



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
وزارة التعليم العالي والبحث 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 الأخوة منتوري قسنطينة
كلية العلوم الطبيعية والحياة

Département : Microbiologie

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

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Science biologiques

Spécialité : Biologie moléculaire des microorganismes

Intitulé :

MERS et covid-19

Rédigé par : Latreche Fatima Zahra

Le 08/10/2020

Latreche Ilham

Jury d'évaluation :

Président du jury : Prof. BENHIZIA Yacine (UFMC 1).

Examineur : Dr. OULMI Lamia (UFMC1).

Encadreur : Prof. KITOUNI Mahmoud (UFMC1).

*Année universitaire
2019- 2020*

Remerciements

Au terme de ce travail, on tient à remercier Dieu le tout puissant de nous avoir donné le courage, la volonté et la patience pour achever ce travail.

Un remerciement spécial pour notre encadreur prof **KITOUNI Mahmoud**. Pour ses orientations éclairées, et son aide dans l'élaboration de notre mémoire.

Nous remercions les membres du jury le professeure **BENHIZIA Yacine** et Docteur **OULMI Lamia** de nous avoir fait l'honneur de juger notre travail

Enfin nous exprimons nos vifs remerciements à tous ceux qui nous ont aidés de près ou de loin, et encouragé pour la réalisation de ce mémoire. Qu'ils trouvent ici l'expression de nos remerciements les plus sincères.

Dédicaces

Grace à Allah et avec sa faveur, j'ai pu réaliser ce travail.

A l'homme de ma vie mon exemple éternel, celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir réussir qui m'a élevé, éduqué et m'a donné les actes les plus nobles de ma vie pour grandir dans un environnement sain :

Mon père : **Mohamed**

A la femme, qui n'a jamais dit non à mes exigences et qui n'a épargné aucun effort pour me rendre heureux, tout l'encre du monde ne pourrait suffire pour exprimer mes sentiments, vous avez toujours été mon école de patience, de confiance et surtout d'espoir et d'amour : mon adorable

mère : **BIBIA**

Que Dieu vous garde et m'aide à vous rendre heureux et fières de moi

A tous les moments d'enfance passés avec toi, en gage de ma profonde estime pour l'aide que tu m'as apporté. Tu m'as soutenu, réconforté et encouragé. Puissent nos liens fraternels se consolider et se pérenniser encore plus. Mon frère : **Hichem**

A ma chère sœur qui n'a pas cessée de me conseiller, encourager et soutenir tout au long de ma vie. Ma sœur mon ami pour la vie : **Amel**

A mes amies **Ahlem, Rania, Wafa**, vous êtes pour moi des sœurs et des amies. En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous les moments que nous avons passés ensemble, je vous dédie ce travail

Je remercie ma sœur et ma collègue au travail **Ilham** qui patientent pendant tous les moments de ce travail

Fatima zahra 

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail à :

A mon cher père

Tes conseils m'ont suivi et m'ont permis d'atteindre le but du chemin. Sois fier de moi aujourd'hui et vois à travers ce travail mon amour sincère et ma gratitude profonde. Que Dieu le tout puissant te préserve, t'accorde santé, bonheur et te protège de tout mal et te donne longue vie.

A ma chère mère

Autant de phrases aussi expressives soient-elles ne sauraient montrer le degré d'amour et d'affection que j'éprouve pour toi. Tu m'as comblé avec ta tendresse et affection tout au long de mon parcours. Tu n'as cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mes études. Que Dieu te protège et te donne la santé, le bonheur et longue vie.

A mon très cher frère Hichem et ma belle-sœur Amel je vous souhaite tous le bonheur du monde

A toute ma famille et toutes mes amies

En particulier à ma sœur et binôme Fatima Zahra qui a toujours veillé à me soutenir

Ilham 

Les coronavirus forment une immense famille de virus infectant principalement les animaux. Cependant ces virus peuvent parfois causer des infections chez l'homme le plus souvent associée à des rhumes et des syndromes grippaux bénins. Parfois ils peuvent causer des complications respiratoires chez des personnes immunodéprimées. Des infections à coronavirus ne sont généralement pas diagnostiqués en raison de leur caractère bénin et leur guérison spontanée. Ces virus se transmettent d'homme à homme par voie aérienne au contact de sécrétions ou à celui des objets contaminés particulièrement en période hivernale. Deux coronavirus ont entraîné des épidémies graves parfois mortelles chez l'homme. Le SARS responsable d'une épidémie mondiale entre novembre 2002 et juillet 2003, et le MERS identifié pour la première fois en 2012 au moyen orient. En 2019 un nouveau coronavirus a été identifié en Chine. Les symptômes majeurs sont la fièvre, la toux et des difficultés respiratoires ainsi que des troubles gastro-intestinaux. SRAS et MERS ont pour origine la chauve-souris puis un animale intermédiaire la civette vendu et consommée en chine en ce qui concerne le SRAS et le dromadaire en ce qui concerne le MERS. Il n'existe pas pour l'instant de médicaments spécifiques contre ces virus ni de vaccin. Pour enrayer ce problème de santé inhabituel, l'OMS encourage les pays à se préparer à lutter contre toute propagation potentielle, à cet effet, les pays doivent instaurer un confinement pour diminuer la propagation de ces virus.

تشكل فيروسات كورونا عائلة ضخمة من الفيروسات التي تصيب الحيوانات بشكل رئيسي، ومع ذلك يمكن أن تسبب هذه الفيروسات أحياناً التهابات لدى البشر غالباً ما ترتبط بنزلات البرد وأعراض شبيهة بأعراض الإنفلونزا الخفيفة، وأحياناً يمكن أن تسبب مضاعفات في الجهاز التنفسي عند التهابات الأشخاص الذين يعانون من نقص المناعة عادةً لا يتم تشخيص فيروسات كورونا بسبب طبيعتها المعتدلة والشفاء التلقائي. تنتقل هذه الفيروسات من إنسان إلى آخر عن طريق الهواء من خلال ملامسة الإفرازات أو الأشياء الملوثة، خاصة في فصل الشتاء. أدى فيروسان من فيروسات كورونا إلى أوبئة خطيرة وأحياناً مميتة بين البشر، السارس المسؤول عن وباء عالمي بين نوفمبر 2002 ويوليو 2003، ومتلازمة الشرق الأوسط التنفسية التي تم تحديدها لأول مرة في عام 2012 في الشرق الأوسط. في عام 2019، تم التعرف على فيروس كورونا جديد في الصين، تتمثل الأعراض الرئيسية في الحمى والسعال وصعوبة التنفس واضطرابات الجهاز الهضمي. ينشأ السارس ومتلازمة الشرق الأوسط التنفسية من الخفاش ثم حيوان وسيط الزباد الذي يُباع ويستهلك في الصين بالنسبة للسارس، والجمال العربي لفيروس المتسبب في متلازمة الشرق الأوسط التنفسية، ولا توجد حالياً أدوية محددة ضد هذه الفيروسات أو لقاح. للحد من هذه المشكلة الصحية غير العادية، تشجع منظمة الصحة العالمية البلدان على الاستعداد لمكافحة أي انتشار محتمل، وتحقيقاً لهذه الغاية، تتخذ البلدان إجراءات احتواء للحد من انتشار هذه الفيروسات.

Coronaviruses form a huge family of viruses infecting mainly animals, however these viruses can sometimes cause infections in humans most often associated with colds and mild flu-like symptoms sometimes they can cause respiratory complications in immunocompromised people infections Coronaviruses are usually not diagnosed due to their mild nature and spontaneous recovery. These viruses are transmitted from man to man by air through contact with secretions or contaminated objects, particularly in winter. Two coronaviruses have led to serious and sometimes fatal epidemics in humans, SARS responsible for a global epidemic between November 2002 and July 2003, and MERS first identified in 2012 in the Middle East. In 2019 a new coronavirus was identified in China, the major symptoms are fever, cough and breathing difficulties, gastrointestinal disorders. SARS and MERS originate from the bat then an intermediate animal the civet sold and consumed in China for SARS, the dromedary for MERS, there are currently no specific drugs against these viruses or a vaccine. To curb this unusual health problem, WHO encourages countries to prepare to combat any potential spread, to this end, countries make containment to decrease the spread of these viruses.

Liste des Figures

Figure 1 : Classification et taxonomie des coronavirus humains (HCoV).	
Classification des HCoV selon l'ICTV 2017.....	5
Figure 2: Observation microscopique de trois Virions de HCoV-229E infectieux purifiés.....	6
Figure 3 : Structure générale d'un coronavirus.....	6
Figure 4:Topologie des protéines structurales présentes dans l'enveloppe des coronavirus.....	7
Figure 5 : Représentation schématique d'un génome de Betacoronavirus de clade A (HCoV-OC 43).	
.....	11
Figure 6: Taxonomie de la famille des Coronaviridae.....	17
Figure 7: Structure de la protéine MERS-CoV S.....	22
Figure 8 : Domaines fonctionnels de la protéine S MERS-CoV et base structurale de la liaison au récepteur MERS-CoV.....	22
Figure 9: Cartographie génomique du MERS-CoV.....	24
Figure 10 : cycle infectieux du MERS-CoV.....	27
Figure 11: Etapes de test ELISA.....	30
Figure 12: Radiographie pulmonaire de face Infiltrats interstitiels au niveau du lobe droit d'un patient hospitalisé âgé de 51 ans atteint de MERS.....	31
Figure 13: Distribution de MESR dans le monde.....	34
Figure 14: Nombre des cas et des décès dans le monde.....	35
Figure 15: Cas et décès du MERS par sexe.....	35
Figure 16: Cas et décès du MERS par âge.....	35
Figure 17: Nombre de cas de MERS en Arabie Saoudite en 2014.....	37
Figure 18: Nombre des cas et des décès de MERS en Corée du sud en 2014.....	38
Figure 19: Classification et taxonomie de covid 19.....	41
Figure 20: La structure virale du SARS-CoV-2.....	45
Figure 21 : Visualisation du 2019-nCoV avec microscopie électronique A. Des particules libres du virus 2019-nCoV photographiées en microscopie électronique en coloration négative. B. Les particules virales dans les cellules de l'épithélium respiratoire des patients infectés sont désignées par des flèches.....	45
Figure 22: Composition du génome du 2019-nCoV.....	48
Figure 23: 5' UTR et 3' UTR et région codante de COVID-19, SARS-CoV et MERS-CoV.....	49
Figure 24: Substitution d'acides aminés du 2019-nCoV contre le SARS et les virus apparentés au SARS.....	50
Figure 25: Cycle d'infection de covid 19.....	53
Figure 26: Le prélèvement est effectué par écouvillonnage du naso-pharynx principalement. Ce prélèvement n'est pas douloureux mais assez désagréable.....	55
Figure 27: Test rapide (TDR).....	60
Figure 28: Examen radiographique thoracique d'un patient atteint du covid-19.....	60
Figure 29: Apparition de plages de verre dépoli bilatérales avec un aspect de pneumopathie.....	61
Figure 30: Mécanisme d'action possible de l'hydroxychloroquine: il interfère avec l'entrée du virus et il peut également affecter le décapage viral et donc la réplication en aval.....	68
Figure 31: Distribution du covid-19 dans le monde entier.....	69
Figure 32: Cas COVID-19 par âge.....	72
Figure 33: Taux de mortalité lié au COVID-19 en fonction de l'âge.....	73
Figure 34: Cas COVID-19 en fonction du sexe.....	73

Liste des Tableaux

Tableau 1 : Poids moléculaire des protéines structurales des coronavirus.	7
Tableau 2 : les pays le plus touché par le COVID 19 dans le monde	70

Liste des abréviations

RdRp : RNA-dependent RNA polymerase

HCoV : Coronavirus Humain

nCoV 2019 : Novel Coronavirus 2019

RBD : receptor-binding domain

DPP4 : dipeptidyl peptidase 4

MPA : l'acide mycophénolique

MMA : l'acide méthylmalonique

NsP : protéine non structurale

IBV : Virus de de la bronchite infectieuse

MHV : Mouse hepatitis virus

TGEV : Transmissible gastroenteritis coronavirus

Table des matières

Introduction	1
Chapitre 01: Coronavirus	
1.Généralités.....	3
2.Classification.....	4
3.Dénomination.....	6
4.Morphologie.....	7
4.1Les protéines structurales.....	7
4.1.1 La protéine (N).....	8
4.1.2 La protéine (S).....	8
4.1.3 La protéine (M).....	8
4.1.4 La protéine (E).....	8
4.1.5 La protéine (HE).....	9
4.1.6 Protéines accessoires.....	9
4.1.7 Protéines non structurales.....	9
5.Génome	10
6.Découverte	11
7.Types.....	13
7.1 SARS.....	13
7.2 MERS.....	14
7.3 COV19	14
8.Viabilité et infectiosité.....	14
9.Sensibilité aux désinfectants	15
10.Sensibilité aux médicaments.....	15
Chapitre 02: MERS	
1.Définition	16
2.Classification.....	16
3.Historique.....	17
4.Origine.....	18
5.Pathologie.....	19
5. 1 Transmission	19
5. 1. 1 Transmission de l'animale à l'homme :.....	19
5.1.1.1 Transmission directe	19
5.1.1.2 Transmission indirecte	20
5. 1. 2 Transmission interhumaine (transmission secondaire).....	20
5. 2 Morphologie.....	20

5. 2. 1 La sous-unité MERS-CoV S1 :	21
5. 2. 2 La sous-unité MERS-CoV S 2 :	21
5. 3 Structure génomique	23
5. 4 Cycle d'infection	25
5. 4. 1 L'attachement	25
5. 4. 2 La pénétration	25
5. 4. 3 La réplication	26
5. 4. 4 L'assemblage et la maturation	26
5. 4. 5 Libération des virus	26
5. 5 Incubation	28
5. 6 Symptômes	28
5.7 Diagnostic	28
5.7. 1. Diagnostic biologique	28
5.7. 1. 1. RT-PCR	28
5.7. 1. 2 Test sérologique	29
5.7. 2 Diagnostic radiologique	31
5.7. 2. 1 Radiographie pulmonaire	31
5.7. 2. 2. Tomodensitométrie thoracique	31
5.8. Traitement et prévention	32
5.8. 1 Traitement	32
5.8. 1. 1 La ribavirine	32
5.8. 1. 2 Interférons	32
5.8. 1. 3 l'immunothérapie passive avec plasma convalescent	32
5.8. 2 Préventions	33
6. Epidémiologie	34
7. Population à risque particulier	37
chapitre 3 : COVID-19	
1. Définition	40
2. Classification	40
3. Historique	41
4. Origine	40
5. Pathologie	43
5. 1 Transmission	43
5. 1. 1 Transmission animale-homme	43
5. 1. 2 Transmission interhumaine	43
5. 2 Morphologie	44

5. 3 Structure génomique	48
5. 4 Cycle d'infection.....	51
5. 4. 1 L'attachement.....	51
5. 4. 2 La pénétration.....	52
5. 4. 3 La réplication	52
5. 4. 4 L'assemblage et la maturation	52
5. 4. 5 Libération des virus.....	52
5. 5 Incubation.....	53
5. 6 Symptômes.....	53
5. 7 Diagnostic	54
5. 7. 1 Diagnostic biologique	54
5. 7. 2 Diagnostic radiologique	59
5. 8 Prévention et traitement	62
5. 8. 1 Prévention	62
5.8.2 Traitement	63
6. Etude épidémiologique.....	69
7. Population à risque particulière.....	74
Conclusion.....	79
Références	81

Les coronavirus sont des agents pathogènes ayant un impact sérieux sur la santé humaine et animale. Ils provoquent principalement des maladies entériques ou respiratoires, qui peuvent être graves et potentiellement mortelles. Les coronavirus (genre *Coronavirus*, famille *Coronaviridae*) sont des virus à ARN, enveloppés, de grand diamètre (120-160 nm). Leur nom provient de la forme en couronne qui les caractérise. Chez l'homme, deux sérotypes de *Coronavirus* humains (HCoV), le HCoV-OC43 et le HCoV-229 E sont décrits depuis les années soixante comme agents étiologiques d'environ 10 à 30% des infections respiratoires hautes. Au cours des dernières années, l'intérêt pour le genre *Coronavirus* s'est considérablement accru en 2003 avec la découverte du coronavirus humain provoquant le syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV), qui a brutalement émergé en 2002.

Le 20 Septembre 2012, le premier cas de syndrome respiratoire sévère lié à un nouveau *Coronavirus* a été rapporté. Il s'agissait du Syndrome Respiratoire du Moyen-Orient lié au *Coronavirus* (MERS-CoV). Les premiers signes cliniques de ce virus ne sont pas spécifiques et apparaissent après une période d'incubation de deux à dix jours. Le début de la maladie est caractérisé par les prodromes suivants qui apparaissent généralement à la première semaine: fièvre, mauvais état général, douleurs musculaires diffuses et maux de tête. La toux (sèche au début), la gêne respiratoire et les diarrhées apparaissent surtout au cours de la deuxième semaine.

Un réservoir animal du MERS-CoV a été retrouvé chez le dromadaire, un animal vendu et consommé beaucoup plus dans la péninsule arabique et il semblerait que l'épidémie humaine ait cet animal pour origine.

Le virus semble circuler dans toute la péninsule arabique, principalement en Arabie saoudite, où se trouvent la majorité des cas signalés depuis 2012. Plusieurs cas ont été notifiés en dehors du Moyen-Orient, et le plus grand écart en dehors de cette région était en Corée du sud.

Plus récemment, une série de cas de pneumonie de cause inconnue est apparue à Wuhan, Hubei, Chine, avec des présentations cliniques ressemblant beaucoup à une pneumonie virale. Cette pneumonie a fait sensation dans le monde entier.

Une analyse de séquençage profond à partir d'échantillons des voies respiratoires inférieures a indiqué un nouveau coronavirus, qui a été nommé nouveau coronavirus 2019 (2019-nCoV). Le 12 janvier 2020, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a temporairement nommé le nouveau coronavirus SRAS-CoV2 qui est l'agent causal de cette

mystérieuse pneumonie. Ce virus se transmet principalement par des gouttelettes produites lorsqu'une personne infectée tousse éternue ou lors d'une exportation. Ce nouveau *Coronavirus*, à la différence de celui responsable de Syndrome Respiratoire de Moyen-Orient qui infectait l'homme par l'intermédiaire du dromadaire, utilise les pangolins comme vecteur. En revanche, les symptômes de cet virus sont presque similaires à ceux de MERS.

L'émergence sporadique et les flambées de nouveaux types de *Coronavirus* nous rappellent que les *Coronavirus* sont une grave menace pour la santé mondiale. Ces nouvelles flambées sont inévitables à l'avenir en raison des changements climatiques et écologiques et donc des changements d'habitats de la faune sauvage.

Dans notre mémoire, nous détaillons comment le MERS et le COVID-19 peuvent infecter les humains, et quels sont les symptômes possibles et les différentes modalités de dépistage, et les principales actions pour empêcher la propagation de COVID-19. Nous avons également abordé divers traitements utilisés contre le MERS ainsi que contre le COVID-19.

1. Généralités

Les infections respiratoires virales ont été documentées dans 16% des épisodes aigus des maladies respiratoires, parmi ces infections on cite les infections provoquée par les coronavirus (Bonnin, 2018). Les chercheurs pensent que ces virus existent depuis au moins des centaines de millions d'années, mais d'un côté épidémiologique et de l'histoire médicale ainsi en tant que zoonose c'est au XXI^e siècle qu'ils ont pris de l'importance (Lemarie, 2003). Ces virus ont des caractéristiques morphologiques, structurelles et biologiques communes. En particulier, ils développent la même stratégie de réplication originale (Gozlan, 2020).

Des maladies de coronavirus animal telles que la péritonite infectieuse féline ont été signalées il y a plus d'un siècle. Les agents responsables n'ont été reconnus comme un groupe de virus à ARN apparentés que dans les années 1960. Bien que sept cov soient présents chez l'homme, quatre d'entre eux (HCoV-NL63, HCoV-HKU1, HCoV-OC43 et HCoV-229E) provoquent généralement des maladies respiratoires bénignes telles que le rhume, et conduit parfois à des maladies plus graves chez les personnes immunodéprimées (Gozlan, 2020).

Il est reconnu généralement que les infections à coronavirus se produisent principalement entre la fin de l'hiver et le début du printemps, mais elles sont également signalées à d'autres moments de l'année (Gaunt *et al.*, 2010 ; Vabret *et al.*, 2009 ; Zhang *et al.*, 2018). Les études ont généralement montré que les coronavirus humains faiblement pathogènes sont responsables de 15 à 30% des infections respiratoires chaque année (Fehr and Perlman, 2015 ; Mahony *et al.*, 2011, Walsh *et al.*, 2013) et de 5% de toutes les infections respiratoires aiguës chez les enfants hospitalisés en hiver (Vabret *et al.*, 2008).

Les coronavirus humains faiblement pathogènes sont des virus que l'homme rencontre tôt dans sa vie : tous les enfants sont infectés dans l'enfance sans symptômes (Prill *et al.*, 2012). Cependant, il existe trois nouveaux coronavirus humains (qui sont des virus zoonotiques) : le coronavirus associé au syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV-1), qui se transmet de la civette aux humains, le syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV) qui se transmet des dromadaires à l'homme, et le covid 19 (SARS-CoV -2), des chauves-souris à l'homme. Ces trois virus récemment identifiés peuvent provoquer une pneumonie virale sévère, entraînant des hospitalisations et des décès. Ils sont relativement résistants à l'environnement extérieur. Ils peuvent survivre six jours en suspension et près de trois heures sur des surfaces inertes et sèches, suggérant à nouveau un autre mode de contamination potentiel (Guery *et al.*, 2003).

Dans l'ensemble, l'infection semble se produire indépendamment du sexe, de l'âge ou du lieu (Dijkman et van der Hoek, 2009 ; Garbino *et al.*, 2006). Certains terrains favorisent les infections à coronavirus humain, telles que les âges extrêmes, l'immunosuppression et les pathologies respiratoires (Esper *et al.*, 2005 ; Falsey et Walsh, 2006 ; Glezen et Walsh, 2006 *et al.*, 2000 ; Jevsnik *et al.*, 2012).

Il a également été démontré que les personnes âgées sont plus susceptibles à la maladie du SRAS-CoV, avec un taux de mortalité supérieur à 50% (Weiss et Leibowitz, 2011). Les personnes atteintes de diabète, d'insuffisance rénale, de maladie pulmonaire chronique ou d'immunodéficience sont plus vulnérables à l'infection par le MERS-CoV (Gao *et al.* 2016 ; de Wit *et al.* 2016 ; Yang *et al.*, 2017).

Les coronavirus ont un hôte naturel spécifique et une spécificité pour cette espèce en général assez strict, trouvé également *in vitro* en culture cellulaire (Siddell *et al.*, 1982). La plupart des coronavirus de cet hôte naturel présentent un tropisme sélectif pour un type cellulaire. Les organes cibles étant limités à un seul appareil (Pensaert et Callebaut, 1978). Le système respiratoire le plus fréquemment affecté pour les virus IBV et RCV, ainsi que le tube digestif pour TGEV (Transmissible gastroenteritis virus) BECV, TCV ou CCV, et certaines souches de MHV le sont. Chez certains animaux, divers coronavirus connus qui n'ont pas encore infecté l'homme circulent.

2. Classification

Les premiers coronavirus ont été identifiés en 1930 (Schalk et Hawn, 1931) mais leur classification a été mise au point en 1967 (Almeida et Tyrrel, 1967). Dans cette époque le genre coronavirus regroupait les virus animaux comme IBV, MHV et TGEV ainsi que les virus humains récemment identifiés 229E et OC43 (Almeida et Tyrrell, 1967 ; Harme et Procknow, 1966 ; McIntosh *et al.*, 1967). Cette classification est basée sur les caractéristiques morphologiques ou l'aspect en couronne.

En 1996 l'ordre *Nidovirales* a été créé. Il regroupe les trois familles : *Coronaviridae*, *Ronoviridae*, *Arteriviridae*. Elles rassemblent entre elles par leur organisation génomique et la réplication de leur génome, et elles diffèrent par leur structure, leur morphologie et la taille de leur génome. (Cavanagh, 1997 ; Pringle, 1996).

Aujourd'hui, les coronavirus sont divisés en trois groupes nommés groupe 1, groupe 2 et groupe 3 sur la base de leur relation phylogénétique et leur organisation génomique (Gorbalenya, 2008).

