de Lille, Équipe Virologie Moléculaire &Cellulaire, THESE DE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LILLE.
4. Associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to person transmission: a study of a family cluster. Lancet. 2020; 395:514-523. [PMID: 31986261] doi: 10.1016/S0140-6736(20)30154-9.
5. **Atlantico.fr.** 2020. Le coronavirus serait plus dangereux en Europe qu'en Chine.
6. **BBC News.** 2020.Virus death toll up to 82 as China extend sholiday
7. **Bruce Patterson.** 2020. Chauve-souris rhinolophe fer-à-cheval Rhinolophussinicus.
8. **Camille Gaubert et Elena Sender.** 2020. Enfants et Covid-19 : les 10 questions que se posent les parents sur le coronavirus.
9. **Caroline Mouton.** 2020. Période d'incubation, sévérité et symptômes duCovid-19.
10. **Castagnoli R, Votto M, Licari A et al.,** 2020. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in children and adolescents: a systematic review. JAMA pediatrics.
11. **Chan JF, W.Yip, C.C.-Y., To, K.K.-W., et al.,** 2020. *Improved Molecular Diagnosis of COVID-19 by the Novel, Highly Sensitive and Specific COVID-19- RdRp/Hel Real-Time Reverse Transcription-PCR Assay Validated In Vitro and with Clinical Specimens. J. Clin. Microbiol.*58.



## Références Bibliographiques

---

12. **Christian Siatka.** 2020. Covid-19 : état de l'art sur la maladie à coronavirus 2019.
13. **Dr. Liji Thomas.** 2020. Quelle est la période d'incubation de COVID-19?
14. **Eric Muraille.** 2020. comment fonctionnent les tests et quelles sont leurs utilités. Université Libre de Bruxelles.
15. **HAKIM M.** 2020. Localisation des cas du Covid-19 en Algérie.
16. **Hanene Bessaklia.** 2020. La difficulté de combattre contre le virus COVID 19 c'est une crise de temps long dont on ne voit pas la fin.
17. **J. De Greef *et al.*,** 2020. COVID-19 : INFECTION PAR LE VIRUS SARS-COV-2.
18. **Jasper Fuk-Woo Chan *et al.*,** 2020. Caractérisation génomique du nouveau coronavirus pathogène humain de 2019 isolé d'un patient atteint de pneumonie atypique après une visite à Wuhan.
19. **Jasper Fuk-Woo Chan *et al.*,** 2020. *Improved Molecular Diagnosis of COVID-19 by the Novel, Highly Sensitive and Specific COVID-19-RdRp/Hex Real-Time Reverse Transcription-PCR Assay Validated In Vitro and with Clinical Specimens. Journal of Clinical Microbiology. 58 No 5.1-10.*
20. **Kienzle TE, Abraham S, Hogue BG, Brian DA.**1990. Structure and expression of the bovine coronavirus hemagglutinin protein. *AdvExp Med Biol;* 276:95–102.
21. **Lauer SA *et al.*,**2020. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann. Intern.Med.*
22. **Lindesmith L, Moe C, Marionneau SD.** 2010. Distribution of ABO and Rh (D) blood group and quality analysis. *Int J Lab Med;* 31(1):77- 8. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Krüger N, Müller M, Drosten C, Pöhlmann S, The novel coronavirus 2019 (2019-nCoV) uses the SARS-coronavirus receptor ACE2 Hoffmann M, Kleine-Weber H, Krüger N, Müller M, Drosten C, Pöhlmann S, The novel coronavirus 2019 (2019-nCoV) uses the SARS-coronavirus receptor ACE2 and the cellular protease TMPRSS2 for entry into target cells. *bioRxiv 929042 [Preprint].* Consulté le 31 January 2020.