La nouvelle classification est basée sur la relation phylogénétique et l'identité de la séquence existant entre les virus au niveau du gène de la réplicase, et aussi au niveau de la protéine de structure. Depuis les années 2000, l'ICTV a revu périodiquement la taxonomie des coronavirus. L'ordre *Nidovirales* comprend actuellement quatre familles (*Coronaviridae*, *Arteriviridae*, *Roniviridae*, et *Mesoniviridae*). Les Coronavirus appartiennent à la famille des *Coronaviridae* divisée en deux sous-familles, *Coronavirinae* et *Torovirinae*. En 2009 les *Coronavirinae* ont été divisés en quatre genres appelés *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus*, *Deltacoronavirus* (Figure 1).

Les genres *Alphacoronavirus* ; *Betacoronavirus* ; *Gammacoronavirus* remplacent les anciens groupes de coronavirus 1, 2 et 3. Le genre Beta a été défini en 2011 et regroupe essentiellement des virus aviaires. Ce genre est subdivisé en quatre clades nommés a, b, c et d ou A, B, C et D. Selon les auteurs le clade A auquel appartient les coronavirus humains faiblement pathogène HKU1 et OC43, le clade B auquel appartient le SARS coV et dans le clade C appartient le MERS coV et dans le clade D appartient les coronavirus de chauve souris HKU4, HKU5 proche des MERS coV (Thomas, 2019).

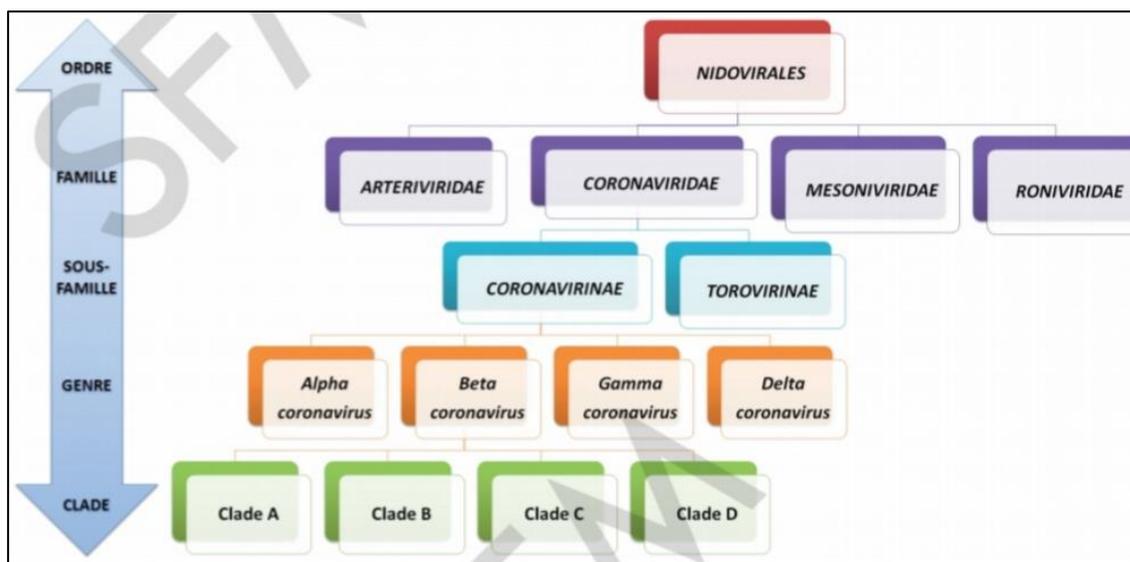


Figure 1 : Classification et taxonomie des coronavirus humains (HCoV). Classification des HCoV selon l'ICTV 2017 (Thomas, 2019).

3. Dénomination

Le terme coronavirus (du latin *corona* et *virus*, littéralement « virus à couronne ») proposé, en 1968 par l'ICTV (International committee on Taxonomy of viruses).

Après la coloration négatif de coronavirus, on observe sous microscope électronique des virions caractérisé par une frange qui représente la protéine (S) Spik entourant l'enveloppe (figure2), ce frange prenant la forme d'une pétale ou une forme arrondie et cette apparence rassemble à la couronne solaire, et de là le nom de ce virus a été pris (« Virology », 1968) Figure 3.

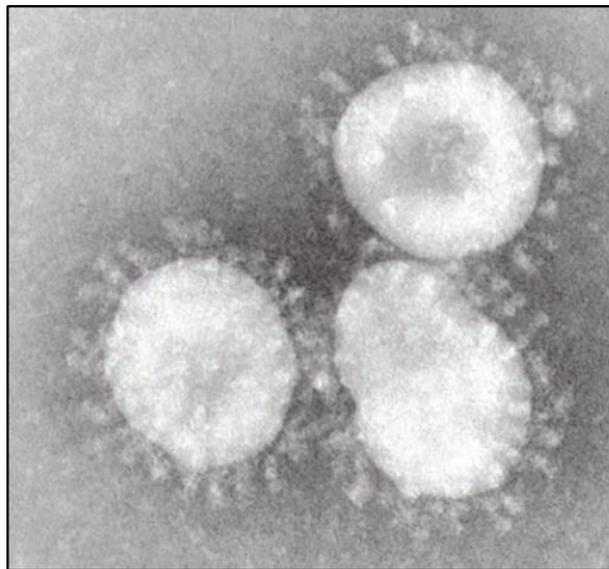


Figure 2: Observation microscopique de trois Virions de HCoV-229E infectieux purifiés (Ibrahim, 2020).

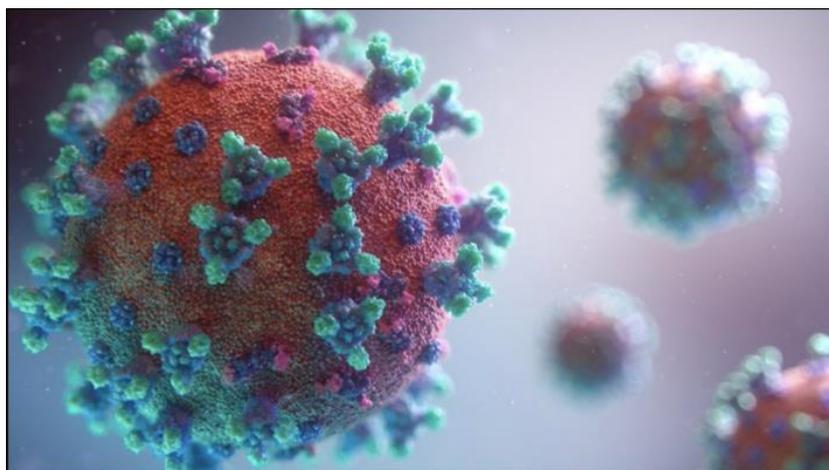


Figure 3 : Structure générale d'un coronavirus (Rees, 2020).

4. Morphologie

Les coronavirus sont des virus sphériques, de très grande taille (80 à 160 nm de diamètre). Ils sont pourvus d'une enveloppe entourant une capsid hélicoïdale formée par la nucléoprotéine N qui contient le brin d'ARN. La taille du génome de ces virus varie de 26 à 32 kb c'est le plus long génome des virus à ARN. Ces virus produisent des protéines structurales, non structurales et des protéines accessoires (Bonnin, 2018).

4.1. Les protéines structurales

Les protéines structurales des coronavirus sont représentées par une grande glycoprotéine de surface ou spicule (S), des protéines intégrées à la membrane (M), une petite protéine membranaire (E), et une protéine de la nucléocapside (N) (Figure 4).

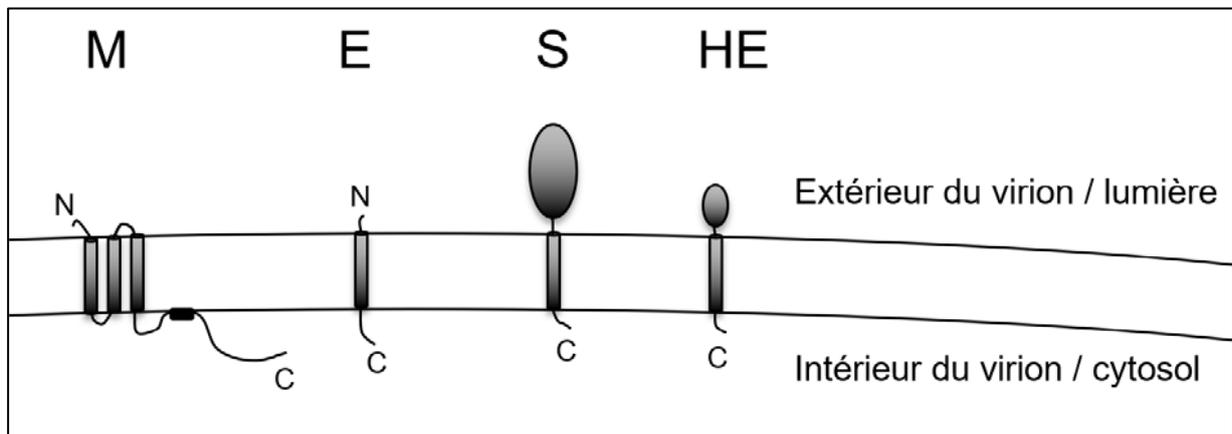


Figure 4: Topologie des protéines structurales présentes dans l'enveloppe des coronavirus.

Toutes les protéines sont sous forme de monomère, mais les protéines S et HE forment respectivement des homo-trimères et homo-dimères. L'extrémité N-terminale est signalée par « N » tandis que l'extrémité C-terminale est signalée par un « C » (Bonnin, 2018).

Tableau 1 : Poids moléculaire des protéines structurales des coronavirus (Luis Enjuanes, 2020).

Protéine		Coronavirus (kDa)
Glycoprotéine Spicule (Spik)	S	180-220
Protéine Membranaire (Membrane protein)	M	23-35
Protéine de Nucléocapside	N	50-60
Petite protéine d'enveloppe	E	9-12
Protéine d'Hémagglutinine-Estérase (Hemagglutinin-esterase)	HE	65

4.1.1. La protéine (N)

C'est une protéine de 50 à 60 kDa qui encapside le génome viral pour former la nucléocapside hélicoïdale (Calvo et al., 2005). Cette protéine est une phosphoprotéine hautement basique qui module la synthèse de l'ARN virale, et se fixe à l'ARN virale pour former la nucléocapside.

4.1.2. La protéine (S)

Nommée également spike, C'est la protéine qui donne cet aspect de couronne en microscopie électronique et le nom de cette famille virale. C'est une protéine transmembranaire de type 1 organisée en trimère (Delmas et Laude, 1990). Avec un poids moléculaire de 180 à 220 kDa. Elle joue un rôle majeur lors de l'entrée virale (Belouzard *et al.*, 2012). Cette protéine est clivée en deux sous unités S1 et S2. La partie S1 globulaire porte les épitopes neutralisants et présente une grande diversité génétique, elle permet la liaison du virus à son récepteur cellulaire (Cavanagh *et al.*, 1986), La partie S2 fibreuse assure la fusion des membranes virales et cellulaires lors de l'entrée du virus dans la cellule (Masters, 2006).

4.1.3. La protéine (M)

C'est la protéine la plus abondante dans l'enveloppe virale (23 à 35 kDa). Elle se compose d'un court ectodomaine N-terminal glycosylé, avec trois domaines TM (étiquetés régions tm1, tm2 et tm3) et d'un long domaine C-terminal (CT) (Bonnin, 2018).

Le domaine CT est divisé en un domaine amphipathique étroitement associé à la membrane suivant la région tm3, et un court domaine hydrophobe à l'extrémité arrière, donnant lieu à une topologie d'un ecto-N-terminal et d'un C-endodomaine terminal.

Toutes les protéines (M) des coronavirus ont un site de glycosylation dans l'ectodomaine N-terminal, qui subit soit une N-glycosylation dans les *Alphacoronavirus* et *Gammacoronavirus*, soit une O-glycosylation dans les *Betacoronavirus*. Il convient de rappeler que la glycosylation des protéines M des CoV n'est pas impliquée dans leur trafic ou assemblage ou virion (Bonnin, 2018).

4.1.4. La protéine (E)

La petite protéine d'enveloppe (E) anciennement appelé sM pour small protein (Thomas, 2019) a un rôle dans la sécrétion des virions. C'est une protéine peu abondante de 9 à 12 kDa (Tableau 01). Elle a une courte extrémité N-terminale, suivie d'un domaine transmembranaire puis d'une extrémité C-terminale constituant la majorité de la protéine (Figure 4) (Martin J B Raamsman, 2000). Avec la protéine M, elle joue un rôle important dans l'assemblage des particules de coronavirus. (Lui *et al.*, 2007)

4.1.5. La protéine (HE)

La protéine HE (Hémagglutinine –estérase) est présente chez certains coronavirus comme les *Betacoronavirus* (telle que les *Betacoronavirus* MHV ou OC43). Cette protéine transmembranaire de type I de 70 kDa possède un grand ectodomaine, un domaine transmembranaire et un endodomaine court (Masters, 2006).

Elle n'est pas nécessaire pour l'entrée et la persistance de virus dans la cellule. Chez les *Betacoronavirus* de clade A, elle serait liée à un avantage sélectif de l'infection *in vivo* par ces virus qui utilisent des acides sialiques modifiés comme récepteurs. Ainsi son activité acétylsterase améliore la libération des particules virale à partir des cellules infectées ; favorisant ainsi la diffusion de l'infection.

L'absence de la protéine HE ou de son activité acétylsterase a empêché la production de virus recombinant infectieux, ce qui suggère que la protéine HE peut être essentielle pour la réplication virale. Cette protéine a une homologie de 30% avec la protéine HEF (hémagglutinine estérase fusion) du virus influenza C (Thomas, 2019).

4.2 Protéines accessoires

Préalablement appelés « groupe-spécifique, pouvant être intégrées ou non dans les particules virales. Leur nombre et leur localisation à l'intérieur du génome viral varient selon les virus (Desjardins, 2010). Leur fonction dans le cycle virale n'est pas encore clairement établie à ce jour. Elle sont nommées protéines accessoires parce qu'elles ne sont pas présente dans le génome de toutes les membres de la sous famille *Coronaviridae* et qu'elles ne se ressemblent pas (Narayanan *et al.*, 2008).

Les protéines accessoires sont presque exclusivement non essentielles pour la réplication en culture tissulaire; cependant, certains jouent un rôle important dans la pathogenèse virale (Fehr et Perlman, 2015).

4.3 Protéines non structurales

Les protéines non structurales sont également non essentielles pour la réplication du virus *in vivo* ou *in vitro*.

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

Il semble que nsp1 ait un rôle dans la protection contre le système immunitaire. Le rôle de nsp2 est mal connu. La protéine nsp3 contient des domaines protéases qui permettent 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. Elle 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 qui permet la libération des nsps 4 à 16 (Fehr et Perlman, 2015).

L'enzyme-clé lors de la réplication est la protéine nsp12 une ARN polymérase ARN-dépendante (*RdRp*). Il semble que nsp8 ait également une activité ARN polymérase ARN-dépendante, en association avec nsp7. Nsp9 peut se lier à l'ARN et l'ADN, elle pourrait protéger l'ARN naissant au cours de la synthèse (Shuman, 2000).

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. Trois activités enzymatiques sont essentielles pour la formation de la coiffe : une ARN 5'-triphosphatase, une ARN guanylyltransférase et une ARN méthyltransférase (Shuman, 2000). 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 (Neuman *et al.*, 2014).

5. Génome

Le génome des coronavirus est constitué d'une molécule d'ARN monobrin, non segmenté, qui est complexé à la protéine de la capsid N pour former une ribonucléoprotéine de structure hélicoïdale. Leur polarité est positive donc c'est un virus infectieux avec une masse moléculaire qui varie de $5,4 \cdot 10^6$ pour le MHV à $6,8 \cdot 10^6$ pour le TGEV et le BECV (Lai et Stohlman, 1978 ; Wege *et al.*, 1978)

L'extrémité 5' (la région leader) et l'extrémité 3' (queue poly A) sont non codant.

L'extrémité 5' du génome contient une séquence régulatrice de transcription (TRS) leader et une région non traduite (UTR) qui contient plusieurs structures secondaires requises pour la réplication et la transcription d'ARN (Figure 5). Le 3' UTR aussi contient des structures d'ARN nécessaires à la réplication et la synthèse de l'ARN virale. De plus, le début de chaque gène structurel ou accessoire est une séquence de régulation transcriptionnelle (TRS) requise pour exprimer chacun de ces gènes.

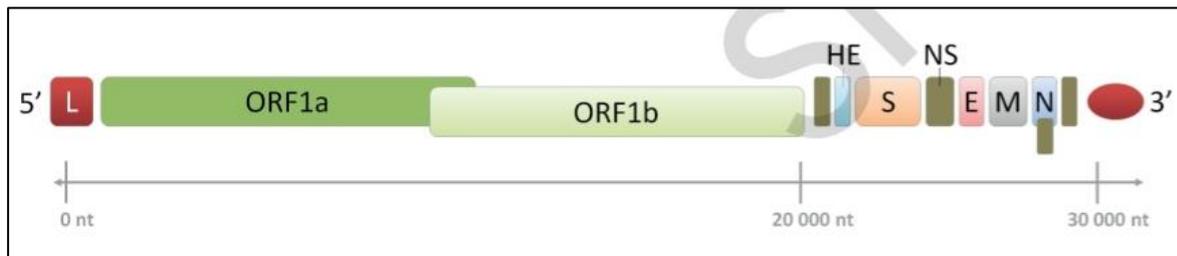


Figure 5 : Représentation schématique d'un génome de Betacoronavirus de clade A (HCoV-OC 43) (Thomas, 2019).

Les deux premiers tiers du génome sont constitués de deux ORF chevauchantes ; ORF1a et ORF1b qui codent pour le complexe de réplication – transcription ainsi que pour la polyprotéine qui sera clivée en 16 protéines non structurales. Ces protéines non structurales sont en nombre et en position variables selon les espèces de coronavirus.

Par ailleurs le dernier tiers du génome code les protéines structurales qui sont toujours dans l'ordre : HE /S/E/M/N et contient le gène codant l'unique protéine accessoire ORF4a du HCoV-229E (Zhang *et al.*, 2014). L'organisation du génome du coronavirus est 5'-leader-UTR- replicase-S (Spike) -E (Enveloppe) -M (Membrane) -N (Nucléocapside) -3'UTR-poly (A) queue avec des gènes accessoires entrecoupés à l'intérieur des gènes structuraux à l'extrémité 3' du génome (Fehr et Perlman, 2015).

6. Découverte

Le premier coronavirus détecté est un virus animal qui est responsable d'une maladie respiratoire aiguë hautement infectieuse chez la volaille. Son Nom: virus de la bronchite infectieuse aviaire (Infectious Bronchitis *Virus*, IBV). La maladie qu'il provoque a pour la première fois été observée en 1930 dans le Dakota du Nord aux Etats-Unis.

Un an plus tard 1931, les deux chercheurs américains Arthur Frederick Schalk et MC Hawn décrivent un nouveau trouble respiratoire qui contribue à une mortalité élevée chez les poussins entre deux jours et trois semaines (Schalk, 1931). En 1946, il a identifié le virus de la gastro-entérite porcine (Renault *et al.*, 1976). Les chercheurs de l'institut Rockefeller (New-

York) en 1949 ; et une équipe londonienne en 1951, découvrent le virus de l'hépatite murine (Murine Hepatitis Virus, MHV) chez une souris paralysée.

La relation entre ces maladies, qui affectent les poulets, les souris et les porcs, n'a cependant pas été établie. On ne sait alors pas que ces trois pathologies sont dues à des virus de la même famille. Il fallait attendre l'identification des premiers coronavirus humains dans les années 1960, ce qui conduira à classer ces virus animaux et humains dans la famille des *Coronaviridae*.

En 1965 le premier coronavirus humain a été découvert. Les chercheurs britanniques David Tyrrell et ML Bynoe (Salisbury, Angleterre) isolent une souche virale, appelée B814, à partir d'échantillons respiratoires d'un écolier atteint d'un rhume. Par l'utilisation des cellules embryonnaires de trachée humaine comme milieu de culture. Ils parviennent à cultiver le virus présent dans le liquide de lavage nasal. Les expériences montrent que l'agent pathogène est résistant aux antibiotiques et sensible à l'éther, indiquant qu'il s'agit d'un virus (et non d'une bactérie), et qu'il a une enveloppe lipidique. En effet, L'éther est un solvant lipidique (Kahn *et* McIntosh, 2005).

L'année suivante (1966), des chercheurs de l'université de Chicago, Hamre et Procknow ont documenté le développement d'un virus d'étudiant en médecine enrhumés sur des cultures embryonnaires humaines de cellules rénales inoculées avec des échantillons respiratoires (Hamre et Procknow, 1966).

En 1967, Kenneth McIntosh et ses collègues du National Institute of Health (NIH, Bethesda, Maryland) ont découvert une autre souche, appelée HCoV OC43, aux États-Unis. Ce virus a été cultivé sur des cellules de la trachée humaine. L'équipe rapporte d'autres virus sensibles à l'éther isolé à partir d'échantillons du système respiratoire. Tous ces virus sont appelés OC (Organ Cultures) pour suggérer que leur développement a été accompli en utilisant des cultures cellulaires de différents organes (McIntosh *et al.*, 1967).

Le terme "coronavirus" est apparu officiellement dans la revue Nature le 16 novembre 1968. La description de cette nouvelle catégorie de virus repose essentiellement sur des critères morphologiques. En 1971, la découverte de coronavirus canin chez les chiens de l'armée américain. Ces coronavirus provoquent des maladies diarrhéiques.

À partir des années 2000 les infections émergentes par coronavirus sont apparues telle que :

- le SARS-coV agent infectieux responsable du Syndrome Respiratoire Aigu Sévère (en anglais Severe Acute Respiratory Syndrome) apparu en 2003 en Guangdong, au sud de la Chine et qui s'est propagé en 32 pays (Asie, Europe, Amérique du Nord et du Sud).
- Après l'identification de SARS en 2003, nombreux coronavirus sont décrits, dont deux infectant l'Homme, le HCoV-NL63 en 2004 et le HKU1 en 2005.
- En septembre 2012, un autre coronavirus humain, le MERS-CoV, émerge au Moyen-Orient exactement en Arabie saoudite.
- En 2019 le SARS-CoV-2, est apparu. Un coronavirus humain responsable de la pandémie de Covid-19 (Wuhan – Chine) en 2019.

7. Types

Les coronavirus forment une vaste famille de virus qui peuvent être pathogènes chez l'animal ou chez l'homme (Organisation mondiale de la santé, 2020).

Ils infectent une gamme d'animaux, notamment des porcs (virus de la gastroentérite du porc), des volailles (virus de la bronchite infectieuse aviaire), des chiens (coronavirus canin)... etc. À ce jour, sept coronavirus humains (HCoV) sont connus. Pour quatre d'entre eux (HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-HKU1 et HCoV-NL63) les maladies provoquées sont bénignes (rhume et/ou diarrhée). En revanche, trois HCoVs présentent une forte pathogénicité, provoquant des infections sévères des voies respiratoires comme le syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS) et le syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS). Le dernier coronavirus qui a été découvert est responsable de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) (Académie national de pharmacie, 2020).

7.1 SARS

Coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère. C'est le premier coronavirus hautement pathogène pour l'homme. C'est un *betacoronavirus* apparu en Guangdong, au sud de la Chine à partir de novembre 2002 avec 5327 cas et 348 décès jusqu'au 25 juin 2003 (Lemarie, 2003). Il se propage dans 32 pays du monde répartis sur les 5 continents avec un totale de cas de 8439 ; et 812 décès). Le taux de mortalité est supérieur à 50% (Weiss et Leibowitz, 2011). Ces statistiques ont été enregistrées du 1 novembre 2002 au 4 juillet 2003. En ce qui concerne la source de ce virus, les chercheurs pensent que le SARS-CoV est un virus animal provenant d'un réservoir animal encore incertain. Il peut s'agir de chauves-souris, puis il s'est propagé à d'autres animaux les civettes (Ziebuhr, 2016).