## Références Bibliographiques

---

23. **Lissenberg A, Vrolijk MM, van Vliet AL, et al.**, 2005. Luxury at a cost? Recombinant mouse hepatitis virus expressing the accessory hemagglutinin esterase protein display reduced fitness in vitro. *J Virol*; 79(24):15054–63.
24. **Matthew Weaver, Alison Rourke ET Justin McCurry.** 2020. Coronavirus China premier Li Keqiang visits Wuhan as death toll hits 80 – live updates *The Guardian* (ISSN0261-3077).
25. **MAUDE FAUCHER et al.**, 2020. Suivez la propagation de la COVID-19 à travers le monde.
26. **Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière.** 2020. PLAN DE PREPARATION ET DE RIPOSTE A LA MENACE DE L' INFECTION CORONAVIRUS COVID-19.
27. **Morawska L, Johnson G, Ristovski ZD et al .,** 2009. *Size distribution and sites of origin of droplets expelled from the human respiratory tract during expiratory activities. J. AerosolSci. 40,256–269.*
28. **Pascal Meylan.,**2020. Mutation dans la protéine Spike de SARS-CoV-2.
29. **Philippe Berta et Christian Siatka.** 2020. Le virus SARS-CoV-2 et la maladie COVID-19 données moléculaires. Université de Nîmes France.
30. **Philippe Berta et Christian Siatka.** 2020. Le virus SARS-CoV-2 et la maladie COVID-19 données moléculaires. *Le magazine de la maîtrise de la contamination.* Université de Nîmes France.
31. **PopulationPyramid.net.** 2020. Population Pyramids of the World from 1950 to 2100.
32. **Ranjit Sah et al.,** 2020. Séquence génomique complète d'une nouvelle souche de coronavirus 2019 (SARS-CoV-2) isolée au Népal.
33. **Robert Leßmann.** 2020. *Test de dépistage au coronavirus Covid-19 : qui, où et comment ?.* Adobe Stock .

## Références Bibliographiques

---

34. **Sadeg S et Ouddane I.** 2020. Pdb du récepteur de l'ACE2 : structure. Mécanisme et physiopathologie Génétique et Covid. Journal d'informations en Pharmacologie.
35. **Samira Nani.** 2020. LE MAROC FACE AU COVID-19. Revue marocaine de santé publique Faculté de Médecine et de Pharmacie de Casablanca. 7No10.1-2.
36. **Sarah Boseley et Rowena Mason.** 2020. Coronavirus: 100,000 may already be infected, experts warn The Guardian. (ISSN0261-3077).
37. **Shi H, Han X, Jiang N, et al.,** 2020. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis.*; 20(4):425-434.doi:10.1016/S1473-3099 (20)30086-4.
38. **Since Januar. 2020.** Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.
39. **Stadnytsky V, Bax CE , Bax A et al.,** 2020. *The airborne lifetime of small speech droplets and their potential importance in SARS-CoV-2 transmission. Proc. Natl. Acad. Sci. 117,11875–11877.*
40. **Stephen A, Lauer MS, Ph D et al.,**2020. La période d'incubation de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) à partir des cas confirmés publiquement déclarés.
41. **V. Bonny et al.,** 2020. COVID-19 : physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages.
42. **Vabret A, Dina J, Mourez T et al.,** 2006. Inter- and intra-variant genetic heterogeneity of human coronavirus OC43 strains in France. *J Gen Virol*;87(Pt 11):3349–53.
43. **Vijgen L, Keyaerts E, Moes E, et al.,** 2005. Complete genomic sequence of human coronavirus OC43: molecular clock analysis suggests a relatively recent zoonotic coronavirus transmission event. *J Virol*;79(3):1595–604.