7.2 MERS

Le MERS syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS) est une maladie respiratoire virale causée par le coronavirus MERS (MERS-CoV). Elle est également connue sous le nom de grippe de chameau. Plusieurs investigations visant à déterminer la source animale du coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV) ont conclu que les dromadaires *Camelus dromadaires* constituent le réservoir naturel de ce virus (Organisation mondiale de la santé, 2019).

Il a été signalé pour la première fois en Arabie saoudite en 2012. Le MERS-CoV s'est ensuite propagé à plusieurs pays voisins, principalement la Jordanie et le Qatar. Des cas importés de la maladie ont été signalés dans le monde entier en Asie, en Afrique, en Europe et dans les Amériques avec un 2494 cas confirmés et 858 décès avec un taux de létalité de 34,4%. Au total depuis le premier cas en 2012 jusqu'à septembre 2019 environ 2102 personnes ont été touchées avec 780 décès et un taux de létalité de 37,1% en Arabie saoudite (Organisation mondiale de la santé, 2018).

7.3 COVID-19

La COVID-19 est la maladie infectieuse causée par le dernier coronavirus qui a été découvert. Ce nouveau virus et cette maladie étaient inconnus avant l'apparition de la flambée à Wuhan (Chine) en décembre 2019. La COVID-19 est maintenant pandémique et touche de nombreux pays dans le monde (Organisation mondiale de la santé, 2020). Avec 7 825 948 cas et 430 695 décès au monde.(13/06/2020) et 83.075 cas 4.634 décès en Chine et en Amérique qui occupe le premier rang mondial dans le nombre de cas avec 2135661 cas et 117308 décès (worldometer, 2020).

Le réservoir du coronavirus responsable du covid-19 est toujours inconnu mais les soupçons se sont portés que les chauves-souris et pangolin soient l'origine de ce virus qui sont vendus dans un marché de fruits de mer à Wuhan, en Chine, où la vente d'animaux sauvages peut être la source d'infection zoonotique (Lam *et al.*, 2020).

8. Viabilité et infectiosité

Neeltje van Doremalen, Trenton Bushmaker et d'autres scientifiques de plusieurs universités et des différents centres et laboratoires américains ont réalisé plusieurs séries de tests pour connaître les capacités de survie du Covid-19 et SARS sur plusieurs types de surfaces inertes. Les chercheurs ont conclu que les deux virus peuvent survivre jusqu'à 3 heures dans les aérosols, 72 heures sur le plastique, 48 heures sur l'acier inoxydable. Le

SARS-coV 2 et le SARS-coV 1 ont des comportements différents sur le cuivre et le carton. Le SARS-coV 2 reste viable 4 heures sur le cuivre et jusqu'à 24 heures sur le carton par contre le SARS-coV 1 reste viable 8 heures sur les deux surfaces (Neeltje *et al.*, 2020)

9. Sensibilité aux désinfectants

Grâce à une expérience menée par un groupe de chercheurs visant à connaître la sensibilité du coronavirus aux produits chimiques, ils ont constaté que ces virus sont sensibles à l'hypochlorite de sodium à 0,1 %, aux composés organochlorés à 0,1 %, à l'éthanol à 70 % et au glutaraldéhyde à 2 %. Il est Résistant aux composés d'ammonium quaternaire à 0,04 % (Sattar *et al.*, 1989).

10. Sensibilité aux médicaments

À l'heure actuelle, il n'existe pas de médicament antiviral dirigé contre le coronavirus (Lai *et al.*, 2007).

1. Définition

Le syndrome respiratoire du Moyen - Orient (MERS), aussi connu comme la grippe de chameau, est une infection virale respiratoire provoquée par le coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV) (OMS, 2019). C'est un *Betacoronavirus* zoonotique qui peuvent provoquer des infections très déverse allant de trouble respiratoire bénin à sévère. (Omrani *et al.*, 2015) Il est a l'origine de la deuxième épidémie la plus importante et la plus meurtrière à ce jour. Il s'est produite en Arabie saoudite en 2012, (Al-Shomrani, 2020) puis il s'est répandue à d'autres pays du monde, y compris la Corée du sud, la France, le Ghana.... (OMS, 2019).

Les lettres MERS signifient Middle East Respiratory syndrome (ou syndrome respiratoire du Moyen-Orient en français), du fait de la région du monde dans laquelle il est apparu et depuis laquelle il s'est répandu. Il fut d'abord baptisé NCoV, le N étant pour nouvel (nouveau), parce qu'il diffère fortement des autres coronavirus connus. Un comité d'experts a préconisé de changer la dénomination au 15 mai 2013, parce que son aspect nouveau n'allait durer que jusqu'à l'émergence d'un autre coronavirus (Futura sante, 2019).

2. Classification

Les coronavirus sont une famille regroupant de nombreux virus qui touchent plusieurs espèces animales. Certains de ces virus peuvent également atteindre l'homme. Parmi eux le MERS-CoV responsable du syndrome respiratoire aiguë. Ce virus est un membre de la famille *Coronaviridae* et sous famille *Coronavirinae*, il appartient au genre des *Betacoronavirus*. Au sein de ce genre quatre lignées ont été décrites : A, B, C et D (Figure 6). L'agent pathogène responsable du MERS est un bêta-coronavirus de la lignée C (Cotten *et al.*, 2013), le premier de cette lignée connue pour infecter les humains. Il existe deux principaux clades reconnus (sous-lignées génétiques) de MERS-CoV, le clade A, qui comprend les premières souches connues de MERS-CoV (EMC/2012 et Jordan-N3/2012), et le clade B, qui comprend des cas plus récents (Cotten *et al.*, 2013), bien que des génotypes supplémentaires soient révélés par séquençage génomique, suggérant l'existence de clades supplémentaires (Chu *et al.*, 2015).

Type : virus

Ordre : Nidovirales

Famille : *Coronaviridae*

Sous-famille : *Coronavirinae*

Genre : *Betacoronavirus*

Espèce : MERS Coronavirus (Karaoui, 2016)

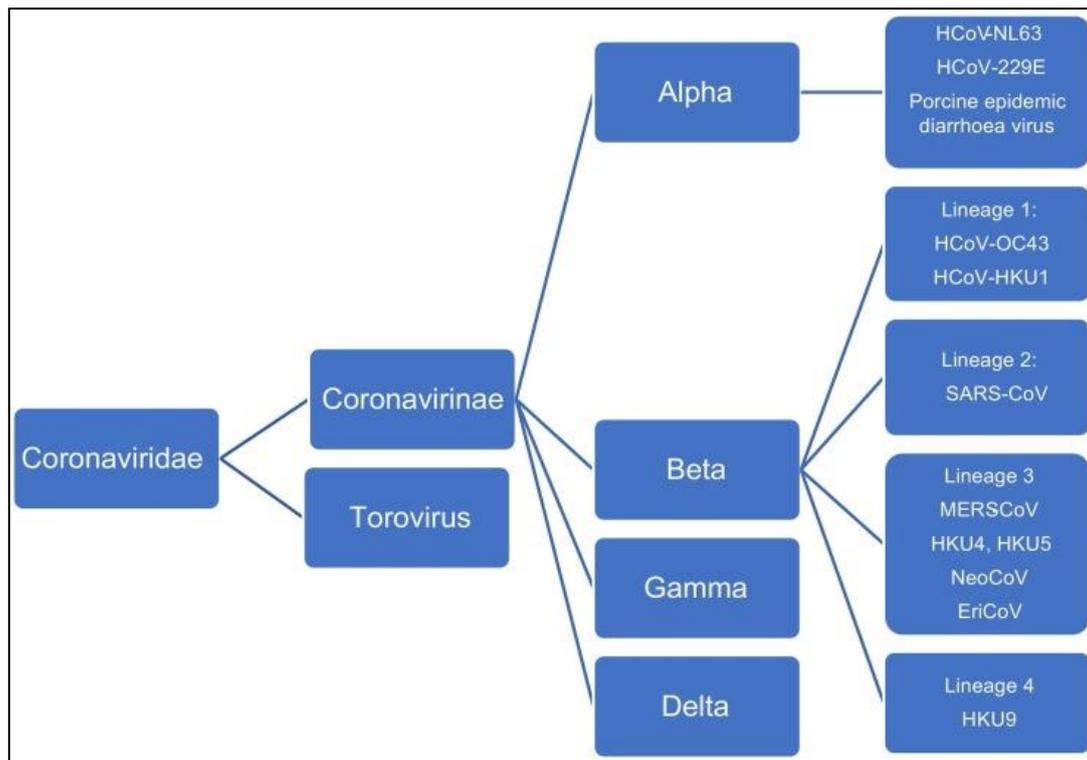


Figure 6: Taxonomie de la famille des Coronaviridae (Al-Omari et al., 2019).

3. Historique

Dix ans après l'apparition du premier coronavirus (SARS-CoV 2003), un deuxième coronavirus humain responsable de la pandémie MERS a été isolé. Le 13 juin 2012, Un homme saoudien de 43 ans, est admis à l'unité de soins intensifs de l'hôpital universitaire King Abdulaziz de Djeddah avec essoufflement sévère. Huit jours avant son admission, il souffrait de fièvre, d'une rhinorrhée, de la toux et malaise, suivis cinq jours plus tard par un essoufflement de souffle qui s'est progressivement aggravé. Le patient possédait un troupeau de neuf chameaux qu'il gardé dans une grange. Lui et trois de ses amis visitaient régulièrement avant son admission à l'hôpital. Les amis du patient ont signalé que quatre des animaux étaient malades d'écoulement nasal au cours de la semaine précédant le début de la maladie du patient. Comme l'ont rapporté ses amis, le patient avait appliqué un médicament topique dans le nez d'un des chameaux malades sept jours avant qu'il tombe malade. Cinq jours après son hospitalisation des symptômes des voies respiratoires supérieures se sont développés chez sa fille de 18 ans. Par contre aucun de ses signes n'a été observé chez ses amis qui n'avaient pas été en contact direct avec les sécrétions des chameaux ou leurs muqueuses membranaires. Ils sont tous restés sains pendant les 60 jours qui ont suivi son hospitalisation (Esam *et al*, 2014). Quelques jours après le premier cas, le même virus a été détecté chez un patient Quatari recevant des soins intensifs dans l'hôpital et un groupe de trois

cas de MERS-CoV au Royaume-Uni a été identifié. Suite à sa propagation dans les pays de Moyen-Orient, le MERS CoV se propage en dehors de la péninsule arabique à cause d'un voyageur infectée qui déclenche une flambée nosocomiale en Corée du sud en Mai 2015. Les voyageurs ont un rôle crucial dans la propagation du virus dans le monde (Zaki *et al.*, 2012).

L'isolement de ce virus à partir des échantillons du patient atteint de pneumonie a été effectué par un médecin virologue le Dr Ali Moh Zaki (Zaki *et al.*, 2012). En mai 2013, ce virus a été renommé «coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV)» par le Comité international de taxonomie des virus (ICTV) (Groot *et al.*, 2013).

4. Origine

La source d'infection humaine par le coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient reste inconnue. L'enquête moléculaire a indiqué que les chauves-souris d'Arabie saoudite sont infectées par plusieurs *Alphacoronavirus* et *Bétacoronavirus*.

En juin 2012, l'enquête sur la source de MERS-CoV autour de la maison du premier patient a montré qu'un échantillon d'une chauve-souris *Taphozous perforatus* (chauve-souris tombale égyptienne) avait une identité à 100% avec le MERS-CoV humain. Il n'y a pas d'études sur les chauves-souris en Arabie saoudite pour confirmer davantage cette conclusion (Memish *et al.*, 2013).

Des études internationales menées de 2012 à 2014 au Mexique, dans des pays européens (l'Allemagne, l'Ukraine, les Pays-Bas et la Roumanie), au Ghana et en Afrique du Sud ont examiné si les chauves-souris pouvaient être porteuses de MERS-CoV. Ces études ont été menées sur des chauves-souris qui comprenaient les espèces *Pipistrellus pipistrellus*, *P. nathusii*, *P. pygmaeus*, *Nycteris* et *Neoromicia zuluensis*, principalement pour le fragment de 329 pb de RdRp à l'aide d'échantillons sanguins, fécaux et oraux. Les espèces de chauves-souris testées se sont révélées positives pour le MERS-CoV (Anthony *et al.*, 2013 ; Annan *et al.*, 2012 ; Ithete *et al.*, 2013 ; Memish *et al.*, 2013). Les chercheurs ont également examiné si les chameaux pouvaient être liés à l'épidémie de MERS-CoV en Arabie saoudite. Des études ont été menées dans de nombreux pays du Moyen-Orient, notamment en Arabie saoudite, au Qatar, en Égypte, aux Émirats arabes unis et à Oman, à l'aide d'échantillons pulmonaires, nasaux et rectaux. La positivité du MERS-CoV par RT-PCR pour le RdRp a été observée dans 1,6 à 61,5% des échantillons, principalement des écouvillons pulmonaires et nasaux. Des analyses utilisant des anticorps anti-MERS-CoV ont montré que 98 à 100% des chameaux étaient positifs pour MERS-CoV. L'incidence du MERS-CoV chez

l'homme est 15 fois plus élevée chez les éleveurs de chameaux et 23 fois plus élevée chez les travailleurs des abattoirs que dans la population générale. Par conséquent, ces données confirment que la principale voie de transmission des chameaux aux humains passe par le système respiratoire (Hemida *et al.*, 2014 ; Alagaili *et al.* 2014 ; Reusken *et al.*, 2014 ; Chu *et al.*, 2014 ; Perera *et al.*, 2014 ; Nowotny *et al.*, 2014 ; Khalafalla *et al.*, 2015 ; Yusof *et al.*, 2015) .

Le principal réservoir du MERS est donc les chauves-souris. Les dromadaires représentent un réservoir sûr pour le virus MERS, qui a été prouvé sur la base d'un MERS-CoV génétiquement identique chez les chameaux et les humains affectés (Prange-Schmi *et al.*, 2015).

5. Pathologie

5. 1 Transmission

Les zoonoses se réfèrent aux différents types de maladies passant des animaux aux humains. Selon le département américain de la Santé, près de 16% de tous les décès dans le monde sont attribuables à des maladies infectieuses. Les zoonoses représentent 60% des maladies infectieuses connues et 75% des maladies infectieuses émergentes. Cependant certaines zoonoses sont relativement bénignes mais beaucoup, comme le MERS-CoV, sont agressives, et peuvent même être mortelles (National Geographic, 2020).

5. 1. 1 Transmission de l'animale à l'homme

La plupart des gens entrent en contact avec des animaux, même s'ils n'ont ni fermes ni animaux de compagnie. Parfois, les animaux peuvent transporter des germes nocifs qui peuvent se propager aux humains et provoquer des maladies tels que les MERS déclenchées par le MERS-CoV (National Geographic, 2020).

Comme de nombreux virus, il existe un "réservoir animal" pour ce virus. Les chameaux dromadaires sont désormais considérés comme les hôtes intermédiaires de la transmission du MERS-CoV des chauves-souris à l'homme. Les chameaux sont un bétail important en Arabie saoudite (Omrani *et al.*, 2015). Il existe donc un contact étroit entre les animaux et les humains, ce qui facilite la transmission des animaux aux humains. Ce virus peut être transmis de deux façons :

5.1.1.1 Transmission directe

La transmission du virus est directe quand l'être humain entre en contact avec la salive, le sang, l'urine, les muqueuses, les matières fécales ou d'autres fluides corporels

d'un dromadaire infecté. Par exemple, caresser ou toucher des animaux, mordre ou gratter (Maladies zoonotiques | Une seule santé | CDC, 2020).

5.1.1.2 Transmission indirecte

La transmission du virus est indirecte lorsque l'être humain entre en contact avec des zones où vivent des animaux, ou des objets ou des surfaces contaminés par des germes et aussi éventuellement par la consommation de produits animaux non transformés et contaminés, tels que le lait non pasteurisé ou viande crue (Conzade *et al.*, 2018).

5. 1. 2 Transmission interhumaine (transmission secondaire)

La transmission du MERS-Cov de personne à personne est possible, bien que limitée résultant d'un contact rapproché prolongé (même pièce à moins de deux mètres). Une transmission interhumaine de MERS-CoV peut se produire sur des petits groupes d'individus, mais les humains sont considérés comme des hôtes transitoires ou terminaux (Killerby *et al.*, 2020).

5. 2 Morphologie

Le MERS –CoV est un virus enveloppé avec un génome à ARN simple brin de sens positif appartenant aux *Betacoronavirus* de la lignée C (Bermingham *et al.*, 2012). Le génome contient 30 kb de nucléotides (Van *et al.*, 2012a) et plus de 10 cadres de lecture ouverts (Van *et al.*, 2012b). Le MERS–CoV est un virus sphériques, enveloppé, de grande taille (d'environ 90 à 120 nm de diamètre). L'enveloppe contient une bicouche lipidique entourant une structure nucléocapside hélicoïdale qui protège le génome. Le génome de ce virus code généralement trois grandes classes de protéines (Van *et al.*, 2012). Des protéines structurales : protéine Spike (S), une protéine nucléocapside (N), une enveloppe (E) et la membrane (M) (Wit *et al.*, 2016). Une deuxième classe de gènes code des protéines accessoires ou protéines spécifiques du groupe. La dernière grande catégorie de gènes de coronavirus code les protéines réplicases, également appelées protéines non structurales (Yang, 2013).

Parmi les protéines structurales (S, M, N, E) il y a la protéine Spike (S), qui a un rôle clé dans l'infection viral, en particulier dans l'entrée du virus et la fusion de la membrane cellulaire (Yang, 2013). La protéine spike S MERS-CoV est une glycoprotéine transmembranaire de type I à 1353 acides aminés présentée comme un trimère à la surface du virus enveloppé (Figure 7). Une attention particulière est naturellement portée à cette protéine de surface (pic), qui confère la spécificité du récepteur (Qian *et al.*, 2013) et est considérée

comme le principal déterminant de la gamme d'hôtes coronavirus (Graham et Baric, 2010 ; Hulswit *et al.*, 2016). Au cours du processus d'infection la protéine S sera clivée par les protéases de l'hôte en sous-unités S1 (N-terminal) et S2 (C-terminal) (Wang *et al.*, 2013).

5. 2. 1 La sous-unité MERS-CoV S1

C'est une sous unité de liaison au récepteur. Elle contient le domaine (RBD) qui se lie à DPP4, médiant l'attachement viral aux cellules cibles (Du *et al.*, 2017). Le MERS-CoV RBD peut se lier au DPP4 à partir de différents hôtes, y compris les humains, les chameaux, les furets et les chauves-souris. L'affinité de liaison est différente chez les hôtes portant différents DPP4, déterminant la restriction des espèces hôtes et la sensibilité du MERS-CoV (Du *et al.*, 2017). Le RBD MERS-CoV (résidus 367–588) est composé d'un sous-domaine central et d'un motif de liaison aux récepteurs (RBM) (Chen *et al.*, 2013) (Figure 8).

5. 2. 2 La sous-unité MERS-CoV S 2

La sous unité responsable de la fusion membranaire (Milne-Price *et al.*, 2014). Contient un peptide de fusion, deux domaines de répétition heptade HR1 et HR2 et un domaine transmembranaire (TM) (Durai *et al.*, 2015). Dans le processus de la fusion membranaire, les régions heptad repeat 1 (HR1) et 2 (HR2) de S2 jouent des rôles indispensables et complémentaires (Gao *et al.*, 2013) (Figure 7). Avant la fusion membranaire, la protéine S se présente comme une structure trimérique native à la surface virale. Pendant le processus de fusion membranaire, S2 se dissocie de S1, et les deux régions de répétition heptade dans S2, désignées HR1 et HR2, forment un noyau de fusion en faisceau à 6 hélices (6-HB) (Du *et al.*, 2017).

En plus de la protéine S qui joue le rôle le plus important dans l'attachement viral ; la fusion et l'entrée ; d'autres protéines structurales sont aussi nécessaires notamment la protéine M qui facilite l'assemblage viral en interagissant avec d'autres protéines, E, S et N. La structure de la protéine M n'est pas connue. La protéine E présente dans la membrane virale, favorise la virulence et est nécessaires à l'assemblage viral, le bourgeonnement et le trafic intracellulaire. La protéine nucléocapside de coronavirus (N), conjointement avec le génome viral à ARN à brin positif, forment une nucléocapside symétrique en hélice. La protéine N est nécessaire à la synthèse d'ARN.

Le MERS-CoV code pour une grande polyprotéine réplique-transcriptase (rep1A et rep1B), qui est transformé en 16 protéines non structurales (nsp). Ces protéines sont nécessaires à la

formation du complexe réplicase-transcription, pour le clivage de la polyprotéine et pour l'évasion immunitaire.

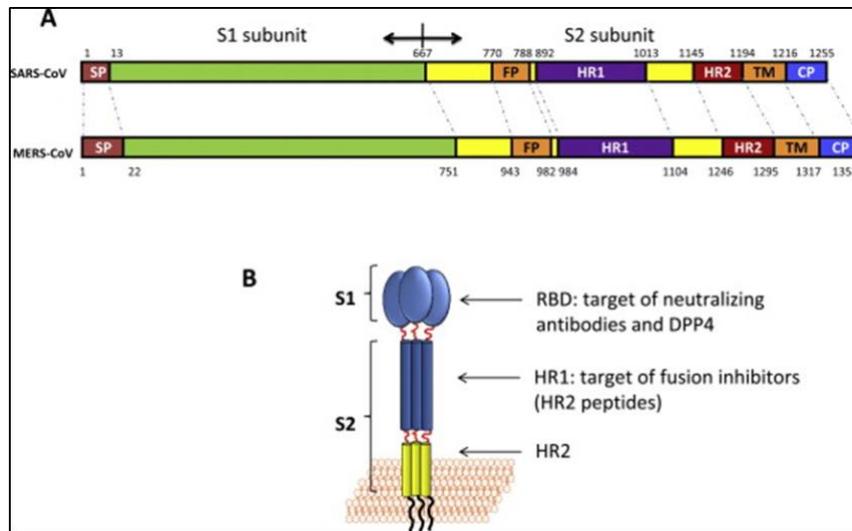


Figure 7: Structure de la protéine MERS-CoV S (Xia *et al.*, 2014)

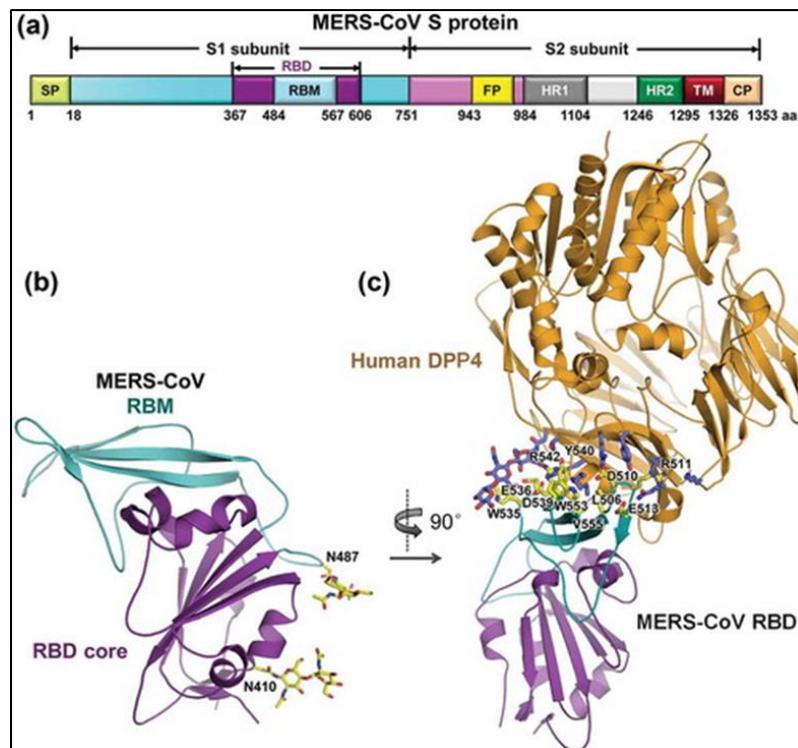


Figure 8 : Domaines fonctionnels de la protéine S MERS-CoV et base structurale de la liaison au récepteur MERS-CoV (Du *et al.*, 2017).

En plus de la protéine S qui joue le rôle le plus important dans l'attachement viral ; la fusion et l'entrée, d'autres protéines structurales sont aussi nécessaires notamment la protéine M qui facilite l'assemblage viral en interagissant avec d'autres protéines, E, S et N. La structure de la protéine M n'est pas connue (Neuman et Buchmeier, 2016). La protéine E présente dans la membrane virale, favorise la virulence et est nécessaires à l'assemblage viral, le bourgeonnement et le trafic intracellulaire (Memish *et al.*, 2020). La protéine nucléocapside de coronavirus (N), conjointement avec le génome viral à ARN à brin positif, forment une nucléocapside symétrique en hélice (Hurst *et al.*, 2009). La protéine N est nécessaire à la synthèse d'ARN (Du, 2019). Le MERS-CoV code pour une grande polyprotéine réplicase-transcriptase (rep1A et rep1B), qui est transformé en 16 protéines non structurales (nsp). Ces protéines sont nécessaires à la formation du complexe réplicase-transcription, pour le clivage de la polyprotéine et pour l'évasion immunitaire (Memish *et al.*, 2020)

Chaque génome de coronavirus code pour un ensemble distinct de protéines accessoires qui sont importantes dans le cycle de vie du virus. Dans le cas du MERS-CoV, ORF 3, ORF 4a, ORF4b et ORF 5 devraient être des protéines accessoires. Ces protéines accessoires peuvent influencer la pathogenèse virale et l'évolution de la maladie. Elles régulent les interactions virus-hôte et/ou favorisent le développement d'un environnement intracellulaire propice pour la multiplication du virus. Cependant, l'emplacement précis et la fonction de ces protéines reste incertaines et présentent une importance particulière pour la compréhension de la pathogenèse du MERS-CoV (Menachery *et al.*, 2017).

5. 3 Structure génomique

Le MERS-CoV possède un génome de 30119 nucléotides comprenant sept cadres de lecture ouverts prédits (ORF) (1a, 1b, 3, 4a, 4b, 5, 8b) et quatre gènes structurels codant pour la pointe (S), la nucléocapside (N), les protéines membranaires (M) et l'enveloppe (E) (Fourni *et al.*, 2016 ; Mackay et Arden, 2015 ; Zhang *et al.*, 2016a) (Figure 9).

Les ORF1a et 1b qui se chevauchent sont situés à l'extrémité 5' de l'ARN positif simple brin aux côtés d'une région non traduite de 278 nucléotides (UTR) (Figure 9). L'ORF1a et ORF1b constituent la majorité du génome MERS-CoV et sont traduits en polyprotéines pp1a et pp1ab, qui sont ensuite clivées par des protéases virales pour donner 16 protéines non structurales appelées nsp1 à nsp16 (Figure 9). Ceux-ci forment le complexe de réplication-transcription (RTC) du virus. Les protéines nsp individuelles ont des rôles différents dans la réplication virale. Par exemple, nsp3 a une activité de protéase de type papaine (PLpro) qui

intervient dans le traitement initial de pp1a (Fourni *et al.*, 2016 ; Hagemeijer *et al.*, 2012 ; Neuman *et al.*, 2014) . Nsp3 fonctionne également avec nsp4 et nsp6 pour ancrer le RTC viral aux membranes intracellulaires et former un réseau membranaire réticulovésiculaire où l'ARN viral peut se répliquer. Pendant ce temps, nsp5 a également une activité de protéase, la protéase de type 3C (3CLpro), qui assure également la médiation du clivage pp1a et pp1ab en nsp 1–16. Nsp7 à nsp11 activent l'activité de fabrication d'amorces et régulent la nsp12, qui est la principale ARN polymérase dépendante de l'ARN viral (RdRp). Les Nsp13 à 16 sont impliqués dans la modification de l'ARN viral (Fourni *et al.*, 2016 ; Hagemeijer *et al.*, 2012 ; Neuman *et al.*, 2014).

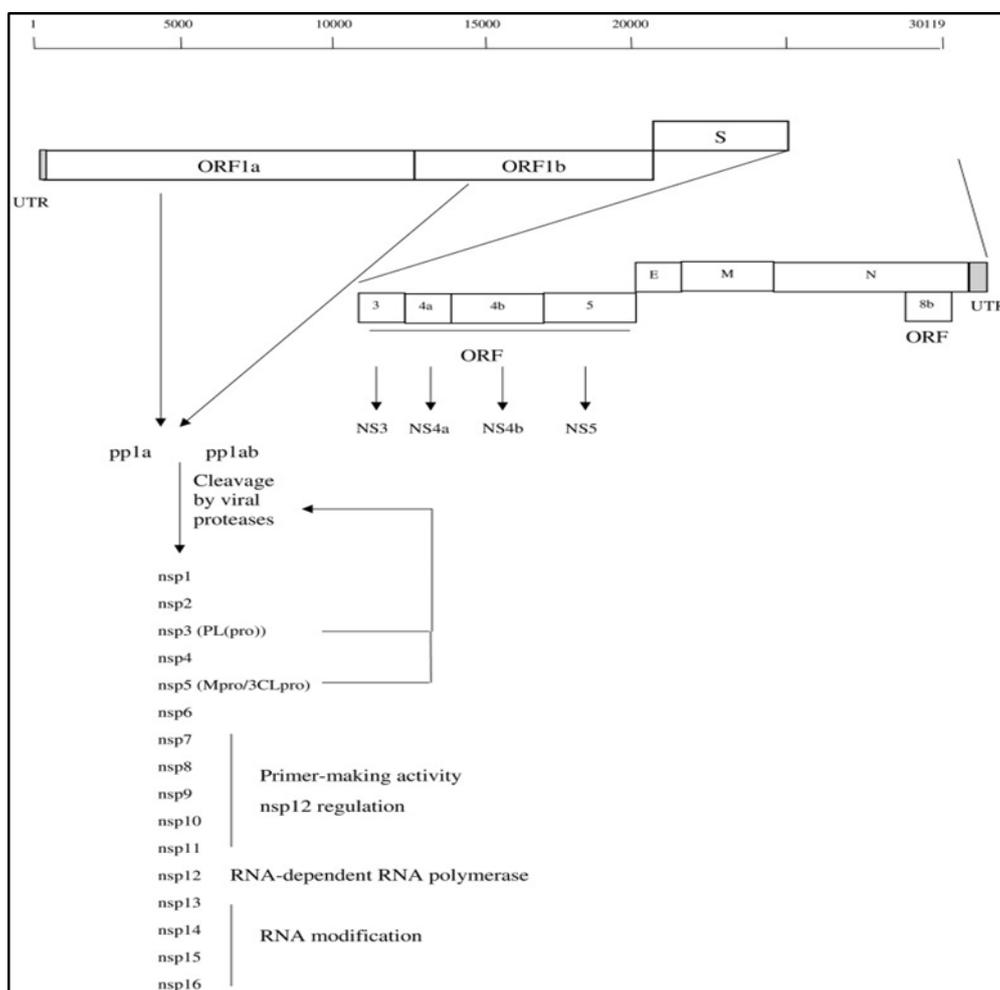


Figure 9: Cartographie génomique du MERS-CoV (Al-Omari *et al.*, 2019).

Les gènes des protéines S, E, M et N sont en aval d'ORF1 (Figure 9). La protéine S est vitale dans la transmission du MERS-CoV et l'infection des cellules hôtes, déterminant le tropisme du virus et l'entrée des cellules hôtes. La protéine S est une protéine d'enveloppe trimérique qui peut être clivée par les protéases de l'hôte en sous-unités S1 (N-terminal) et S2

(C-terminal) (Lu *et al.*, 2015). La sous-unité S1 contient un domaine de liaison au récepteur (RBD), qui assure la liaison de la protéine S au récepteur humain de la dipeptidyl peptidase 4 (DPP4, CD26) de la cellule hôte (Raj *et al.* 2013 ; Wang *et al.*, 2013). Une fois que le MERS-CoV se lie à DPP4 via le RBD S1, l'endocytose se produit. Un clivage à la jonction S1/S2 se produit alors, médié par des protéases de l'hôte, notamment la sérine protéase TMPRSS2, la cathepsine endosomale L et la furine protéase (Millet et Whittaker., 2014 ; Qian *et al.*, 2013 ; Shirato *et al.*, 2013 ; Yang *et al.*, 2015a ; Zhang *et al.*, 2016a), suivi d'une fusion virale avec la membrane de la cellule hôte médiée par la sous-unité S2. La sous-unité S2 contient un peptide de fusion, 2 domaines de répétition heptade HR1 et HR2 et un domaine transmembranaire (TM) (Durai *et al.*, 2015). La fusion est facilitée par le réarrangement de S2 en un noyau de fusion à 6 hélices (6HB), centré sur un trimère du dimère HR1 et HR2. Ce repliement de H1/H2 permet l'exposition du peptide de fusion et l'insertion dans la membrane de la cellule hôte, et donc la fusion (Durai *et al.*, 2015 ; Zhang *et al.*, 2016a).

5. 4 Cycle d'infection

La multiplication virale est un phénomène complexe au cours duquel le virus va détourner la machinerie cellulaire à son profit. En effet, du fait de leur simplicité extrême, les virus ne peuvent pas se multiplier, du moins se multiplier par eux-mêmes. Connaître et bien comprendre les différentes étapes du cycle de multiplication virale est un objectif majeur pour le développement de molécules antivirales. Certaines étapes sont spécifiques du virus et constitue une cible idéale pour une molécule antivirale (Prasannavenkatesh *et al.*, 2015).

5. 4. 1 L'attachement

La première étape est l'entrée en contact du virus et de la cellule. C'est l'attachement de la surface virale par la protéine S sur la surface cellulaire par des récepteurs. La protéine S constituée de deux sous-unité S1 et S2 (Prasannavenkatesh *et al.*, 2015).

Cet attachement se fait par la fixation de RBD situé dans la sous-unité S1 avec le récepteur DPP4 (dipeptidyl peptidase 4) pour initier l'infection (Figure 10).

5. 4. 2 La pénétration

La pénétration du MERS CoV se fait par le mécanisme de fusion.

Les motifs HR1 et HR2 dans la sous-unité S2 facilitent la fusion membranaire cellulaire et virale, entraînant la libération du matériel génétique viral dans le cytoplasme de la cellule hôte (Prasannavenkatesh *et al.*, 2015).

5. 4. 3 La réplication

Le génome MERS CoV est un ARN à polarité positif; il se traduit directement. La traduction initiale commence dans l'ORF1a et se poursuit dans l'ORF1b après un décalage de cadre, produisant ainsi les polyprotéines pp1a et pp1ab, respectivement. L'ORF1ab, qui comprend les deux tiers du génome, est responsable du codage des nsps, tandis que le tiers restant du génome code pour les protéines structurales (E, N, S et M) et cinq protéines accessoires (Prasannavenkatesh *et al*, 2015).

Les protéases PLpro et 3CLpro codées pour le virus clivent respectivement les protéines pp1a et pp1ab en 3 et 11 sites différents, ce qui donne 16 nsps matures. Les protéines impliquées dans la réplication et la transcription (ARN polymérase dépendante de l'ARN et hélicase codées par ORF1ab) forment des complexes de réplication-transcription (RTC). Ces complexes s'assemblent dans les régions périnucléaires et s'associent à des vésicules à double membrane dérivées du réticulum endoplasmique (ER). L'ARN génomique contient des séquences riches en adénylate uridylylate appelées séquences de régulation de la transcription (TRS) qui sont d'environ 10 nucléotides de long. Ces séquences divisent l'ARN génomique en différents éléments corporels de différentes longueurs (Prasannavenkatesh *et al*, 2015). Ces séquences régulatrices de la transcription sont soit reconnues par des complexes de réplication-transcription pour produire un ARN brin négatif court interrompu de longueur sous-génomique pour la transcription de protéines accessoires et structurelles, ou un ARN matrice continu complet pour la réplication vers moins de brins de longueur génomique.

5. 4. 4 L'assemblage et la maturation

Les ARN génomiques nouvellement synthétisés sont encapsidés dans les protéines N du cytoplasme puis transportés vers le compartiment intermédiaire ER – Golgi pour un assemblage ultérieur. Les protéines S, M et E sont insérées dans la membrane de l'ER rugueux et sont ensuite transportées vers le compartiment intermédiaire ER – Golgi où elles interagissent avec les protéines N et s'assemblent en particules. Les particules virales sont maturées dans le corps de Golgi (Prasannavenkatesh *et al*, 2015).

5. 4. 5 Libération des virus

Les nouveaux virus sortent de la cellule par bourgeonnement (Figure 10).

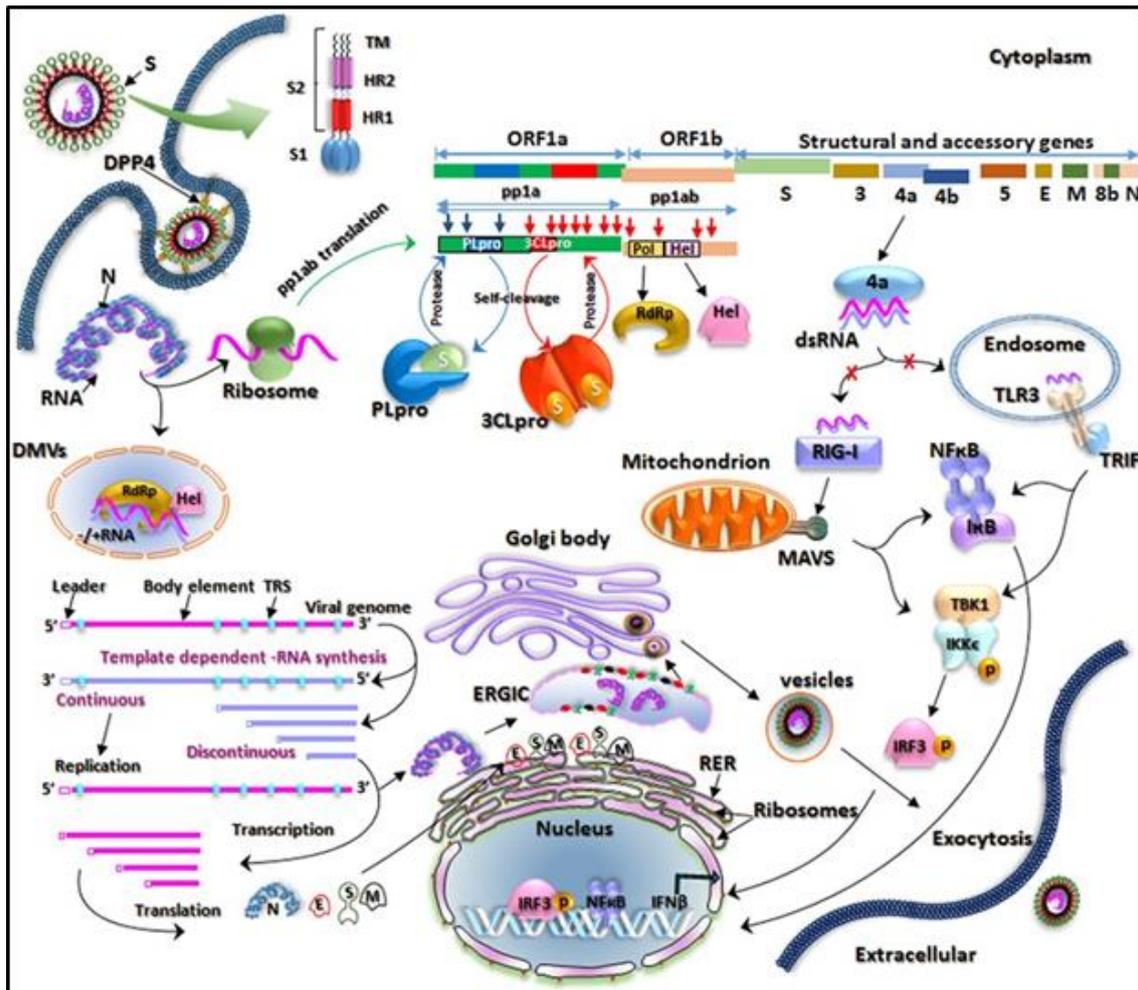


Figure 10 : cycle infectieux du MERS-CoV (Prasannavenkatesh Durai, 2015).

5. 5 Incubation

Depuis l'apparition du coronavirus en 2012, dans les pays du Moyen-Orient où les populations sont plus fréquemment en contact avec les dromadaires, les scientifiques ont cherché à estimer la durée d'incubation qui est le délai entre l'infection et l'apparition des premiers symptômes. Ils ont conclu que cela est d'environ cinq jours, mais elle peut parfois aller de deux à 14 jours (Gonzalez, 2020).

5. 6 Symptômes

Le spectre clinique de l'infection par le MERS-CoV va de l'absence de symptômes (asymptomatiques) ou de symptômes respiratoires légers aux maladies respiratoires aiguës graves jusqu'à la mort (world health organization, 2019).

Les principaux symptômes qui apparaissent chez le patient est la fièvre, la toux et l'essoufflement, de plus, d'autres symptômes peuvent apparaitre Pour de nombreuses

personnes atteintes de MERS, telle que des troubles digestifs (notamment diarrhée, douleurs abdominales, vomissements).

Des complications plus graves comme l'insuffisance rénale. La pneumonie ainsi qu'une insuffisance respiratoire qui nécessite une ventilation mécanique a été observée chez les personnes âgées, les personnes dont le système immunitaire est affaibli et celles souffrant de maladies chroniques.

Approximativement 35 % des patients MERS sont décédés, en d'autres termes environ trois ou quatre personnes sur dix atteintes de MERS sont décédées mais cela peut être une surestimation du véritable taux de mortalité, car les cas bénins de MERS peuvent être ignorés par les systèmes de surveillance existants et jusqu'à ce que l'on en sache plus, les taux de létalité ne sont comptés que parmi les cas confirmés en laboratoire.

5.7. Diagnostic

Le diagnostic de l'infection de MERS-CoV est basé sur les critères cliniques et les découvertes diagnostiques. Bien que ces opérations puissent déterminer un cas soupçonné, il est tout à fait difficile de différencier l'infection de MERS-CoV d'autres causes des infections respiratoires sévères basées simplement sur les manifestations cliniques et radiologiques (Meštrović, 2019).

5.7. 1. Diagnostic biologique

5.7. 1. 1. RT-PCR

Le virus a été principalement détecté à l'aide d'échantillons de sécrétion respiratoire. Les charges virales les plus élevées ont été trouvées dans des échantillons des voies respiratoires inférieures. Habituellement, la confirmation des cas de MERS-CoV est basée sur la détection de séquences uniques d'ARN viral par la technique de transcription inverse suivie de réaction en chaîne de la polymérase en temps réel (rRT-PCR) avec confirmation par séquençage de l'acide nucléique si nécessaire (Alsolamy, Sami MD., 2015).

Les échantillons ne doivent être traités et manipulés que par des professionnels qualifiés et compte tenu de toutes les instructions de biosécurité et l'équipement de protection individuelle approprié pour les virus respiratoires, dans des conditions BSL-2 et selon les directives de l'OMS.

Trois épreuves par rRT-PCR conçues pour la détection du MERS-CoV ont été mises au point et publiées en détail. Les tests actuellement décrits comprennent une épreuve ciblant

une séquence en amont du gène de la protéine E (upE) et des épreuves ciblant le cadre de lecture ouvert 1b (ORF 1b) et le cadre de lecture ouvert 1a (ORF 1a). L'épreuve ciblant le gène upE est considérée comme très sensible et elle est recommandée pour le dépistage. L'épreuve ciblant la séquence ORF 1a est considérée comme ayant la même sensibilité. En revanche, l'épreuve ciblant la séquence ORF 1b est jugée moins sensible que celle de l'ORF 1a. Le CDC (Centers for Disease Control and Prevention) des États-Unis d'Amérique a mis au point des épreuves de rRT-PCR ciblant le gène de la protéine de la nucléocapside (N) du MERS-CoV qui peuvent compléter des épreuves upE et ORF1a pour le dépistage et la confirmation des cas de MERS-CoV (OMS, 2015).

5.7. 1. 2 Test sérologique

Les tests sérologiques validés sont importants pour le diagnostic et la séroépidémiologie afin de définir la prévalence et les facteurs de risque (OMS, 2015).

Le CDC des États-Unis d'Amérique a élaboré une démarche en deux phases pour détecter les anticorps anti-MERS-CoV, fondée sur deux tests de dépistage. Le premier est un essai immunoenzymatique (ELISA) indirect contre deux protéines MERS-CoV différentes, la nucléocapside (N) et la pointe (S). Le second est un test confirmatoire utilisant un test d'immunofluorescence indirecte (IFI) du virus entier ou une épreuve de micro-neutralisation (BERSAI, 2018).

a) Test immunoenzymatique (ELISA)

Ce test ne peut être fait qu'au sein d'un laboratoire de biologie médicale, compte-tenu du plateau technique nécessaire à leur analyse. Ils sont réalisés sur des prélèvements sanguins, généralement par prise de sang, et apportent des informations sur la présence de différents types d'anticorps (IgM et IgG le plus souvent). Les étapes de ce test est illustré dans la Figure 11

b) Test d'immunofluorescence (IF)

Ce test nécessite l'utilisation de cellules fixées infectées par le MERS-CoV. Les anticorps du patient se lient aux antigènes viraux et sont détectés par des anticorps secondaires marqués par le fluorochrome dirigé contre les IgG ou les IgM humains, ou les deux. La technique d'IF donne généralement des résultats positifs autour du 10ème jour suivant le début de la maladie. Les résultats peuvent être quantifiés en utilisant des dilutions en série des sérums des patients (Karaoui, 2016).

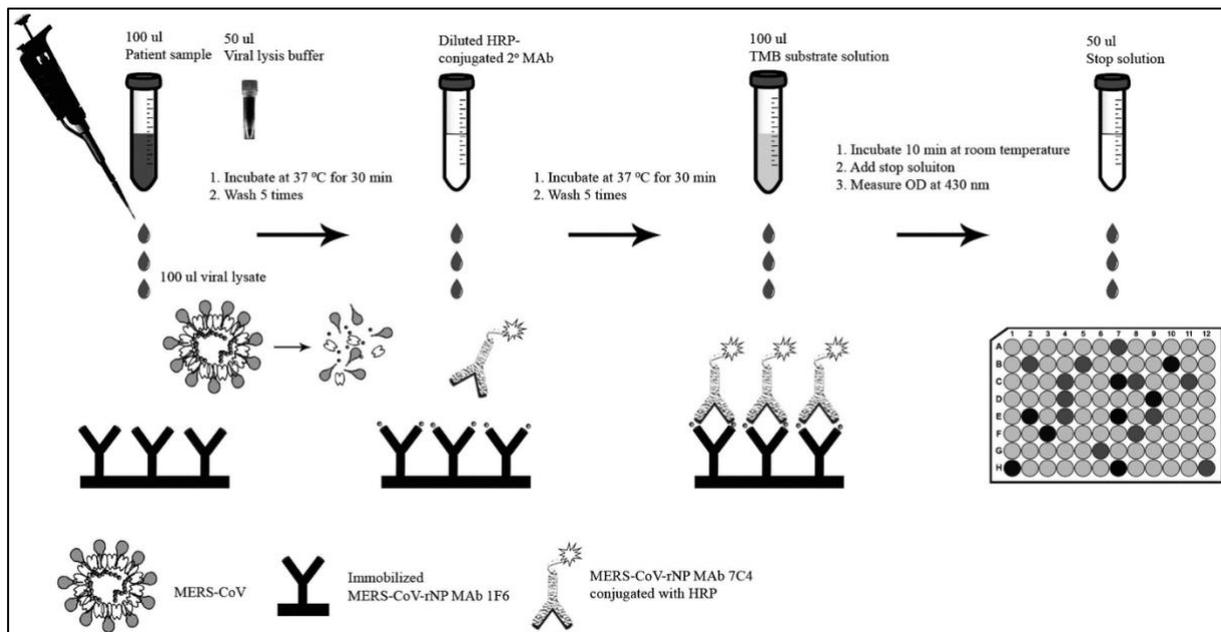


Figure 11: Etapes de test ELISA (Guery, 2013).

c) Test de neutralisation (TN)

Ce test évalue et quantifie au moyen de titrations la capacité des sérums des patients à neutraliser le pouvoir infectant du MERS-CoV sur des cellules en culture. Cependant, l'utilisation d'agents infectieux limite son utilisation aux institutions disposant d'installations BSL3 (Karaoui, 2016).