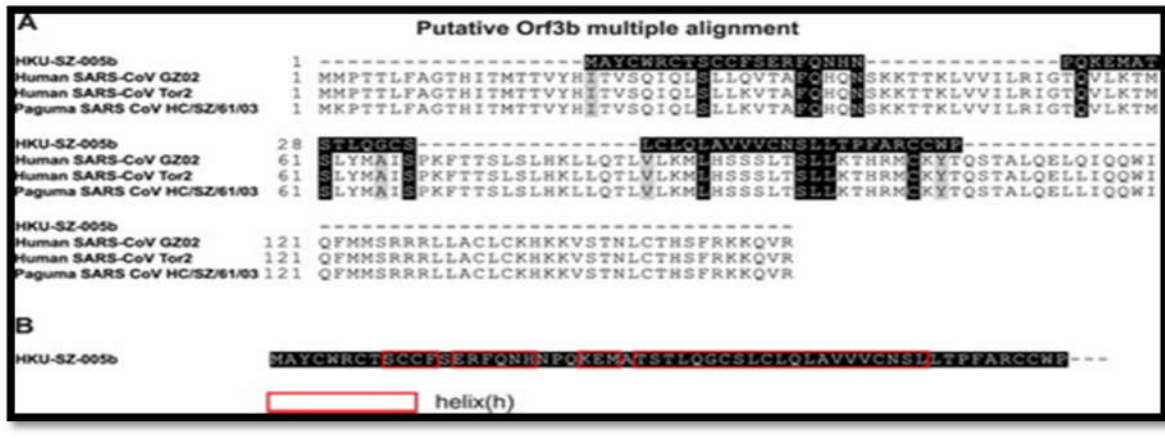
## Références Bibliographiques

---

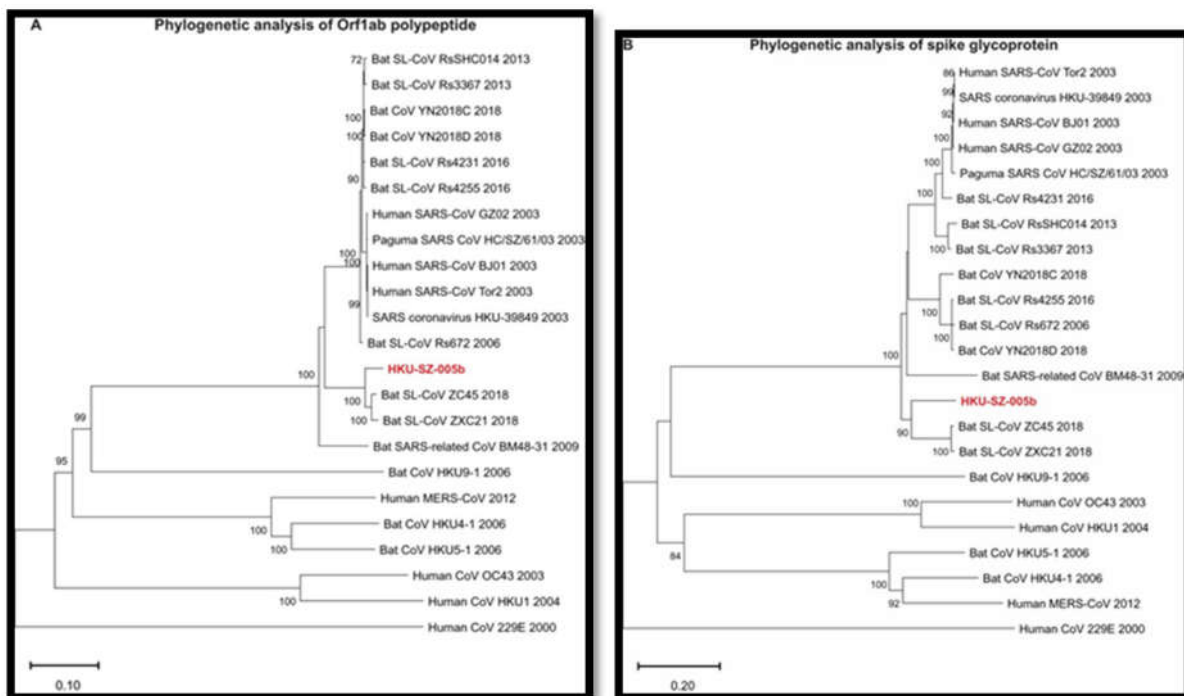
44. **Vlasak R, Luytjes W, Spaan W, Palese P.** 1998. Human and bovine coronaviruses recognize sialic acid-containing receptor similar to those of influenza C viruses. *Proc Natl Acad Sci USA* ;85(12):4526–9.
45. **Wölfel R, Corman VM, Guggemos W et al.,** 2020. *Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019.* *Nature* 581,465–469.
46. **Wu Q, Xing Y, Shi L et al.,** 2019. Epidemiological and Clinical Characteristics of Children with Coronavirus Disease. Available at SSRN 35595632020b.
47. **Yokomori K, Banner LR, Lai MM.** 1991. Heterogeneity of gene expression of the hemagglutinin-esterase (HE) protein of murine coronaviruses. *Virology*; 183(2):647–57.