- Si un échantillon clinique est déterminé comme étant positif pour les anticorps par ELISA, le CDC utilise alors le test de microneutralisation pour confirmer le résultat positif.

Le test de microneutralisation est un test de confirmation très spécifique utilisé pour mesurer les anticorps neutralisants ou les anticorps qui peuvent neutraliser le virus. Cette méthode est considérée comme une référence pour la détection d'anticorps spécifiques dans des échantillons de sérum. Cependant, par rapport à l'ELISA, le test de microneutralisation demande beaucoup de travail et de temps, nécessitant au moins cinq jours avant que les résultats ne soient disponibles.

- Si un échantillon clinique est positif par ELISA et positif par microneutralisation, l'échantillon est déterminé comme étant positif confirmé.
- Si un échantillon clinique est positif par les deux tests ELISA et négatif par microneutralisation, l'échantillon est déterminé comme indéterminé.
- Si un échantillon clinique est positif par un seul test ELISA et négatif par microneutralisation, l'échantillon est déterminé comme négatif.
- Si un échantillon clinique est négatif par les deux ELISAS, l'échantillon est déterminé négatif.

Au final, une détermination finale d'un résultat sérologique positif confirmé nécessite un test ELISA positif et une confirmation par test de microneutralisation (CDC, 2019).

5. 7. 2 Diagnostic radiologique

5.7. 2. 1 Radiographie pulmonaire

L'analyse récente de l'ensemble des données des patients infectés par le MERS-CoV montrent que les radiographies pulmonaires initiales étaient anormales chez 86 à 100 % de ces patients (Alsolamy, 2015).

Les anomalies initiales de syndrome peuvent être des opacités alvéolaire ou des infiltrats interstitiels. Leur aspect et leur localisation varient ; elles peuvent être unilatérales ou bilatérales, focales ou multifocales. Elles sont observées au niveau des régions basales des poumons de 65 à 85% des patients (Figure 12) (Lee *et al.*, 2003).

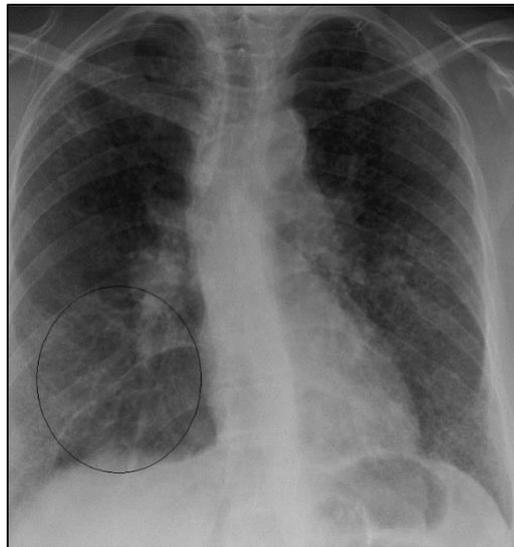


Figure 12: Radiographie pulmonaire de face Infiltrats interstitiels au niveau du lobe droit d'un patient hospitalisé âgé de 51 ans atteint de MERS (Hamimi Ahmed, 2015).

L'évolution des symptômes radiologiques est marquée par l'augmentation de la taille des opacités et par leur dissémination. Chez certains patients on peut observer d'emblée des nodulations miliaires diffuses ou encore le développement d'un pneumothorax ou d'un pneumomédiastin.

5. 7. 2. 2. Tomodensitométrie thoracique

La Tomodensitométrie thoracique ou TDM est indiquée quand la radiographie pulmonaire est peu contributive. Les anomalies peuvent être focalisées, segmentaires ou lobaires, unilatérales ou bilatérales. Elles sont le plus souvent diffuses, à prédominance interstitielle avec parfois un aspect en verre dépoli (Benoit *et al.*, 2013).

Ces anomalies sont souvent périphériques, sub-pleurales et localisées au niveau des parties postérieures des lobes pulmonaires inférieures. Dans des cas très grave du MERS il a été observé grâce à la tomodensitométrie, les caractéristiques du syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) accompagnées d'infiltrats interstitiels (Benoit *et al.*, 2013).

5.8 Traitement et prévention

5. 8.1 Traitement

Les personnes atteintes de MERS reçoivent souvent des soins médicaux pour aider à soulager les symptômes. Pour les cas graves, le traitement actuel comprend des soins pour soutenir les fonctions vitales des organes. Cependant les scientifiques travaillent pour développer un vaccin efficace contre le MERS (CDC, 2019).

Depuis l'émergence du MERS, plusieurs traitements potentiels pour les patients cliniques ont été examinés et recommandés par l'International Severe Acute Respiratory and Emerging Infection Consortium (Brown *et al.* , 2013), notamment l'IFN, la ribavirine et l'immunothérapie passive avec plasma convalescent.

5. 8. 1. 1 La ribavirine

La ribavirine possédant une activité *in vitro* contre plusieurs virus respiratoires (virus syncytial respiratoire, virus de la grippe), elle a été utilisée empiriquement par plusieurs équipes chez des patients atteints de MERS.

Le traitement par ribavirine est initié 8 h après l'infection. La dose initiale de ribavirine (30 mg par kg de poids corporel) est administrée par voie intraveineuse; les doses suivantes (10 mg par kg de poids corporel) sont injectés toutes les 8 h par voie intramusculaire (Falzarano *et al*, 2013).

5. 8. 1. 2 Interférons

Une grande famille de cytokines apparentées identifiées d'abord par leur capacité à conférer une résistance aux infections virales. Également présentent une activité anti-MERS-CoV *in vitro* (Doctissimo, 2018).

5. 8. 1. 3 l'immunothérapie passive avec plasma convalescent.

La thérapie plasmatique consiste à apporter à un patient dans le besoin souffrant en général d'une infection sévère, résistante au traitement actuel, voire mortel du plasma ou des anticorps spécifiques, fractionnés, ainsi que d'autres immunoglobulines et éventuellement des facteurs de guérison pouvant être obtenus à partir du sang immunisé donateurs. Les

donneurs (volontaires et bienveillants) peuvent être soit des individus activement vaccinés, soit des convalescents. La thérapie par plasma est utilisée depuis la grippe espagnole en 1917-1918, et régulièrement ensuite lorsque les épidémies virales menaçaient les populations vulnérables. La dernière occurrence rapportée étant le virus Ebola 2013-2015 épidémie en Afrique de l'Ouest. Les chercheurs ont également constaté que les traitements par le plasma convalescent sont considérés comme ayant l'effet bénéfique le plus probable contre le MERS (Garraud *et al*, 2016).

La ribavirine n'a pas inhibé la réplication virale *in vitro* à une dose qui serait applicable aux protocoles de traitement actuels chez l'homme. En revanche, le MPA a montré une forte inhibition. Ce médicament n'a pas été testé auparavant contre le MERS-CoV et peut fournir une alternative à la ribavirine pour le traitement du MERS-CoV. En conclusion, IFN- β , MPA ou une combinaison des deux peut être bénéfique dans le traitement du MERS-CoV ou en tant qu'intervention post-exposition chez les patients à haut risque avec une exposition connue au MERS-CoV (Hart *et al*, 2014).

L'interféron et MPA sont facilement disponibles et peuvent être utilisés hors AMM à la discrétion du clinicien.

5. 8. 2. Préventions

Prévenir ou limiter la transmission des infections par le MERS nécessite l'application de procédures et de protocoles que l'on désigne par le terme « contrôles » (OMS, 2015). Par mesure de précaution générale, toute personne visitant des fermes, des marchés, des granges ou d'autres endroits où des chameaux dromadaires et d'autres animaux sont présents devrait appliquer des mesures d'hygiène générale, notamment se laver les mains régulièrement à l'eau et au savon pendant au moins 20 secondes et aider les jeunes enfants à faire de même avant et après avoir touché des animaux. Si le savon et l'eau ne sont pas disponibles, utilisez un désinfectant pour les mains à base d'alcool. Éviter également tout contact avec des animaux malades (OMS, 2019).

La consommation de produits d'origine animale crus ou mal cuits, y compris le lait et la viande de chameau, entraîne un risque élevé d'infection par plusieurs organismes potentiellement pathogènes pour l'homme comme MERS-CoV. En raison de la valeur nutritive élevée de ces produits ils peuvent continuer à être consommés tant qu'ils sont stérilisés, cuits ou traités thermiquement (OMS, 2019).

6. Etude épidémiologique

La surveillance épidémiologique des infections à MERS-CoV est réalisée par les autorités sanitaires nationales de chaque pays est centralisée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS). La Figure 13 représente la distribution de la maladie MESR dans le monde.

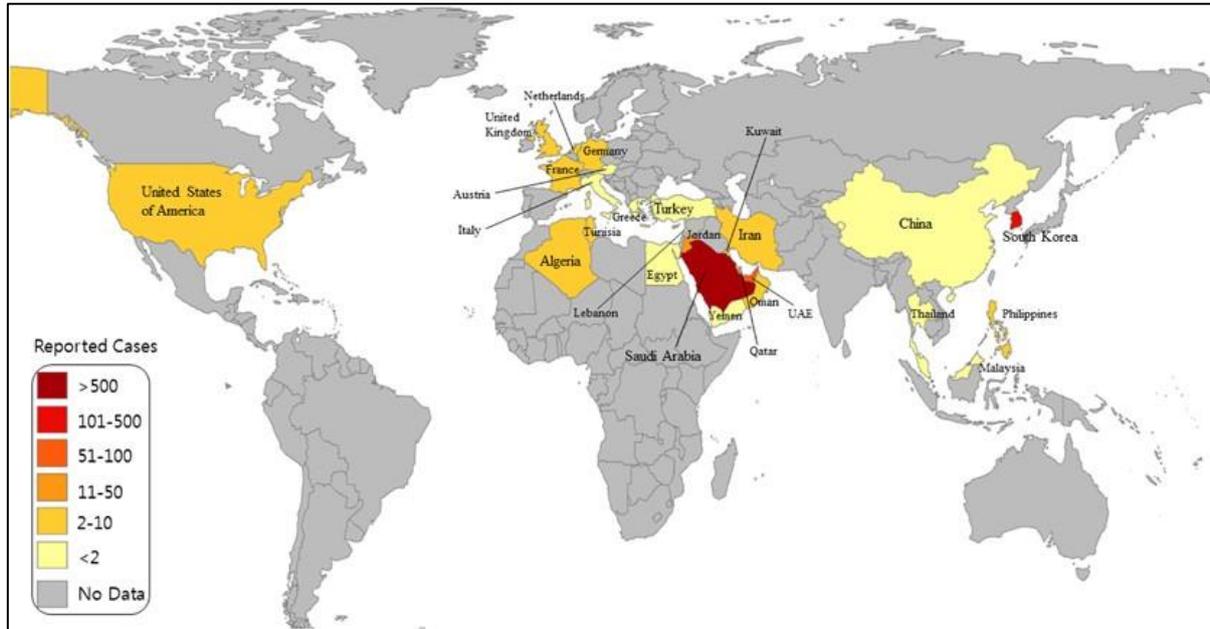


Figure 13: Distribution de MESR dans le monde (Prasannavenkatesh Durai, 2015).

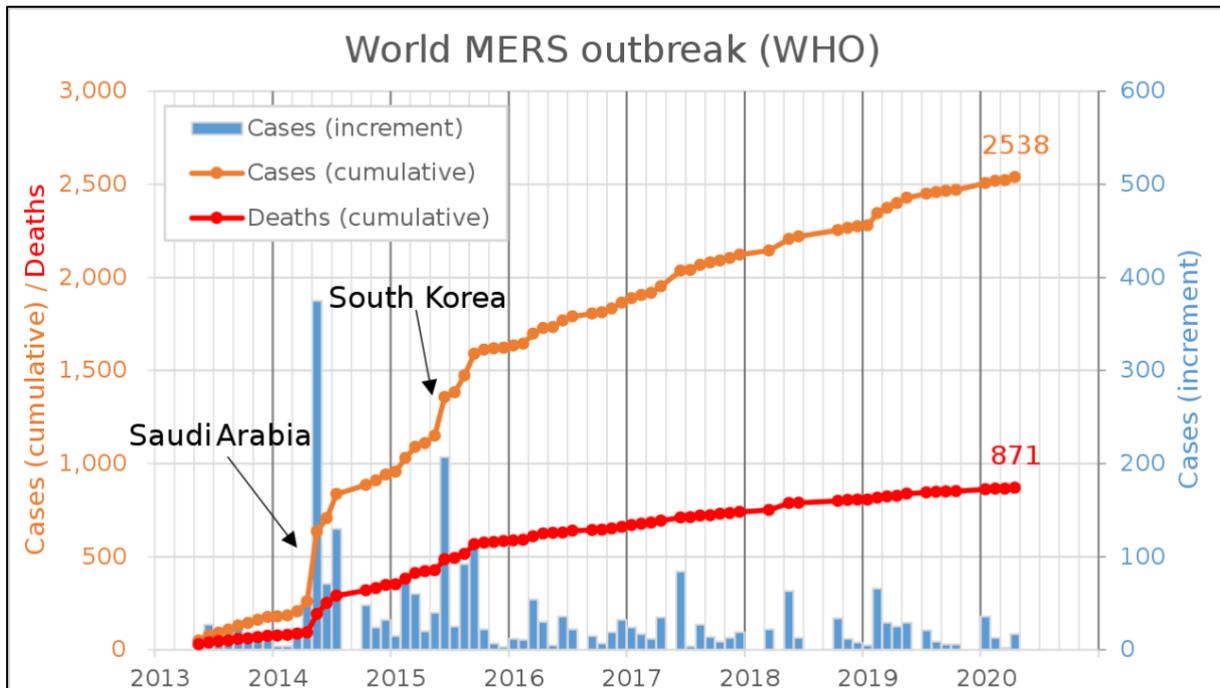


Figure 14: Nombre des cas et des décès dans le monde (Wikipédia, 2020).

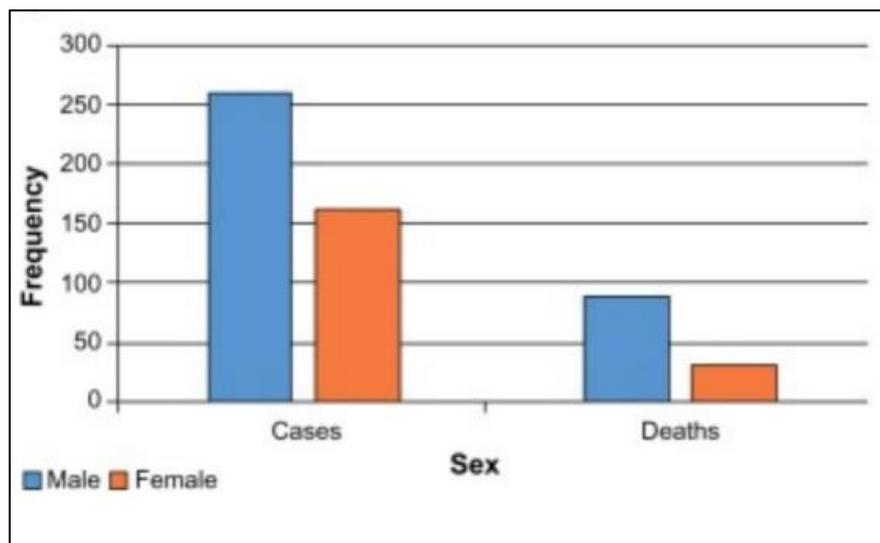


Figure 15: Cas et décès du MERS par sexe (Alghamdi et al., 2014).

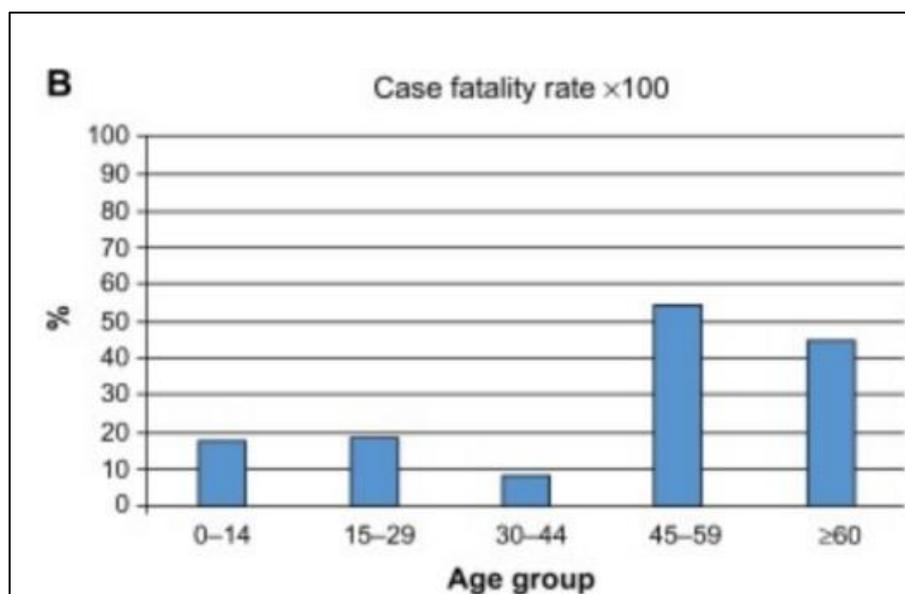


Figure 16: Cas et décès du MERS par âge (Alghamdi et al., 2014).

Pour la période allant de 2012 au 5 juin 2015, l'OMS déclaré 1 185 cas confirmé au total ont été analysés au laboratoire, dont 443 décès. Parmi les cas d'infection humaine par le MERS-CoV, 7 sur 10 sont des hommes (Figure 15) en raison que les hommes travaillent dans des fermes d'élevage des dromadaires et sont en contact directe avec eux au contrairement des femmes qui portent le voile qui peut avoir un rôle dans la diminution du taux d'infection car il protège la bouche et le nez de la transmission des virus. Concernant l'âge, 49 ans est l'âge moyen (de 9 mois à 99 ans) (Figure 16). La plupart des cas humains d'infection par le MERS-CoV ont été attribués à l'infection d'une personne à une autre. Le virus ne se propage pas

facilement d'une personne à une autre à moins qu'il n'y ait un contact étroit, comme lors du traitement d'un patient sans protection appropriée. Certaines études scientifiques suggèrent que les chameaux sont un réservoir important pour le MERS-CoV et source animale d'infection chez l'homme. Cependant, le rôle spécifique des chameaux dans la transmission du virus, ainsi que la ou les voies de transmission exactes sont inconnues. À ce jour, 25 pays des 5 continents ont signalé des cas, la majorité d'entre eux (> 85%) ont été enregistrés en Arabie saoudite.

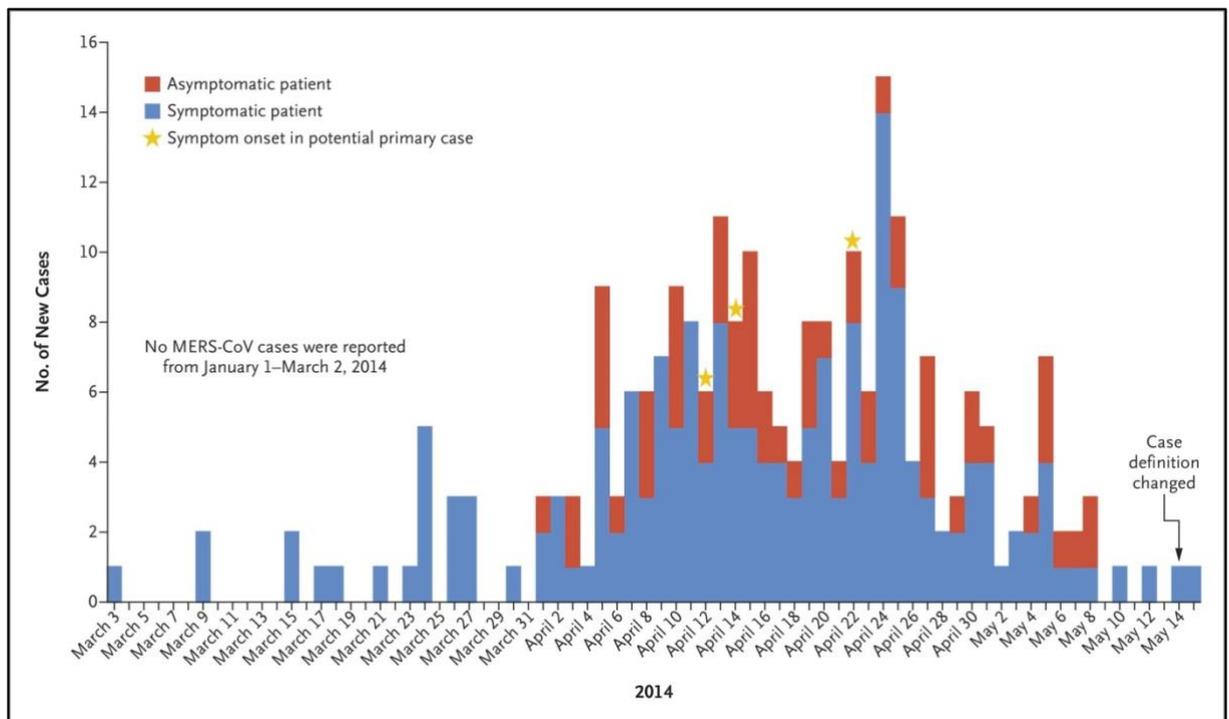


Figure 17: Nombre de cas de MERS en Arabie Saoudite en 2014 (Oboho et al., 2015).

Entre avril et mai 2014 une augmentation significative du nombre de cas d'infection par le coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV) s'est produite en Arabie Saoudite (Figure 17), les raisons de cette augmentation peuvent être des frictions avec des personnes étaient potentiellement exposés à d'autre patients infectés par le MERS-CoV, principalement dans les établissements de santé.

Du 1 janvier au 5 juin 2015, 239 nouveaux cas au total et 86 des décès ont été signalés dans 10 pays : Allemagne, Chine, Iran, Jordanie, Oman, Philippines, Qatar, Corée du sud, Arabie saoudite et Émirats arabes unis.

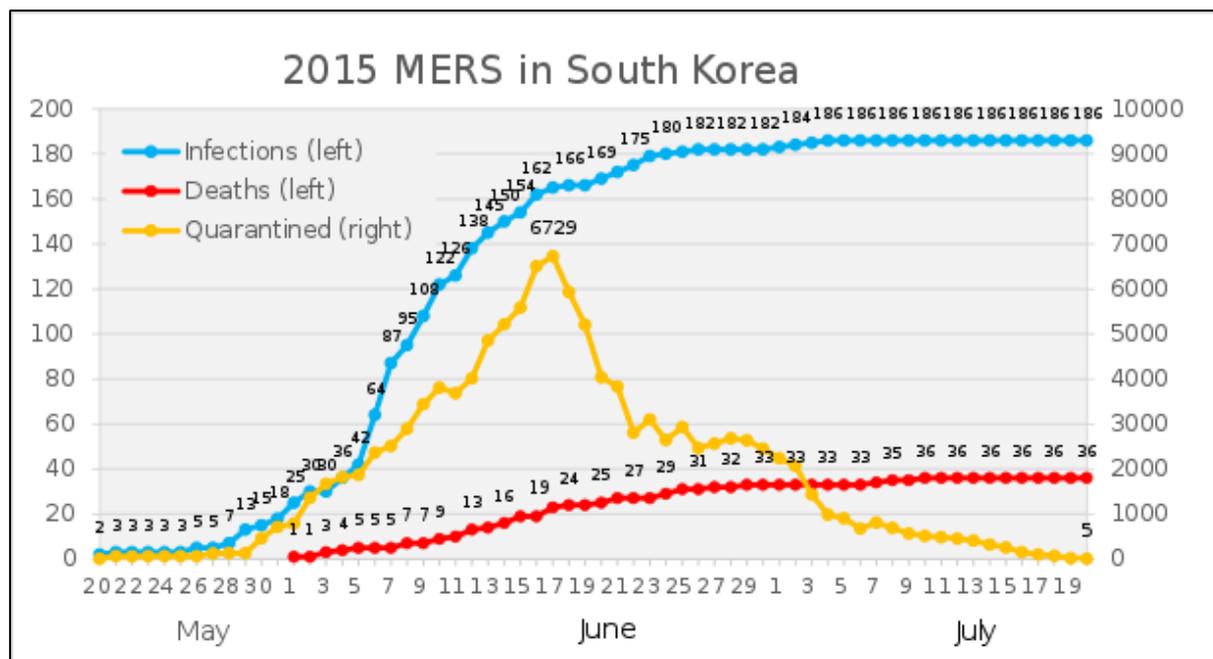


Figure 18: Nombre des cas et des décès de MERS en Corée du sud en 2014 (Wikipédia, 2020).

Le 3 juin 2015, l'OMS a mis à jour l'évaluation des risques de cet événement à la suite de l'épidémie en Corée du sud (Figure 18) qui a commencé avec une personne qui a voyagé au Moyen-Orient (Arabie saoudite, Qatar, Émirats arabes unis et Bahreïn). Il s'agit de la plus grande épidémie de MERS-CoV en dehors du Moyen-Orient. Jusqu'à présent, il y a eu 36 cas confirmés d'infection par le MERS-CoV et trois décès liés à cette éclosion (taux de létalité 8%). Plus de 1 500 contacts sont surveillé. Parmi les cas confirmés Figurent les agents de santé qui A assisté au cas confirmé, à d'autres patients qui étaient traités dans les mêmes établissements de santé que le cas index, aux membres de la famille et aux contacts étroits des cas. Transmission tertiaire des cas se sont produits.

Jusqu'au 31 janvier 2020, le nombre total de cas confirmés d'infection par le MERS-CoV et notifiés à l'OMS dans le monde s'établit à 2 538, dont 871 décès associés (Figure 14). Le nombre total de cas dans le monde correspond au nombre total de cas confirmés au laboratoire et notifiés à l'OMS au titre du Point focal national du Règlement sanitaire international (RSI) à ce jour. Le nombre total de décès inclut les décès dont l'OMS a eu connaissance à ce jour grâce au suivi avec les États Membres concernés.

7. Population à risque particulier

Les personnes ayant déjà un terrain pathologique comme le diabète, l'hypertension, la cardiopathie chronique, l'insuffisance rénale chronique le cancer et les maladies pulmonaires

chroniques... etc. Ces personnes présentent un risque plus élevé que les personnes en bonne santé car la gravité de la maladie a été liée à l'état de santé des patients. (OMS, 2017)

De plus, d'autres personnes pouvant être exposées à un risque accru de MERS telle que (OMS, 2017):

- les personnes exposées aux chameaux
- les voyageurs récents de la péninsule arabique
- les contacts étroits d'un voyageur malade de la péninsule arabique
- les contacts étroits d'un cas confirmé de MERS
- le personnel de santé n'utilisant pas les précautions de contrôle des infections recommandées
- les personnes âgées
- les personnes immunodéprimées.

1. Définition

Dans de rares cas, les coronavirus infectant les animaux peuvent aussi infecter les personnes et causer des maladies graves comme le SRAS-CoV, en 2003, et le MERS-COV, depuis 2012 ; et actuellement le SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) (Wick, 2020).

En décembre 2019, l'Organisation mondiale de la Santé a été alertée de plusieurs cas de pneumonie à Wuhan, en Chine. Le virus responsable de la maladie ne correspondait à aucun autre virus connu. Le 7 janvier 2020, la Chine a confirmé avoir détecté un nouveau virus de la famille des coronavirus et la appelé 2019-nCoV. Par la suite, la tâche d'experts du comité international sur la taxonomie des virus (ICTV) l'appela le virus SARS-CoV-2 car il est très similaire à celui qui a provoqué l'épidémie de SRAS (SARS-CoV) (Casella *et al.*, 2020).

Peu de temps après son apparition, le virus responsable de cette nouvelle maladie nommée la COVID-19 pour « CoronaVirus Disease 2019 » s'est propagé rapidement à travers le monde en affectant la santé humaine et causant d'énormes pertes économiques à la société (Jingwei *et al.*, 2020).

2. Classification

Dans une déclaration du groupe d'étude sur les coronavirus (CSG) du comité international sur la taxonomie des virus, et sur la base de la phylogénie et des pratiques établies de la famille des Coronaviridae. Ce virus est officiellement reconnu comme un clade du prototype phylotype des coronavirus responsable du syndrome respiratoire aigu sévère chez l'homme et les chauves-souris (SARS-CoV) et le désigne comme SARS-CoV-2 (Gorbalenya *et al.*, 2020). Il appartient à la lignée B de sous-genre *Sarbecovirus* du genre *Betacoronavirus* (COVID-19 curriculum, 2020) (Figure19).

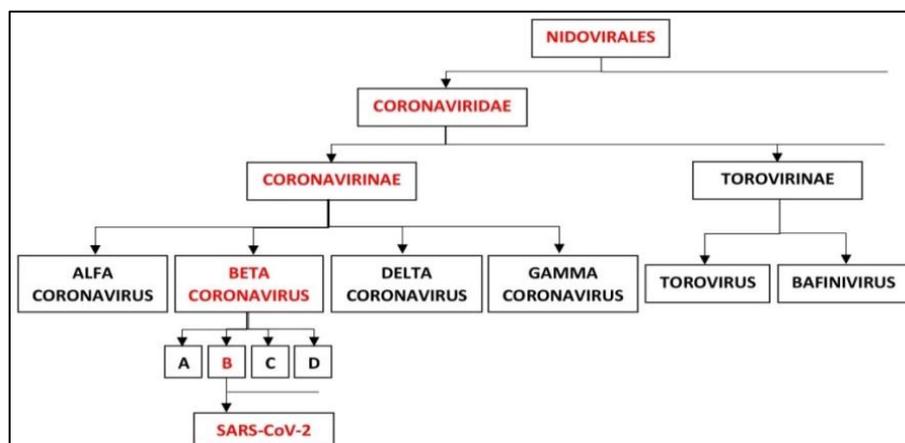


Figure 19: Classification et taxonomie de covid 19 (airtècnics, 2020).

3. Historique

Fin décembre 2019, des cas de virus de type pneumonie ont été signalés pour la première fois à Wuhan, une ville de la province chinoise du Hubei (Haladi, 2020). Un certain nombre de cas initiaux avaient été liés au marché des fruits de mer de Huanan, le plus grand marché de gros d'animaux vivants et de fruits de mer du district de Jiangshan, Wuhan (Haladi, 2020). Le virus s'est propagé rapidement, le nombre de personnes infectées étant passé de quatre à des dizaines. Les médecins ont traité les cas comme infection virale qui ne répandait pas au traitement habituel. La véritable ampleur de l'épidémie était bien plus importante qu'on le pensait ; s'étendant à près de 1000 personnes. Les autorités de santé publique en Chine ont lancé un effort de confinement. Cependant, à ce moment, les voyageurs avaient déjà transporté le virus dans de nombreux pays. Il a touché presque tous les continents, à l'exception de l'Antarctique, ce qui a amené l'organisation mondiale de la santé (OMS) à le déclarer comme la première pandémie mondiale en un siècle (Tinku et Ashkan, 2020).

Le 11 février 2020, conformément aux meilleures pratiques de l'OMS directement puisque vous avez donné l'abréviation au début pour la dénomination des nouvelles maladies infectieuses humaines, qui ont été élaborées en consultation et en collaboration avec l'organisation mondiale de la santé animale (OIE) et l'organisation des nations unies pour l'alimentation et l'agriculture aux nations unies (FAO), ce virus est nommé COVID-19, abréviation de "Corona Virus Disease 2019" (OMS, 2020).

4. Origine

La grande majorité des chercheurs s'accordent ainsi à dire que le nouveau coronavirus SARS-CoV-2 est sans doute né chez la chauve-souris, mais les scientifiques pensent qu'il est passé par une autre espèce, avant de se transmettre à l'homme. Les travaux des chercheurs de l'institut de virologie de Wuhan ont démontré que la séquence du génome du nouveau coronavirus est à 80 % similaire à celle du SRAS, l'origine de l'épidémie de 2002-2003, et 96 % à celle d'un coronavirus de chauve-souris. C'est ainsi que des équipes chinoises ont retrouvé trois génomes de virus de chauves-souris proches de celui du SARS-CoV-2 humain. Proches, mais pas identiques (Schlegel, 2020). Ils ont également découvert chez l'un des individus un coronavirus dont le génome a été complètement séquencé et qui est très proche (96 %) au virus découvert chez une chauve-souris de l'espèce « *Rhinolophus affinis* » (Schlegel, 2020).

Malgré cette grande similarité et jusqu'à présent, aucun virus détecté chez les chauves-souris, appartenant à la lignée du SARS-CoV-2, n'est capable d'infecter une cellule humaine.

Au contraire les chercheurs ont retrouvé deux lignées de coronavirus du pangolin, moins proches du SARS-CoV-2 que les coronavirus de chauve-souris, mais dont le RPD (domaine de liaison au récepteur) reconnaît l'enzyme humaine ACE2. Autrement dit, les deux coronavirus du pangolin peuvent pénétrer dans des cellules humaines. Pour infecter une cellule, il faut que le virus ait une protéine de surface au niveau de son enveloppe qu'on appelle la protéine "Spike". Cette protéine doit présenter une séquence en acides aminés capable d'être reconnue par des récepteurs cellulaires humains ACE2 qui permet au virus d'infecter l'organisme. Pour que le spécialiste de l'évolution des chauves-souris vienne confirmer la validité de ces informations, comme il l'a déclaré: "Mais pour l'instant ces séquences – même si le génome est identique à 96% au SARS-CoV-2 – ces séquences - et notamment la séquence en acides aminés qui se trouve au niveau du domaine de liaison au récepteur - ne permettent pas l'entrée dans la cellule humaine. On est sûrs de cela pour les virus découverts chez les chauves-souris. Chez les pangolins, on a identifié deux lignées virales dont le domaine de liaison de la protéine "Spike" permet d'entrer dans les cellules humaines. Le génome de ces virus contient une séquence particulière identique à 97,3% à celle de l'homme" (Schlegel, 2020).

Pour plus de précision Jean-François Julien déclare « On prend souvent cette analogie de la clé et de la serrure, pour expliquer la façon dont un virus infecte une cellule. Il faut que le virus fasse fonctionner une serrure sur la paroi cellulaire la serrure en l'occurrence, c'est le récepteur humain (une enzyme nommée ACE2) et la clé, c'est la protéine 'Spike' qui se trouve à la surface du SARS-CoV-2. En plus, sur cette clé, se trouve un petit 'domaine' qu'on nomme le 'domaine de liaison au récepteur (le RBD), et il est super important pour reconnaître l'enzyme ACE2." Ensuite, pour le dire d'une façon très simplifiée, une fois qu'un virus a reconnu le récepteur, il est susceptible de se fixer à la cellule et de se fondre dans sa membrane pour y pénétrer avant de s'y multiplier (Schlegel, 2020).

Ainsi, et grâce à ces déclarations ; le virus peut être transmis de la chauve-souris à l'homme via le pangolin, où il peut acquérir la propriété d'entrer dans la cellule humaine. Mais actuellement on ne sait pas comment le virus se transmet de la chauve-souris au pangolin. Les avis des chercheurs sont divergents. L'hypothèse d'une contamination "naturelle" repose sur l'idée que les pangolins sont susceptibles de croiser des chauves-souris, même s'ils ne partagent pas le même habitat. " *Le récit que le professeur Didier Sicard a développé me paraît plausible*", assure Jean-François Julien. Son collègue du Muséum d'histoire naturelle, Alexandre Hassanin : "*Imaginons qu'un pangolin dans sa petite forêt*

trouve une carcasse de chauves-souris dans une grotte, soit attiré par des fourmis qui mangent cette carcasse, il sort sa grande langue gluante, il récupère pas mal de fourmis et aussi – malheureusement un virus de type SARS-CoV-2. Il contracte donc la maladie et développe les symptômes", mais selon ce scénario, imaginé par Alexandre Hassanin, l'épidémie ne se propage pas, puisque le pangolin est un animal solitaire, car hors saison de reproduction il vit tout seul, il ne va pas rencontrer d'autres pangolins et il va mourir tout seul dans sa forêt. Aussi les études chinoises ont en effet montré que les pangolins sont très sensibles à ce virus proche du SARS-CoV-2. Les pangolins saisis par les douanes étaient très malades. Les chercheurs ont fait dans l'une des études une analyse des poumons, qui montre qu'ils ont souffert d'une pneumonie sévère. Le virus s'amplifie si bien dans leur organisme qu'il est susceptible de les tuer. Donc le fait que les pangolins, très malades, ne sont pas de bons candidats pour récupérer le virus de façon naturelle et le propager en suite (Schlegel, 2020).

La deuxième hypothèse repose sur une intervention humaine, la contamination aurait un lien avec leur captivité. Si les pangolins malades sont braconnés et transportés rapidement vers des marchés, ils sont susceptibles d'infecter des congénères. *"Tout dépend alors des délais",* insiste Alexandre Hassanin, *"si l'animal est mis dans une cage, qu'on trimballe jusqu'en Chine et qu'on la place à côté d'autres cages de pangolins, ou même de chauves-souris qui seraient porteuses, on offre toutes les conditions qui permettent d'amplifier le virus."* et de le transmettre à l'homme (Schlegel, 2020).

Il y a aussi quelques hypothèses qui disent que l'origine du virus n'est pas naturelle ; parmi elles récemment, la théorie d'une création par accident en laboratoire. Il est peu probable que le SRAS-CoV-2 ait émergé par manipulation en laboratoire d'un coronavirus apparenté au SARS-CoV. Des chercheurs montrent clairement que le SRAS-CoV-2 n'est pas une construction de laboratoire ou un virus délibérément manipulé (Andersen *et al.*, 2020). Cependant, la séquence basse homologie entre les séquences Bat-CoV d'autres séquences de coronavirus suggèrent au moins que ce nouveau virus n'est pas un recombinant récent à partir de coronavirus existants (Poon *et al.*, 2005).

Autrement dit, le SRAS-CoV-2, au fil du temps, a muté naturellement chez les animaux jusqu'à ce qu'il atteigne des structures capables d'infecter les humains (Sellin, 2020).

5. Pathologie

5. 1 Transmission

5. 1. 1 Transmission animale-homme

Les scientifiques ont découvert que le SARS-CoV-2 a été transmis de l'animal à l'homme à partir des animaux sauvages qui sont vendus dans le marché aux fruits de mer à Wuhan, où il est considéré comme la seule transmission entre les humaines et les animaux. À l'heure actuelle, on n'en sait que très peu sur les liens entre les animaux et la COVID-19, plus particulièrement si un animal peut propager le virus, et selon les données recueillies, ces renseignements peuvent changer. Selon l'Organisation mondiale de la santé animale, il n'existe aucun rapport indiquant la transmission de la COVID-19 chez les humains depuis des animaux de compagnie (Gouvernement du Canada, 2020).

5. 1. 2 Transmission interhumaine

Étant donné que les premiers cas de la maladie COVID-19 étaient liés à une exposition directe au marché de gros de Huanan Seafood à Wuhan, la transmission de l'animal à l'homme était présumée être le principal mécanisme. Néanmoins, les cas ultérieurs n'étaient pas associés à ce mécanisme d'exposition. Par conséquent, il a été conclu que le virus se transmet d'homme à homme et que les personnes symptomatiques sont la source la plus fréquente de propagation du COVID-19. Comme pour les autres pathogènes respiratoires, dont la grippe et les rhinovirus, le SARS et le MERS la transmission se produirait par le biais de gouttelettes respiratoires (particules supérieures à 5-10 µm de diamètre) provenant de la toux et des éternuements (Casella *et al.*, 2020).

Le SARS-CoV-2 est donc libéré dans les sécrétions respiratoires lorsqu'une personne infectée tousse, éternue ou parle. Ces gouttelettes peuvent infecter d'autres personnes si elles entrent en contact direct avec les muqueuses. Les gouttelettes ne parcourent généralement pas plus de deux mètres et ne s'attardent pas dans les airs. Cependant, compte tenu de l'incertitude actuelle concernant les mécanismes de transmission, des précautions aéroportées sont recommandées de manière systématique dans certains pays et dans le cadre de procédures spécifiques à haut risque. On pense que les patients sont les plus contagieux lorsqu'ils sont symptomatiques. Une propagation peut être possible avant l'apparition des symptômes, mais cela ne semble pas être un phénomène courant (Tinku et Ashkan, 2020).

Les gens peuvent attraper COVID-19 par d'autres modes notamment en touchant une surface ou un objet sur lequel se trouve le virus. Le virus se propage (Tinku et Ashkan, 2020)

ensuite en se touchant la bouche, le nez ou éventuellement les yeux, mais ce n'est pas le principal moyen de propagation. Une étude a suggéré que le virus pourrait également être présent dans les fèces et pourrait contaminer des endroits comme les cuvettes de toilettes et les éviers de salle de bain. Mais les chercheurs ont noté que le mode de transmission nécessite davantage de recherches de recherches (Ong *et al.*, 2020).

Il est également possible que le virus soit transmis de la mère au fœtus car en février, un nouveau-né chinois a été diagnostiqué avec le nouveau coronavirus seulement 30 heures après la naissance. La mère du bébé a été testée positive avant l'accouchement. On ne sait pas comment la maladie a été transmise dans l'utérus ou après la naissance. Récemment, à Londres, un autre nouveau-né a été testé positif pour le coronavirus (Tinku et Ashkan, 2020).

Aussi, selon certains rapports, il est possible que le nCoV 2019 soit transmis par une personne ne présentant aucun symptôme, appelé personne asymptomatique. Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS), cela est possible avec d'autres coronavirus comme le MERS (Haladi, 2020). Jusqu'à présent, il y avait un débat si une transmission asymptomatique du coronavirus était possible. Même si des personnes asymptomatiques peuvent propager le virus.

5. 2 Morphologie

Comme le MERS-CoV, Le COVID-19 est une particule enveloppée sphérique ou pléomorphe contenant de l'ARN simple brin (sens positif) associé à une nucléoprotéine dans une capsidie constituée d'une protéine de matrice. L'enveloppe porte des projections de glycoprotéine (Mousavizadeh et Genotype, 2020). La structure virale du SRAS-CoV-2 est illustrée sur la Figure 20.

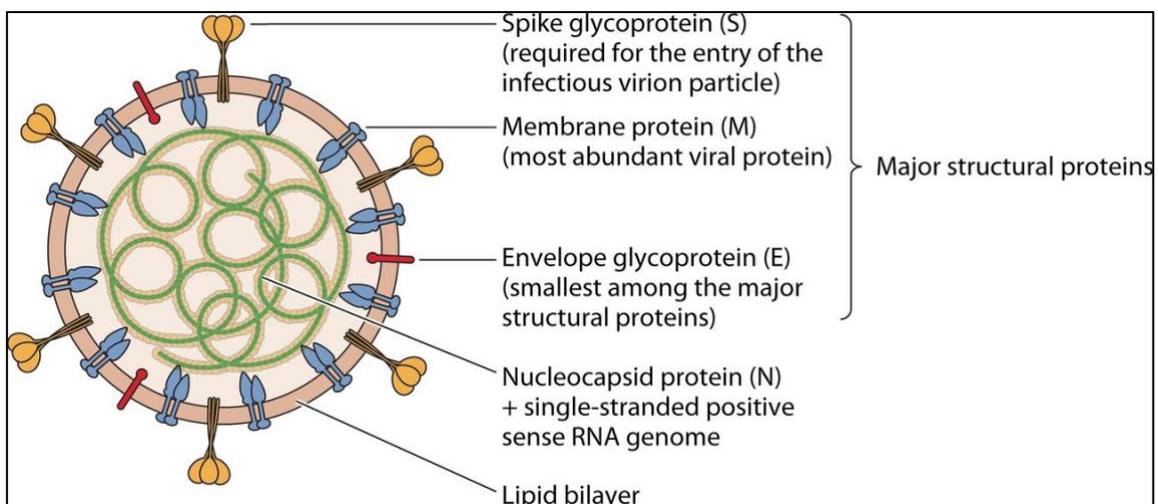


Figure 20: La structure virale du SARS-CoV-2 (Kin et Vabret, 2016).

Un laboratoire américain a réalisé des clichés du nouveau coronavirus, Sras-CoV-2, à l'origine de l'épidémie de Covid-19. Les micrographies électroniques de particules de 2019-nCoV colorées négativement étaient généralement sphériques avec un certain pléomorphisme. Le diamètre vari de 60 à 140 nm. Les particules virales avaient des pointes tout à fait distinctes, d'environ 9 à 12 nm, et donnaient aux virions l'apparence d'une couronne solaire. Dans les coupes épithéliales ultrafines des voies aériennes humaines des particules virales libres extracellulaires et des corps d'inclusion remplis de particules virales dans des vésicules liées à la membrane dans le cytoplasme ont été trouvés. Cette morphologie observée est cohérente avec la famille des Coronaviridae (Na Zhu *et al.*, 2020).

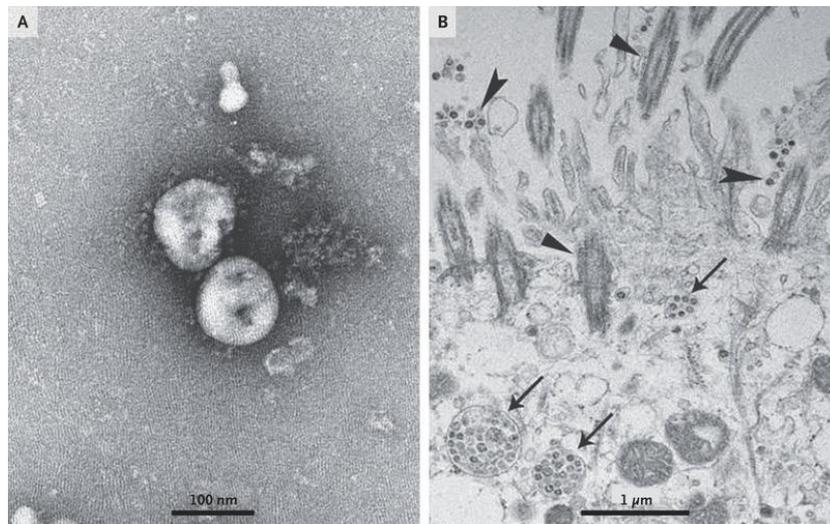


Figure 21 : Visualisation du 2019-nCoV avec microscopie électronique. A. Des particules libres du virus 2019-nCoV photographiées en microscopie électronique en coloration négative. B. Les particules virales dans les cellules de l'épithélium respiratoire des patients infectés sont désignées par des flèches (Kern, 2020).

Le SRAS-CoV-2 possède la structure typique du coronavirus avec une protéine spike S et a également d'autres polyprotéines, des nucléoprotéines et des protéines membranaires, telles que l'ARN polymérase, la protéase de type 3-chymotrypsine, la protéase de type papaïne, l'hélicase et les protéines accessoires (Shereen *et al.*, 2020).

Les glycoprotéines de pointe sont composées de deux sous-unités (S1 et S2). Les homotrimères des protéines S composent les pointes de la surface virale, assurant le lien avec les récepteurs de l'hôte. Il convient de noter que la sous-unité S2 contenant un peptide de fusion, un domaine transmembranaire et un domaine cytoplasmique est hautement conservée. Ainsi, il pourrait être une cible pour des composés antiviraux (anti-S2) ou des vaccins (Cascella *et al.*, 2020).

Comme mentionné dans le chapitre un, la protéine du coronavirus E est la plus petite des protéines structurales (Schoeman et Fielding, 2019). Elle joue un rôle multifonctionnel dans la pathogenèse, l'assemblage et la libération du virus (Castaño-Rodriguez *et al.*, 2018). C'est un petit polypeptide membranaire intégral qui agit comme une viroporine (canal ionique). L'inactivation ou l'absence de cette protéine est liée à la virulence altérée des coronavirus due à des changements de morphologie et de tropisme. La protéine SARS-CoV-2 E révèle une constitution d'acides aminés similaire sans aucune substitution à celle des autres coronavirus (Dhama *et al.*, 2020).

La protéine M est la protéine virale la plus abondante dans le virion, donnant une forme définie à l'enveloppe virale (Neuman *et al.*, 2011). Il se lie à la nucléocapside et agit comme un organisateur central de l'assemblage du coronavirus. Il est à noter que la protéine M du SARS-CoV-2 n'a pas de substitution d'acide aminé par rapport à celle du SARS-CoV (Dhama *et al.*, 2020).