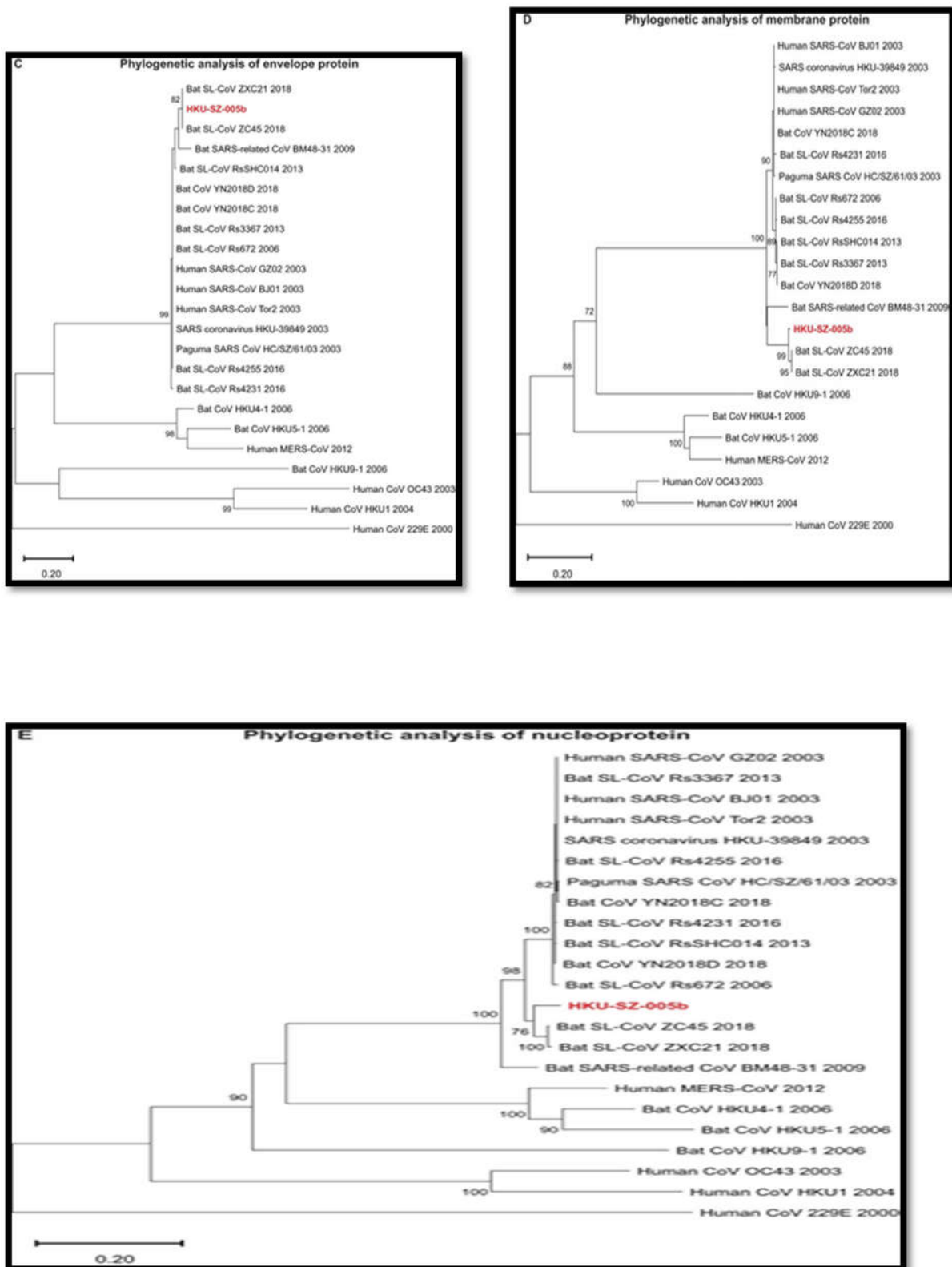
1. **Aurélie Blaize**.2020. Covid-19 définition, origine, quand est-on contagieux. disponible sur <https://sante.journaldesfemmes.fr/maladies/2619933-covid-19-definition-evolution-incubation-mutation-quand-contagieux-rechute-traitement-transmission-origine-polemique-1588695786.amhtml/#contagion-covid-19-coronavirus>. consulté le 14 /05/2020.
2. **Genomic epidemiology of novel coronavirus (HCoV-19)**.2020. Accessed at <https://nextstrain.org/ncov> on 29 January 2020. Consulté le 23 juin 2020.
3. **Lauer SA, Grantz KH, Bi Q et al.**, 2020. Estimating the incubation time of the novel coronavirus (COVID-19) based on publicly reported cases using coarse data tools. Accessed at [https://github.com/HopkinsIDD/ncov\\_incubation](https://github.com/HopkinsIDD/ncov_incubation). consulté le 3 Mars2020.
4. **LOÏC MANGIN**.2020. Des prédispositions génétiques au Covid-19. disponible sur <https://www.pourlascience.fr/sr/covid-19/des-predispositions-genetiques-pour-les-formes-severes-du-covid-19-19736.php>. consulté le 15/05/2020.
5. **Ministère de la Santé**.2020. Population et de la Réforme Hospitalière (MSPRH), Algérie :<http://www.sante.gov.dz/http://covid19.sante.gov.dz/carte>.
6. **Ohana M**.2020. COVID-19 Signes TDM de Gravité. disponible sur <https://medzone.fr/view/view.php?t=lswRCLAbjdgGTHiPxfqo>, Consulté le 15 /05/2020.
7. **Pandémie de Covid-19 en Algérie**.2020. disponible sur (<https://covid19.cdta.dz/>). Consulté le 27/10/2020 à 15h.
8. **World Health Organization (WHO)**.2020. Coronavirus disease (COVID-2019) situation reports 01 to 76.<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>. consulté le 3mai 2020.
9. **Pandémie de Covid-19 en Algérie**. 2020. disponible sur <http://www.covid19.sante.gov.dz/>. consulté le14/05/2020.