La protéine N du coronavirus est polyvalente. Parmi plusieurs fonctions, elle joue un rôle dans la formation de complexes avec le génome viral, facilite l'interaction de la protéine M nécessaire lors de l'assemblage du virion et améliore l'efficacité de la transcription du virus (Chang *et al.*, 2006), la protéine N du SARS-CoV-2 possède cinq mutations d'acides aminés, dont deux sont dans la région intrinsèquement dispersée (IDR; positions 25 et 26), une dans le NTD (position 103), LKR (position 217) et CTD (position 334) (Wu *et al.*, 2020).

Outre les protéines structurales importantes, le génome du SRAS-CoV-2 contient 15 nsps nsP, nsP1 à nsP10 et nsP12 à nsP16, et 8 protéines accessoires (3a, 3b, p6, 7a, 7b, 8b, 9b et ORF14) (Wu *et al.*, 2020). Toutes ces protéines jouent un rôle spécifique dans la réplication virale (Chen *et al.*, 2020). Contrairement aux protéines accessoires du SARS-CoV, le SARS-CoV-2 ne contient pas de protéine 8a, possède une protéine 8b plus longue et une plus courte 3b (Wu *et al.*, 2020). Les protéines non structurales du sars-cov-2 jouent plusieurs rôles :

La protéine non structurale nsP1 : cette protéine ralentit la production de ses propres protéines par la cellule infectée ce qui force la cellule à fabriquer plus de protéines virales et l'empêche d'assembler des protéines antivirales qui pourraient arrêter le virus (Jonathan, 2020).

La protéine non structurale nsP2 : Les scientifiques ne sont pas sûrs de ce que fait nsP2 (Jonathan, 2020), elle peut jouer un rôle dans la modulation de la voie de signalisation de la survie des cellules hôtes (UniProt, 2020).

La protéine non structurale nsP3 : c'est une grande protéine qui a deux fonctions importantes. L'une consiste à éliminer d'autres protéines virales afin qu'elles puissent faire leurs propres tâches. Elle modifie également de nombreuses protéines de la cellule infectée (Jonathan, 2020). Aussi elle est responsable des clivages situés à l'extrémité N-terminale de la polyprotéine réplicase. De plus elle participe avec nsP4 à l'assemblage de vésicules cytoplasmiques à double membrane induites par le virus nécessaires à la réplication virale (UniProt, 2020).

La protéine non structurale nsP5 : cette protéine fait la plupart des coupures qui libèrent d'autres protéines nsP pour effectuer leurs propres tâches (Jonathan, 2020).

La protéine non structurale nsP6 : elle fonctionne avec nsP3 et nsP4 pour créer des bulles d'usine de virus (Jonathan, 2020).

Les protéines non structurales nsP7 et nsP8 : ces deux protéines aident nsP12 à faire de nouvelles copies du génome ARN, qui peuvent se retrouver dans de nouveaux virus (Jonathan, 2020).

La protéine non structurale nsP9 : en ce qui concerne cette protéine ; certaines recherches indiquent qu'elle peut participer à la réplication virale en agissant comme une protéine de liaison à l'ARNsb (UniProt, 2020). D'autres recherches indiquent que cette protéine s'infiltré dans de minuscules canaux dans le noyau de la cellule infectée, qui contient notre propre génome. Elle peut être capable d'influencer le mouvement des molécules à l'intérieur et hors du noyau mais dans quel but, personne ne le sait (UniProt, 2020).

Les cellules humaines ont des protéines antivirales. L'nsP10 avec nsP16 participent à camoufler les gènes du virus afin qu'ils ne soient pas attaqués (Jonathan, 2020).

La protéine non structurale nsP12 code pour le domaine ARN polymérase (RdRP) dépendant de l'ARN (Vellingiri *et al.*, 2020).

La protéine non structurale nsP13 : Les scientifiques soupçonnent que nsP13 se déroule afin que d'autres protéines puissent lire sa séquence et en faire de nouvelles copies (Jonathan, 2020).

Récemment, il a été découvert que la protéine nsP15 joue non seulement un rôle vital dans la réplication (Vellingiri *et al.*, 2020), mais attaque également le système immunitaire de l'hôte lors de la réplication virale aussi la structure du monomère SARS-CoV-2 nsP15 est très similaire à celle des autres nsP15 des coronavirus (Kim *et al.*, 2020).

La protéine non structurale nsP14 code pour l'exoribonucléase (ExoN) qui aide à la conformité de réplication et enfin nsP16 code l'activité 2'-ométyltransférase (Vellingiri *et al.*, 2020).

5. 3 Structure génomique

Le SRAS-CoV-2 est un β -coronavirus, qui enveloppe un ARN positif non segmenté. La taille de ce génome est de 29,9 kb (Wu F *et al.*, 2020)., avec une coiffe en 5' et une queue polyA en 3'. À titre de comparaison les génomes à ARN positif du SRAS-CoV et du MERS-CoV ont des tailles de 27,9 kb et 30,1 kb (Wit E *et al.*, 2020), respectivement. Le génome des CoV contient de 6 à 11 cadres ouverts de lecture (open reading frame-ORF), dont les deux tiers de cet ARN viral sont principalement situés dans le premier ORF (ORF1a/b). Les gènes orf1a et orf1b du SARS-CoV-2 situés à l'extrémité 5'-terminale du génome codent respectivement pour les protéines pp1a et pp1b. Ensemble, ils comprennent 15 nsP, y compris nsP1 à nsP10 et nsP12 à nsP16. L'extrémité 3'-terminale de ce génome code pour quatre protéines structurales (S, E, M et N) et huit protéines accessoires (3a, 3b, p6, 7a, 7b, 8b, 9b et orf14) (Wu *et al.*, 2020) comme montré dans la Figure 22.

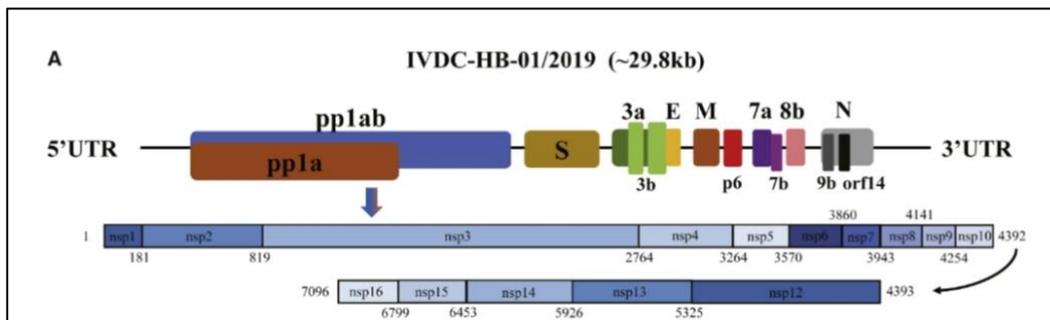


Figure 22: Composition du génome du 2019-nCoV (Allaerts, 2020).

La comparaison des génomes de trois coronavirus (SARS-CoV, MERS-CoV et SARS-CoV-2) a montré que le SRAS-CoV-2 présente une certaine similitude génomique et phylogénétique avec le SRAS-CoV. En particulier dans le gène de la glycoprotéine S et le domaine de liaison aux récepteurs (RBD), qui traduit sa capacité de transmission humaine directe. La plupart des protéines codées du SRAS-CoV-2 sont similaires au SRAS-CoV (Yang *et al.*, 2015). À l'extrémité 5', Pp1ab qui code les protéines non structurales est le premier ORF du génome totale. Il a une taille de 29844 pb (7096aa), 29751 pb (7073aa) et 30119 pb (7078) dans COVID-19, SARS-CoV; et MERS-CoV, respectivement. Même avec la comparaison de la protéine spike (S) à l'extrémité 3', parmi les coronavirus et spécifiquement ces trois bêta-coronavirus, la différence a été remarquée, 1273aa, 21493aa et

1270aa dans COVID-19, SARS-CoV et MERS-CoV, respectivement. Génétiquement, le COVID-19 était moins similaire au SRAS-CoV (environ 79%) et au MERS-CoV (environ 50%). La disposition de la protéine de nucléocapside (N), de la protéine d'enveloppe (E) et de la protéine de membrane (M) parmi les bêtacoronavirus est différente (Lu *et al.*, 2020), comme illustré sur la Figure 23.

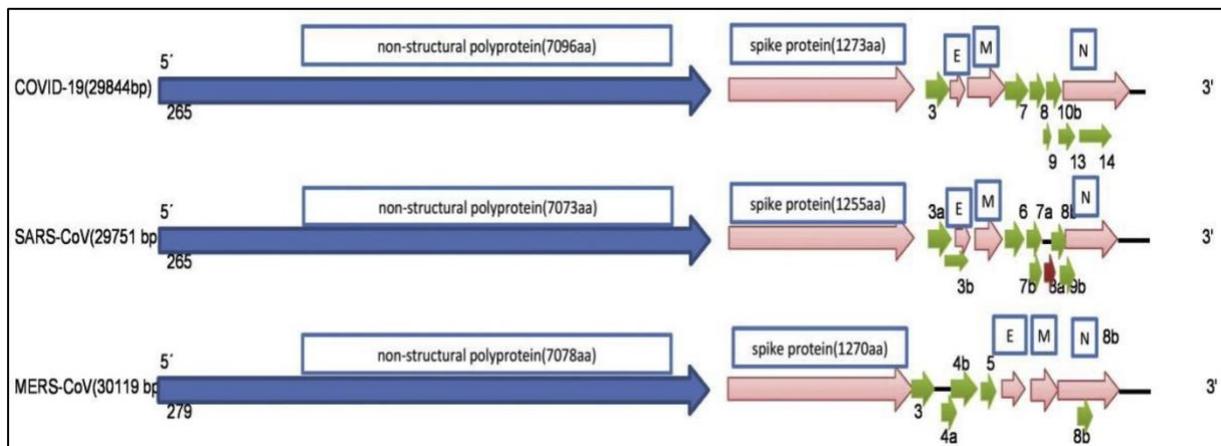


Figure 23: 5' UTR et 3' UTR et région codante de COVID-19, SARS-CoV et MERS-CoV (Mousavizadeh et Ghasemi, 2020).

Au niveau des acides aminés, le SRAS-CoV-2 est assez similaire à celui du SARS-CoV, mais il existe des différences notables. Par exemple, la protéine 8a est présente dans le SRAS-CoV et absente dans le SRAS-CoV-2 ; la protéine 8b contient 84 acides aminés dans le SRAS-CoV, mais plus longue dans le SRAS-CoV-2, avec 121 acides aminés ; la protéine 3b est de 154 acides aminés dans le SRAS-CoV, mais plus courte dans le SRAS-CoV-2, avec seulement 22 acides aminés (Wu *et al.*, 2020).

Compte tenu de la relation étroite entre le SRAS-CoV-2 et le SRAS-CoV ou les CoV de chauve-souris de type SRAS, un examen des substitutions d'acides aminés dans différentes protéines pourrait faire la lumière sur la façon dont le SRAS-CoV-2 diffère structurellement et fonctionnellement du SRAS-CoVs. Au total, il y a eu 380 substitutions d'acides aminés entre les séquences d'acides aminés du 2019-nCoV (HB01) et les séquences consensus correspondantes du SRAS et des virus de type SRAS. Aucune substitution d'acides aminés n'a eu lieu dans les protéines non structurales nsP7 et nsP13 de l'enveloppe, de la matrice ou les protéines accessoires p6 et 8b. 102 et 61 substitutions d'acides aminés sont localisées dans nsP3 et nsP2 respectivement. En outre, 27 substitutions d'acides aminés ont été trouvées dans la protéine spike (S) d'une longueur de 1273 acides aminés, y compris six substitutions dans la RBD au niveau de la région d'acides aminés 357-528 et six substitutions dans le sous-domaine

sous-jacent (SD) à la région d'acides aminés 569- 655. De plus, quatre substitutions (Q560L, S570A, F572T et S575A) dans le C-terminal du domaine S1 de la sous-unité de liaison au récepteur (Figure 24) sont situées dans deux peptides précédemment rapportés comme des antigènes du SRAS-CoV. (Guo *et al.* , 2004).

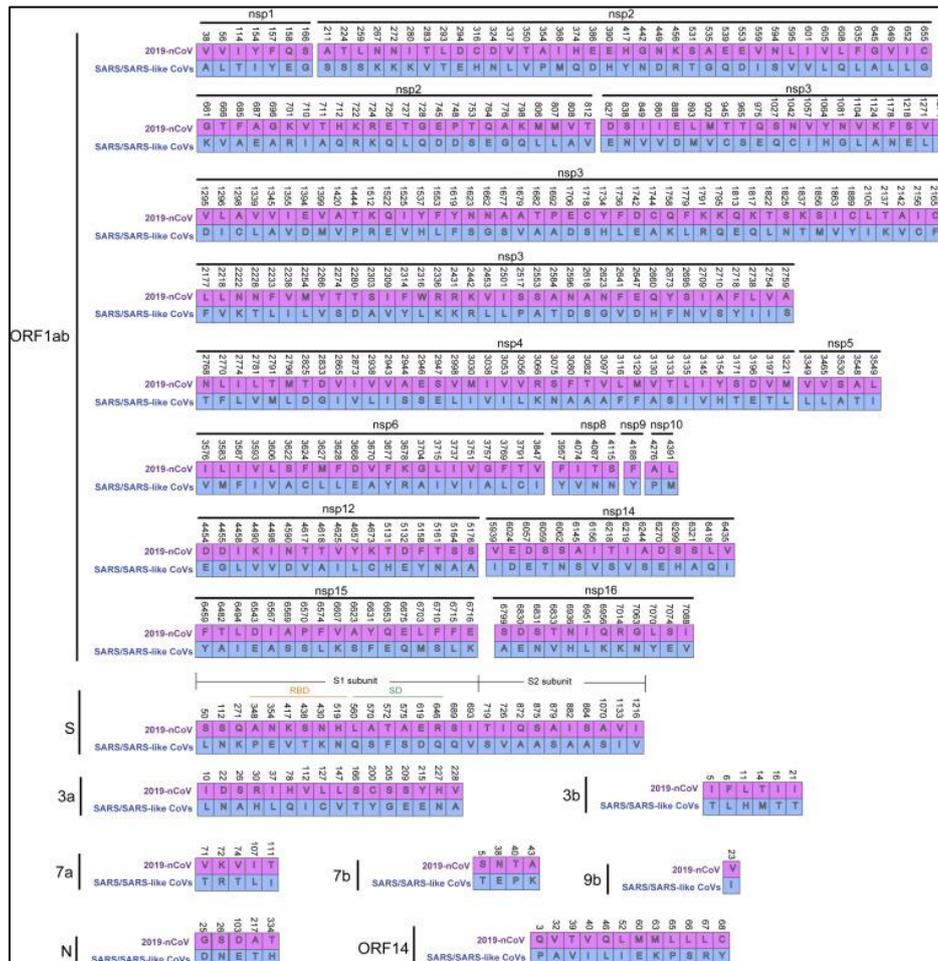


Figure 24: Substitution d'acides aminés du 2019-nCoV contre le SARS et les virus apparentés au SARS (Wu *et al.*, 2020).

Comparé au génome connu du SRAS-CoV et du MERS-CoV, le SRAS-CoV-2 est plus proche des CoV des chauves-souris. De plus, des analyses génomiques suggèrent que le SRAS-CoV-2 a probablement évolué à partir d'une souche trouvée chez les chauves-souris. La comparaison génomique entre la séquence du SARS-CoV-2 humain et les coronavirus animaux connus a révélé une forte similitude (96%) entre le SARS-CoV2 et la beta-CoV RaTG13 des chauves-souris *Rhinolophus affinis* (Wu *et al.*, 2020).

5. 4 Cycle d'infection

La recherche sur le SRAS-Cov2 et Covid-19 progresse avec les scientifiques du monde entier qui se mobilisent. Un corpus de connaissances se développe à grande vitesse, s'ajoutant à celui obtenu sur les coronavirus responsables des épidémies de SRAS (syndrome respiratoire aigu sévère) en 2003 et de MERS (syndrome respiratoire au Moyen-Orient) en 2012-2015(Industrie-technologies, 2020).

Les principales étapes de l'infection des cellules humaines et de la réplication du virus sont peu à peu dévoilées (Industrie-technologies, 2020) (Figure 25).

5. 4. 1 L'attachement

La protéine de coronavirus S a été signalée comme un déterminant significatif de l'entrée du virus dans les cellules hôtes. La glycoprotéine se lie à son récepteur cellulaire, ACE2 (l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2) pour le SARS-CoV-2, et DPP4 pour MERS-CoV (Li *et al.*, 2020).

L'activation de la protéine virale Spike par la furine et l'accrochage sur le récepteur ACE2 : Comme tous les virus, ils utilisent nos cellules comme hôtes pour se reproduire. Mais, le SARS-Cov2 doit subir une étape de « priming », sorte d'activation, pour devenir infectieux. Une protéase, un type d'enzyme de notre organisme, coupe la protéine Spike afin de la rendre fonctionnelle. Une fois la protéine Spike « primée » ou activée, elle va s'attacher à l'un des récepteurs présents à la surface de nos cellules, nommé ACE2 et impliqué, notamment, dans la régulation de la tension artérielle. Ce récepteur est présent sur les cellules de différents organes : le nez, les yeux, les poumons, le système digestif, le cœur et dans une moindre mesure dans les reins et le foie. Le SARS-Cov2 peut donc infecter tous ces organes, c'est pourquoi les patients atteints de COVID-19 présentent une grande diversité de symptômes (Industrie-technologies, 2020).

« On a trouvé une surexpression importante de ACE2 dans le nez, ce qui pourrait expliquer la haute contagiosité de ce virus », détaille Christophe Bécavin, chercheur à l'Institut de pharmacologie moléculaire et cellulaire CNRS. Lorsque nous respirons des particules virales, leurs protéines Spike trouvent ainsi rapidement dans notre nez des cellules auxquelles s'accrochent (Industrie-technologies, 2020).

5. 4. 2 La pénétration

« *Au-delà du rôle d'accrochage de virus à la cellule, la protéine Spike induit la fusion entre l'enveloppe virale et une membrane cellulaire* », précise Jean Dubuisson, chercheur CNRS au centre d'infection et d'immunité de Lille. Comme le SARS-Cov2 possède une enveloppe, il doit en effet la combiner avec la membrane plasmique de nos cellules pour y pénétrer. Cette étape, appelé endocytose, nécessite que la protéine Spike soit coupée à nouveau par une protéase appelée TMPRSS2 (protéase transmembranaire à sérine 2) (Industrie-technologies, 2020).

5. 4. 3 La réplication

Lorsque le virus pénètre dans la cellule, il libère son acide ribo-nucléique (ARN) génomique dans le cytoplasme. Celui-ci est traduit en polypeptides. Ces dernières une fois clivées par la protéase virale, permettent de générer les protéines non-structurales, qui forment le complexe de réplication/transcription (réplicase) (Gatignol, 2020). L'ARN polymérase du virus, l'une des 15 protéines présentes non-structurales dans le virus, synthétise alors l'ARN messager et des copies de l'ARN génomique qui seront utilisées pour former de nouvelles particules virales. Une fois que l'ARN messager du virus est synthétisé, il va profiter des mécanismes de nos cellules pour se reproduire. « *L'ARN messager du virus utilise la machinerie cellulaire pour faire synthétiser les polyprotéines virales qu'il code* », explique Etienne Decroly (Industrie-technologies, 2020).

5. 4. 4 L'assemblage et la maturation

Les glycoprotéines de l'enveloppe nouvellement formées sont insérées dans la membrane du réticulum endoplasmique ou de Golgi, et la nucléocapside est formée par la combinaison d'ARN génomique et de protéine de nucléocapside. Ensuite, les particules virales germent dans le compartiment intermédiaire réticulum endoplasmique-Golgi (ERGIC) (Li *et al.*, 2020).

5. 4. 5 Libération des virus

Les vésicules contenant les particules virales fusionnent ensuite avec la membrane plasmique pour libérer le virus par bourgeonnement (Li *et al.*, 2020).

5. 5 Incubation

La période d'incubation exacte n'est pas connue. Il est rapporté qu'une période d'incubation pour SARS-CoV2 se situe entre 2 et 14 jours avec une moyenne de 2 à 5 jours. Ce nombre peut varier considérablement entre les patients. Une étude a indiqué que la période

d'incubation semblait être plus courte chez les personnes de 70 ans ou plus de 6 à 19 jours (5 à 11 jours en moyenne) que chez celles de moins de 70 ans, soit de 10 à 41 jours (20 jours en moyenne) (Haladi, 2020).

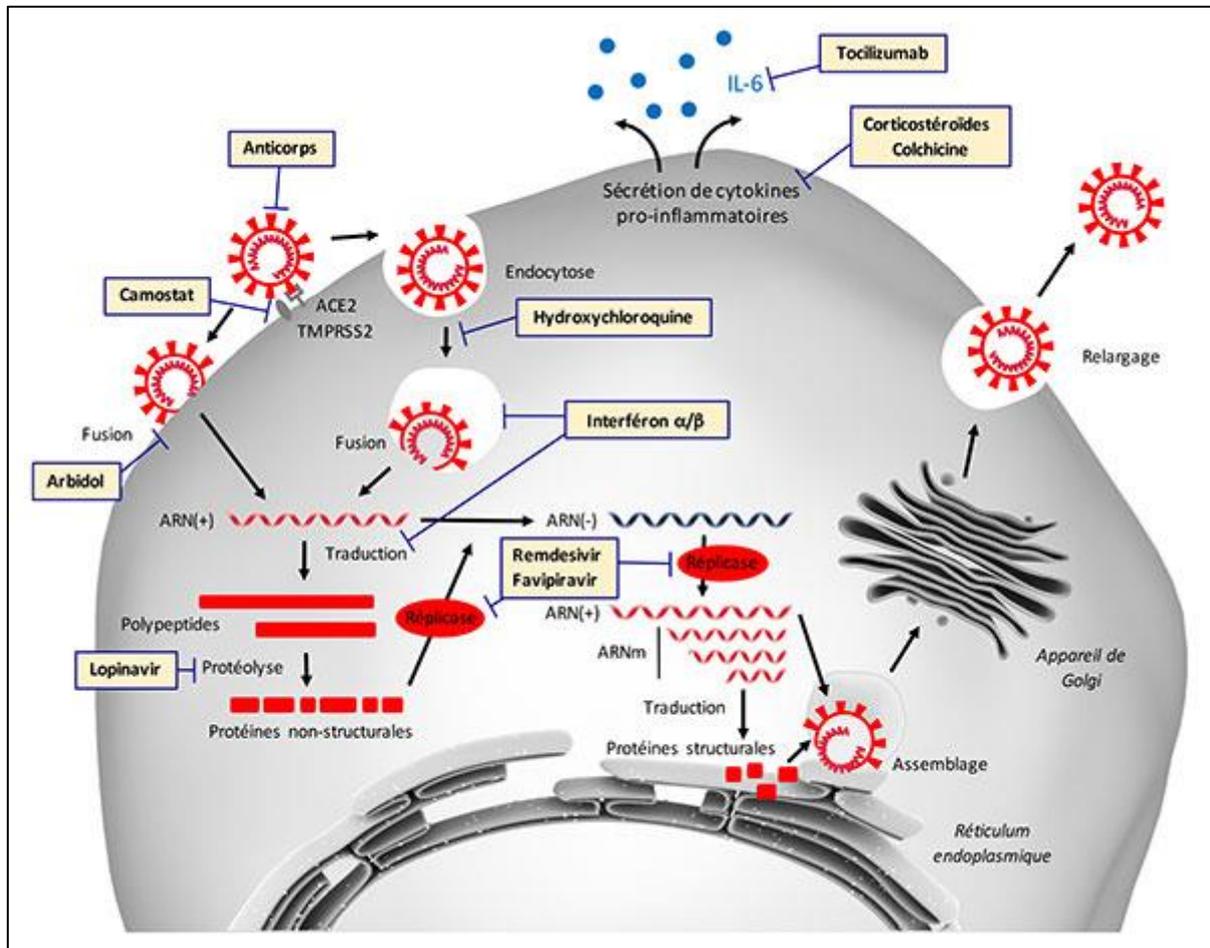


Figure 25: Cycle d'infection de covid 19 (Gatignol, 2020).

5. 6 Symptômes

COVID-19 est la maladie virale respiratoire hautement infectieuse causée par un nouveau coronavirus qu'est le SARS-COV 2.