# Annexe



**Figure 1 .** Analyse d'orf3b. A. Alignement multiple de la séquence de la protéine orf3b entre le 2019-nCoV (HKU-SZ-005b), le SARS-CoV et le CoV lié au SRAS. B. Une nouvelle protéine courte putative trouvée dans orf3b.





**Figure 2.** La construction d'arbres phylogénétiques par la méthode de jonction voisine a été réalisée en utilisant le logiciel MEGA X, les valeurs bootstrap étant calculées à partir de 1000 arbres en utilisant des séquences d'acides aminés du polypeptide (A) orflab; (B) glycoprotéine de pointe; (C) protéine d'enveloppe; (D) protéine membranaire; (E) Nucléoprotéine.



### 1. Mesures de confinement

Au niveau des wilayas de **Ain Defla, Ain Temouchent, El Bayadh, Ghardaïa, Guelma Illizi, Jijel, Mila, Naama, Saida, Skikda, Tiaret, Tindouf et Tlemcen**, Pas de confinement

Dans la wilaya de **El Tarf** dans la commune d'**El Kala**:

- Un confinement de 19 heures au lendemain à 5 heures du matin
- La suspension de toute activité économique et commerciale
- La suspension de l'activité de transport de voyageurs

Dans la wilaya de **M'sila** dans les communes de **Berhoum, Boussaada, Magra, M'sila, OuledDerradj et Sidi Aissa**:

- Un confinement de 17 heures au lendemain à 5 heures du matin
- La suspension de toute activité économique et commerciale
- La suspension de l'activité de transport de voyageurs

Dans la wilaya de **Ouargla**:

- Un confinement de 17 heures au lendemain à 5 heures du matin
- La suspension de toute activité économique et commerciale
- La suspension de l'activité de transport de voyageurs

Dans la wilaya de **Djelfa** dans les communes de **AïnOussara, Charef, Dar Chioukh, Djelfa, El Idrissia, Had-Sahary, HassiBahbah et Messaad**:

- Un confinement de 17 heures au lendemain à 5 heures du matin
- La suspension de toute activité économique et commerciale
- La suspension de l'activité de transport de voyageurs

Dans la wilaya de **El Oued** dans les communes de **Djamaa, El Meghaier, El Oued et Kouinine**:

- Un confinement de 16 heures au lendemain à 5 heures du matin
- La suspension de toute activité économique et commerciale
- La suspension de l'activité de transport de voyageurs

Dans la wilaya de **Ouargla** excepté la commune d'**El Borma** :

- Un confinement de 17 heures au lendemain à 5 heures du matin
- La suspension de toute activité économique et commerciale
- La suspension de l'activité de transport de voyageurs

Dans la wilaya de **Tamanrasset** dans les communes de **Ain Salah, In Ghar et FoggaretEzzaouia**:

- Un confinement de 17 heures au lendemain à 5 heures du matin
- La suspension de toute activité économique et commerciale
- La suspension de l'activité de transport de voyageurs

Dans la wilaya de **Tébessa** dans les communes de **Aouinet, BirAter, Charia, El Akla, El Ouenza et Tébéssa**:

- Un confinement de 17 heures au lendemain à 5 heures du matin
- La suspension de toute activité économique et commerciale
- La suspension de l'activité de transport de voyageurs

Dans la wilaya de **Tizi Ouzou** dans les communes de **Draâ Ben Khedda et Tizi Ouzou**:

- Un confinement de 20 heures au lendemain à 5 heures du matin
- La suspension de toute activité économique et commerciale
- La suspension de l'activité de transport de voyageurs

Au niveau des **autres wilayas** :

- Un confinement de 23 heures au lendemain à 6 heures du matin .

## 2. Autres mesures d'urgence

Le port du masque de protection est obligatoire en toutes circonstances et en particulier dans les espaces publics fermés ou ouverts, tels que les marchés, les souks, les cimetières, les parkings et les magasins y compris dans les véhicules privés. Le défaut de port du masque sera sanctionné.

- Interdiction d'exportation des produits alimentaires et sanitaires stratégiques
- Des mesures de contrôle seront mises en place pour éviter les pénuries de denrées alimentaires de base
- Lutte contre les spéculateurs des produits de santé
- Les spéculateurs seront identifiés et des mesures seront prises à leur encontre, dont notamment la mise sous scellés de leurs entrepôts et locaux, leur dénonciation dans la presse et leur présentation devant la justice
- Identification et poursuite en justice contre les auteurs de fake news liées à l'épidémie en Algérie
- Augmentation des capacités des hôpitaux
- Élargissement de la campagne de sensibilisation
- Mise à disposition de 1 550 000 masques de différents types parallèlement à l'acquisition en cours de 54 millions de masques supplémentaires
- L'actuel comité de vigilance et de suivi du Ministère de la Santé sera renforcé avec la mise en place d'un comité scientifique
- Le Ministère des Finances aura la possibilité de faciliter les procédures douanières pour l'importation des denrées alimentaires. Les procédures bancaires associées seront aussi facilitées et accélérées
- D'autres ressources, dont celles de l'ANP, pourront aussi être mobilisée si besoin est
- Les autorités se réservent le droit de restreindre davantage les libertés individuelles en cas de nécessité

### **3. Recommandations officielles**

- Les autorités algériennes encouragent les algériens à ne pas se regrouper et ne pas sortir à moins de nécessité absolue
- Les autorités algériennes encouragent les parents à garder leurs enfants à la maison et les empêcher de sortir pour jouer à l'extérieur de domiciles.

2020 était une année que le monde entier n'oubliera jamais, car toute l'humanité a partagé le sens de la douleur d'une maladie dure et sévère, un virus qu'on ne voit pas à l'œil nu fait vivre tous les pays du monde un état d'alerte sous le nom d'une pandémie Covid-19.

Les Coronavirus appartiennent à des grandes familles virales pouvant causer divers maladies chez l'homme allant du rhume qui peut se transformer en syndromerespiratoire aigu sévère (SARS). Le SRAS-CoV-2 qui a été identifié à la fin de 2019 à Wuhan en Chine a eu un impact plus néfaste, car il s'est répandue dans la plupart des pays du monde et a fait de nombreuses victimes, et c'est ce qui nous a encourager à vivre l'expérience de l'étude approfondie de Covid-19 pour réaliser un travail « état des lieux » descriptif depuis le début de la pandémie en traitant les côtés biologiques, génétiques et statistiques de SRAS-CoV-2 durant cette période dans le monde et en Algérie en particulier.

Toujours en l'absence du remède ou vaccin qui limite la propagation de cette épidémie, une multitude de chercheurs et de scientifiques ne cessent encore d'intensifier leur efforts jusqu'à atteindre ce but un jour...

**Mots clés :** Pandémie covid-19- SRAS-CoV-2- syndrome respiratoire aigu sévère(SARS)-.

2020 was a year the whole world will never forget, as all of humanity shared the sense of pain of a hard and severe disease, a virus that cannot be seen with the naked eye sustains all countries of the world a state of alert under the name of a Covid-19 pandemic.

Corona viruses belong to large viral families that can cause various illnesses in humans ranging from the common cold which can develop into severe acuterespiratory syndrome (SARS).The SARS-CoV-2 which was identified at the end of 2019 in Wuhan, China has had a more detrimental impact, as it has spread to most of the countries of the world and has claimed many lives, and that is which encouraged us to live the experience of the in-depth study of Covid-19 to carry out a descriptive "inventory" work since the start of the pandemic by treating the biological, genetic and statistical aspects of SARS-CoV-2 during this period in the world and in Algeria in particular.

Still in the absence of the remedy or vaccine that limits the spread of this epidemic, a multitude of researchers and scientists continue to intensify their efforts until they reach this goal one day.

**Keys words:**Covid-19 pandemic-SARS-CoV-2- severe acute respiratory syndrome (SARS).

كان عام 2020 لن ينسأه العالم كله أبدأ، حيث تشاركت البشرية جمعاء الشعور بالألم بسبب مرض شديد وعصيب، فيروس لا يمكن رؤيته بالعين المجردة يغذي الجميع دول العالم في حالة تأهب قصوى تحت اسم جائحة كورونا.

تنتمي فيروسات كورونا إلى عائلات فيروسية كبيرة يمكن أن تسبب أمراضا مختلفة لدى البشر تتراوح من نزلات البرد إلى ويمكن أن تتطور إلى متلازمة حادة وخيمة (سارس). سارس-كوف-2 الذي تم تحديده في نهاية عام 2019 في يوهان الصين اثر تأثيرا كبيرا في جميع دول العالم وأودى بحياة العديد من الأشخاص. وهذا ما شجعنا على عيش تجربة الدراسة المعمقة لكوفيد19 لإجراء عمل جرد وصفي منذ بداية الوباء من خلال معالجة الجوانب البيولوجية والجينية والإحصائية للفيروس خلال هذه الفترة في العالم وفي الجزائر خاصة. في ظل غياب العلاج أو اللقاح للحد من انتشار هذا الوباء، يواصل عدد كبير من الباحثين والعلماء تكثيف جهودهم حتى يصلوا إلى هذا الهدف يوما.

**كلمات مفتاحية:**جائحة كورونا –متلازمة حادة وخيمة – سارس كوف-2 .

**Présenté par : BELAABED Rayane  
: CHIEB Radja**

**Année Universitaire : 2019/2020**

**Titre : Etude biologique et statistique de la pandémie du covid-19 dans le monde et en Algérie.**

**Mémoire en vue de l'obtention du diplôme :**

**Master en : Génétique Moléculaire**

**Résumé :**

2020 était une année que le monde entier n'oubliera jamais, car toute l'humanité a partagé le sens de la douleur d'une maladie dure et sévère, un virus qu'on ne voit pas à l'œil nu fait vivre tous les pays du monde un état d'alerte sous le nom d'une pandémie Covid-19.

Les Coronavirus appartiennent à des grandes familles virales pouvant causer divers maladies chez l'homme allant du rhume qui peut se transformer en syndrome respiratoire aigu sévère (SARS). Le SRAS-CoV-2 qui a été identifié à la fin de 2019 à Wuhan en Chine a eu un impact plus néfaste, car il s'est répandue dans la plupart des pays du monde et a fait de nombreuses victimes, et c'est ce qui nous a encourager à vivre l'expérience de l'étude approfondie de Covid-19 pour réaliser un travail « état des lieux » descriptif depuis le début de la pandémie en traitant les côtés biologiques, génétiques et statistiques de SRAS-CoV-2 durant cette période dans le monde et en Algérie en particulier.

Toujours en l'absence du remède ou vaccin qui limite la propagation de cette épidémie, une multitude de chercheurs et de scientifiques ne cessent encore d'intensifier leur efforts jusqu'à atteindre ce but un jour...

**Mots clés : Pandémie covid-19- SRAS-CoV-2- syndrome respiratoire aigu sévère(SARS)-.**

**Jury d'évaluation :**

**Présidente du jury :DR REZGOUNE Mohamed Larbi** grade : MCA- l'Université de Costantine1.  
**Encadreur : DR ZIADA-BOUCHAAR Hadia** grade : MCB. - l'Université de Costantine1  
**Examineur : DR GHARZOULI-FERTOUL** grade : MCA- l'Université de Costantine1.

**Date de soutenance : 31/10/2020**