L'une des choses qui distingue COVID-19 des autres maladies respiratoires est la grande variété de symptômes. C'est une liste qui s'allonge de plus en plus avec le coronavirus. Les personnes atteintes de COVID-19 ont signalé un large éventail de symptômes à des degrés allant de légers à graves. Les symptômes peuvent apparaître de deux à quatorze jours après l'exposition, ce qui est beaucoup plus long que ce qui se produit avec la grippe saisonnière. Le centers for disease control and prevention (CDC) a récemment étendu leur

liste officielle des symptômes du COVID-19 de six à neuf, ce qui indique la rapidité avec laquelle les connaissances sur cette maladie changent (Chauncey *et al.*, 2020).

Les symptômes les plus courants de COVID-19 sont la fièvre, la toux sèche et la fatigue. D'autres symptômes, moins courants et pouvant affecter certains patients, comprennent des douleurs et une congestion nasale, des maux de tête, une conjonctivite, des maux de gorge, de la diarrhée, une perte de goût ou d'odeur ou une éruption cutanée ou une décoloration des doigts ou des orteils. Ces symptômes sont généralement légers et commencent progressivement. Certaines personnes sont infectées mais ne présentent que des symptômes très légers. D'autres présentent des symptômes plus graves tels que la difficulté à respirer ou l'essoufflement, la douleur ou pression thoracique, la perte de parole ou de mouvement qui peuvent éventuellement mener à une pneumonie, un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) et même dans certaines cas peut entraîner la mort (OMS, 2020).

5. 7 Diagnostic

5. 7. 1 Diagnostic biologique

Il peut être difficile d'identifier les bases de la maladie sur la base des symptômes uniquement parce que la maladie causée par le 2019-nCoV est très similaire à un rhume ou à la grippe. Il existe plusieurs tests de dépistage du coronavirus : des tests virologiques par PCR (sur des prélèvements nasales), sérologiques avec recherche d'anticorps dans le sang et bientôt salivaires. Depuis le 11 juillet 2020, des tests rapides dits TROD peuvent se faire en pharmacie.

5. 7. 1. 1 PCR

La PCR est le test de référence pour le diagnostic de la phase aiguë du Covid-19. Il permet de détecter la présence du virus SARS-CoV-2 dans l'organisme d'un individu et donc de confirmer un diagnostic de Covid-19 posé par un médecin (Aurélié Blaize, 2020). C'est le teste le plus courant. Il est considéré comme le plus précis. Il permet d'identifier le virus en fonction de son empreinte génétique. Il peut détecter le matériel génétique du virus (ARN), à partir d'échantillons tels que les crachats ou les écouvillons de gorge ou de nez.

L'OMS recommande de prélever des échantillons à la fois dans les voies respiratoires supérieures (échantillons naso- et oropharyngés) et dans les voies respiratoires inférieures telles que les expectorations, l'aspiration endotrachéal ou le liquide broncho-alvéolaire (BAL). La collecte des échantillons de BAL ne doit être effectuée que chez les patients

ventilés mécaniquement, car les échantillons des voies respiratoires inférieures semblent rester positifs pendant une période plus longue (Cascella *et al.*, 2020).

Le prélèvement à partir des voies respiratoires supérieures nécessite un professionnel médicalement formé qui va introduire un long écouvillon en forme de Q-tip dans les narines (Chauncey *et al.*, 2020) (environ 15 cm) jusqu'au rhinopharynx comme le montre la Figure 26 et l'opération ne prend que quelques secondes.

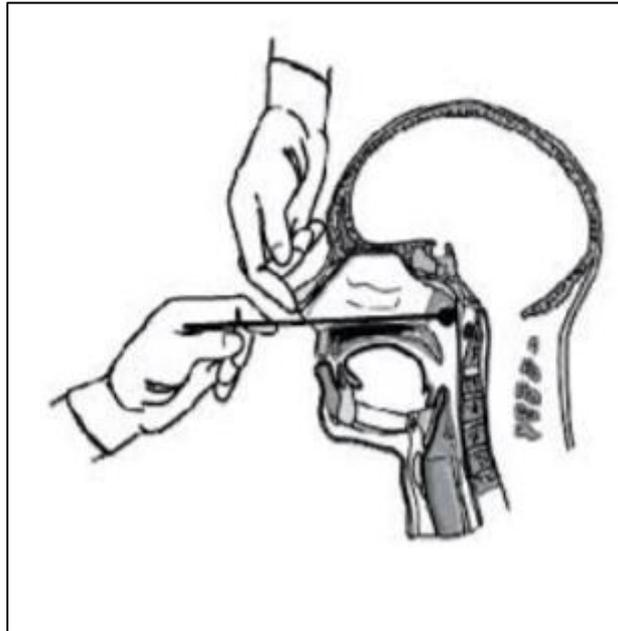


Figure 26: Le prélèvement est effectué par écouvillonnage du naso-pharynx principalement.

Ce prélèvement n'est pas douloureux mais assez désagréable (Biogroup LCD, 2020).

Une fois l'échantillon collecté, il doit être conservé à quatre degrés Celsius et transféré directement pour être analysé (Cascella *et al.*, 2020). Avant de pouvoir effectuer une PCR sur l'échantillon, il faut d'abord extraire l'ARN. Le virus du SRAS-CoV-2 est un virus à ARN simple brin enveloppé. Le gène ciblé dans la PCR c'est le gène de l'enveloppe. L'extraction se fait en deux parties : la préparation des échantillons, où il y a l'utilisation des réactifs qui perturberont la capsid virale et l'enveloppe pour libérer l'acide nucléique, puis l'étape de purification qui consiste en un lavage d'ARN sur une colonne à l'aide de tampons de lavage à base d'éthanol (Pandora protocols, 2020).

Préparation de l'échantillon

À 80 µl de l'échantillon 240 µL de tampon de thiocyanate de guanidinium sont ajoutés pour assurer une protection de l'acide nucléique, et améliorer le rendement en ARN. le tout est mélangé pendant 5 minutes pour lyser l'échantillon (Pandora protocols, 2020).

Purification des échantillons

- Un volume égal d'éthanol à 95-100 % est alors ajouté à l'échantillon lysé puis vortexer. L'échantillon lysé est transféré dans une colonne de centrifugation ; qui est placée dans un tube de prélèvement. Le mélange est ensuite centrifugé entre 10 à 16 000 g pendant 30 secondes. La colonne est alors transférée dans un nouveau tube de prélèvement auquel 400 µl d'une solution de prélavage d'ARN (direct-zol) sont ajoutés suivi d'une nouvelle centrifugation comme décrit précédemment. Le surnagent est jeté. Cette étape est répétée une fois de plus. Ajouter 700 µl de tampon de lavage d'ARN à la colonne et centrifuger comme décrit précédemment pendant 2 min au lieu de 30 secondes pour assurer une élimination complète de tout le tampon de lavage. Transférer alors soigneusement la colonne dans un tube sans RNase. Pour éluer l'ARN ; 50 µl d'eau sans DNase et RNase sont directement ajoutés à la matrice de la colonne puis centrifugé comme décrit précédemment. Transférer l'ARN élué dans un tube à bouchon à vis. Vérifier la qualité et la concentration de l'ARN extrait. Il existe plusieurs méthodes pour ça: soit par l'utilisation du TapeStation, Nanodrop, ou Qubit (Pandora protocols, 2020).

Reverse transcriptase PCR

Comme la réaction en chaîne par polymérase nécessite l'ADN ; il faut utiliser la transcriptase inverse (ou RT) pour créer des brins complémentaires ou ADNc à partir de l'ARN extrait. Donc il y a l'utilisation de RT-PCR en temps réel en une étape ; où l'ADNc est synthétisé par une transcriptase inverse dans le même tube que la réaction de PCR. Les besoins de cette PCR sont l'eau exempte de nucléase, un tampon PCR de transcriptase inverse 2X, une amorce directe et inverse ainsi qu'une sonde pour covid-19 plus un mélange enzymatique de PCR 25x RT POUR créer un mastermix (Pandora protocols, 2020) .

Habituellement les amorces seront livrées sous forme de poudre lyophilisée et elles devront être reconstituées dans de l'eau sans nucléase. Avant d'ouvrir le tube ; tourner le dans une centrifugeuse. Pour créer le mastermix, ajouter les réactifs dans un tube séparé sans RNase. Les volumes dépendent de la quantité d'échantillons à traiter. Une fois que le mastermix est prêt, aliquotez-le dans les tubes PCR. Il ne faut pas oublier d'ajouter de l'eau sans nucléase aux contrôles négatifs et l'acide nucléique du covid-19 aux échantillons de contrôle positif. Ajouter les échantillons d'ARN extraits dans les tubes ; et placer les tubes dans le thermocycleur. Fermer le couvercle du thermocycleur ; puis lancez le programme avec les paramètres requis. 15 minutes à 50°C puis 3 minutes à 95 °C suivis de 45 cycles à 95 °C

pendant 15 secondes et 60 °C pendant 30 secondes. Le protocole utilisé, ne quantifie pas les échantillons. C'est un protocole qualitatif, c'est-à-dire qu'il cherche simplement à voir si l'ARN viral est présent (par conséquent, si ce patient à COVID-19) ou non, et à voir si les lignes représentant les échantillons sont supérieures au seuil (Pandora protocols, 2020).

La ligne de seuil est définie comme le niveau de détection ou le point auquel une réaction atteint une intensité fluorescente supérieure aux niveaux de fond (c'est-à-dire contrôles négatifs). Pour valider cette PCR pour la première fois (s'il n'y a pas un contrôle positif déjà déposé), il faut séquencer les échantillons positifs (Pandora protocols, 2020).

5. 7. 1. 2 Test sérologique

C'est un test sanguin. Il est réputé plus fiable. Cette méthode va permettre de détecter si une personne a été contaminée, en contact avec le virus. On peut ainsi déceler les asymptomatiques plus facilement car le test sérologique montre la réponse de l'organisme face au virus en "pistant" la présence d'anticorps. Cette dernière est le signal d'une réaction du système immunitaire face à l'agression virale. Le test sérologique est capable de distinguer les anticorps générés au début de l'infection de ceux formés par la suite (Davan-Soulas, 2020). Deux types de tests sérologiques sont disponibles et validés par les autorités officielles: les tests classiques dit tests ELISA automatisables et les tests immunochromatographiques dit tests unitaires. Ces derniers incluent les tests rapides de détection d'anticorps et les tests rapides de détection d'antigène, plus d'un test de **neutralisation** qui va vérifier l'efficacité des anticorps (Davan-Soulas, 2020).

a) Tests ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay)

C'est une technique immuno-enzymatique de détection qui se fait en laboratoire grâce à une prise de sang (après centrifugation, le sérum est analysé), ensuite analysée grâce à des réactifs (Gala *et al.*, 2020). ELISA fonctionne sur la réaction antigène-anticorps grâce à une réaction colorée produite par l'action d'un substrat d'une enzyme fixée à l'anticorps. La haute autorité de santé (HAS) recommande les tests ELISA sur prescription pour confirmer un diagnostic de Covid-19, pour conduire des études épidémiologiques, ou pour tester les personnels, même asymptomatiques, dans des institutions médico-sociales ou travaillantes dans des milieux confinés (Ehpad, Internats, Porte-avions, etc.) (Lemke, 2020).

b) Test de diagnostic rapide (TDR)

C'est un test de diagnostic rapide *in vitro* à partir du sang ne peuvent être utilisés qu'en laboratoire de biologie médicale (LBM) par des professionnels de la santé. Il promet la

détection rapide des IgG et IgM anti-SARS-CoV-2 pendant l'infection par le SARS-CoV-2 (Le niveau d'anticorps IgM commence à augmenter environ une semaine après l'infection initiale, tandis que les IgG apparaissent plus tard (généralement dans les 14 jours suivant l'infection) dans une goutte de sang en seulement 15 minutes. Le résultat apparaîtra sous la forme d'une bande colorée (CliniSciences, 2020) (Figure 27).

Il existe différentes cassettes pour les tests rapides. En général, pour la détection qualitative des IgG et des IgM en même temps, il y a 3 lignes différentes : une pour les IgG, une pour les IgM et une pour le contrôle. Une goutte de sang est placée sur le test pendant 10 à 15 minutes. L'apparition d'une ligne devant l'anticorps signifie un résultat positif. Pour être validé, ce test doit présenter une ligne positive pour le contrôle (C) (CliniSciences, 2020).

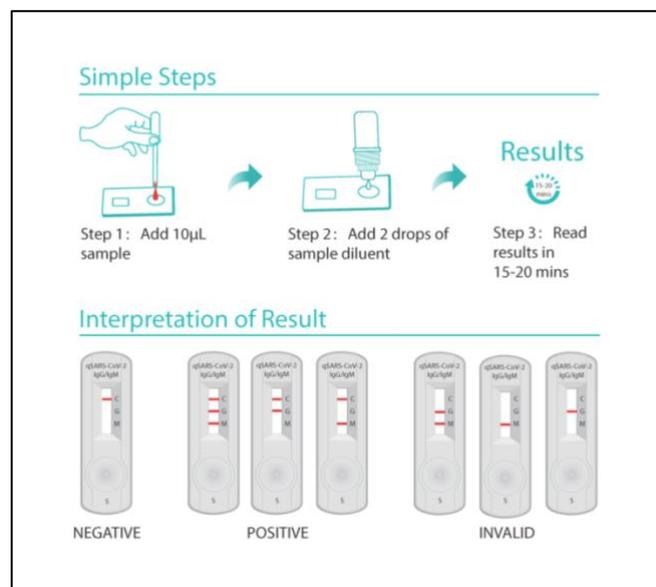


Figure 27: Test rapide (TDR) (CliniSciences, 2020).

Resultats
Interprétation
IgM+ / IgG+
Infection récente au SARS-CoV-2
IgM+ / IgG-
Infection récente au SARS-CoV-2
IgM- / IgG+
Infection antérieure au SARS-CoV-2
IgM- / IgG-
Pas d'infection ou pas d'anticorps détectables pendant le début de l'infection

c) Test rapide d'orientation diagnostique (TROD)

Ces tests rapides d'orientation diagnostique sont semblables aux tests de dépistage rapide (TDR). Les TROD sont réalisables dans d'avantage de lieux et par tout : professionnel

de santé (médecins, sages-femmes, infirmiers, pharmaciens...) voire les membres formés de certaines associations qui pourraient les faire en cabinet médical, en officine, à domicile. Ces tests dits "rapides", plus légers, ne servent que d'indicateur et ne peuvent pas se substituer à un véritable test sérologique pour établir un diagnostic de Covid-19. Les TROD sont des tests d'orientation diagnostique, et non des tests permettant de poser formellement le diagnostic de COVID-19. Il est nécessaire après un TROD positif de confirmer le résultat par un test sérologique ELISA ou TDR qui représentent les tests de référence (Lemke, 2020).

d) Autotest

C'est un test rapide de dépistage pour lequel le prélèvement, la lecture et l'interprétation des résultats sont réalisés par l'individu lui-même dans un environnement domestique. Ils sont disponibles en pharmacie. Mais la HAS alerte sur leur fiabilité. Il est "prématuré" de les recommander car trop peu de données scientifiques attestent de leur bon fonctionnement. En outre, les résultats s'avèrent compliqués à interpréter sans l'aide d'un professionnel de santé. Si la réalisation du prélèvement est simple (le patient le réalise seul, à domicile, en se piquant le bout du doigt), il n'en est pas de même pour la lecture et l'interprétation du résultat. Sans accompagnement, le patient prend le risque de tirer des conclusions erronées de ce test. Ces tests comprennent plusieurs bandes de lecture (Lemke, 2020).

e) Le test de neutralisation

L'objectif du test sérologique de "neutralisation" est de détecter l'efficacité des anticorps (immunité durable). Le test de "séro-neutralisation" détecte les anticorps, comme un test sérologique classique, mais mieux : il mesure leur capacité à inhiber l'entrée du virus dans une cellule. Ce test renseigne ainsi sur l'efficacité des anticorps. Comme il est très sensible, très spécifique contre le SARS-CoV-2, ce test permet de graduer les résultats de la réponse immunitaire (fort neutralisant, faible ou non neutralisant). L'objectif de ces tests est double : identifier les individus vraiment protégés et mesurer le taux d'immunité réel des populations dans les zones très touchées par la pandémie (Xaillé, 2020).

5. 7. 2 Diagnostic radiologique

En l'absence de médicaments ou de vaccins thérapeutiques spécifiques pour COVID-19, il est essentiel de détecter la maladie à un stade précoce et d'isoler immédiatement le patient infecté de la population en bonne santé. Comme mentionné précédemment ; il existe différents types de diagnostic de covid-19 et compte tenu la nature hautement contagieuse du

virus, un diagnostic précoce de COVID-19 est crucial pour le traitement et le contrôle de la maladie, qui est le diagnostic radiologique (Benqu, 2020).

a) Examen radiographique thoracique

Étant donné que la maladie se manifeste par une pneumonie, l'imagerie radiologique a un rôle fondamental dans le processus de diagnostic, la gestion et le suivi. L'examen radiographique standard (radiographie) de la poitrine à une faible sensibilité dans l'identification des changements pulmonaires précoces et dans les premiers stades de la maladie. À ce stade, il peut être complètement négatif. Aux stades d'infection les plus avancés, l'examen radiographique pulmonaire montre généralement des opacités alvéolaires multifocales bilatérales, qui ont tendance à se confondre jusqu'à l'opacité complète du poumon. Un épanchement pleural peut être associé (Casella *et al.*, 2020), comme le montre la Figure 28.

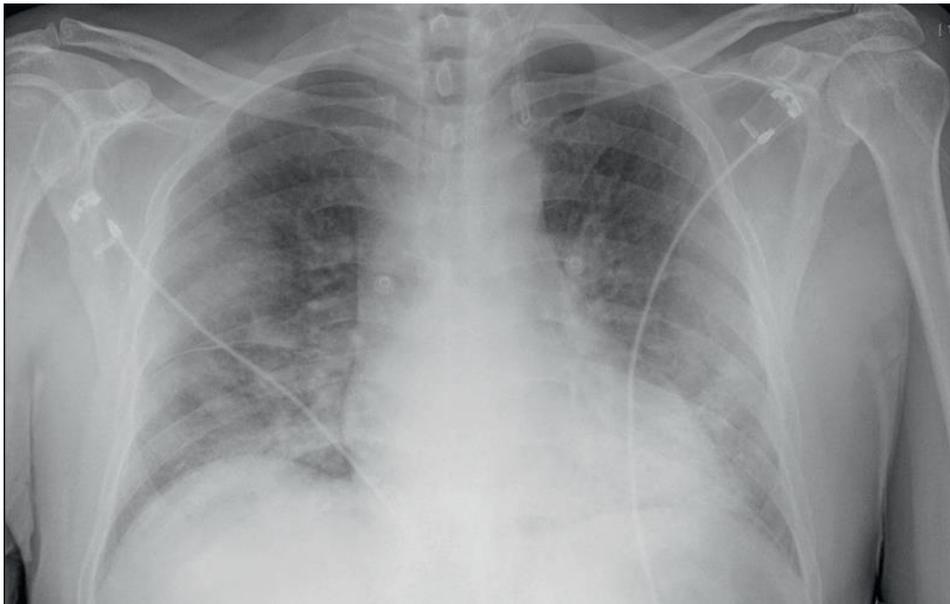


Figure 28: Examen radiographique thoracique d'un patient atteint du covid-19 (Holshue *et al.*, 2020).

b) Tomodensitométrie thoracique

La tomodensitométrie thoracique peut être une méthode la plus pratique et rapide pour diagnostiquer et évaluer COVID-19 et en particulier la TDM à haute résolution (HRCT) qui est la méthode de choix dans l'étude de la pneumonie au COVID-19, même dans les premiers stades. Des recherches récentes ont révélé que la sensibilité de la tomodensitométrie pour l'infection au COVID-19 était de 98% par rapport à la sensibilité à la RT-PCR de 71 % c'est-

à-dire il y aura que 2% de faux négatif (2% d'examen négatif alors que la maladie est présente) donc c'est une sensibilité un peu meilleur que celle du teste virologique. La tomодensitométrie thoracique montre des caractéristiques radiologiques typiques chez presque tous les patients atteints de COVID-19, y compris des opacités en verre dépoli, une consolidation multifocale inégale (Casella *et al.*, 2020) (Figure 29).

Dans une étude de plus de 1000 patients, publiée dans la revue *Radiology*, la tomодensitométrie thoracique a surpassé les tests de laboratoire dans le diagnostic de coronavirus 2019 (COVID-19). Les chercheurs ont conclu que la tomодensitométrie devrait être utilisée comme principal outil de dépistage du COVID-19 (Benqu, 2020).

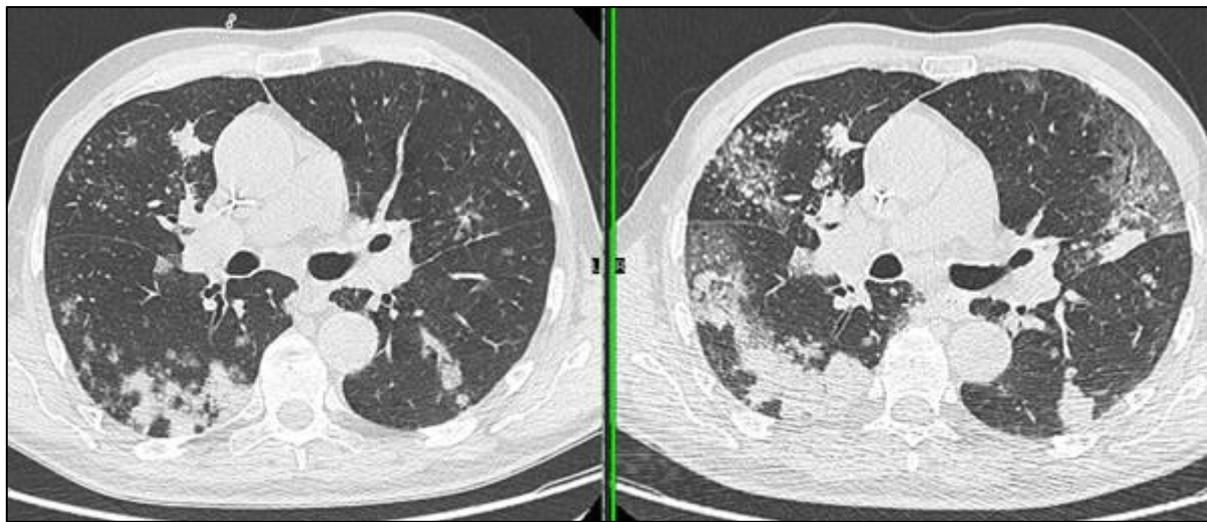


Figure 29: Apparition de plages de verre dépoli bilatérales avec un aspect de pneumopathie (Gustave Roussy, 2020).

c) Échographie pulmonaire

L'objectif de l'échographie est de visualiser la plèvre directement et les poumons indirectement par l'analyse des artéfacts. Seront recherchée successivement la ligne pleurale ; le glissement pleurale et les artéfacts en profondeur par rapport à la ligne pleurale (medtandem, 2020). L'approche échographique permet d'évaluer l'évolution de la maladie. Elle doit être réalisée dans les 24 premières heures chez le suspect et toutes les 24/48 heures et peut être utile pour le suivi du patient (Casella *et al.*, 2020).

Les principales caractéristiques échographiques sont :

- Les lignes pleurales sont souvent épaissies, irrégulières et discontinues jusqu'à ce qu'elles apparaissent presque discontinues ; les lésions sous-pleurales peuvent être considérées comme de petites consolidations ou nodules épars.

- Lignes B. Ils sont souvent immobiles, coalescents et en cascade et peuvent s'écouler jusqu'au carré du « poumon blanc ».
- Épaississements. Ils sont plus évidents dans les champs postérieurs et bilatéraux, en particulier dans les champs inférieurs ; le bronchogramme dynamique de l'air dans la consolidation est une manifestation de l'évolution de la maladie.
- Épanchement pleural péri-lésionnel (Cascella *et al.*, 2020).

5. 8 Prévention et traitement

5. 8. 1 Prévention

Le risque de contracter la COVID-19 évolue de jour en jour. Il varie d'une collectivité à l'autre. Dans l'ensemble, le risque pour les humains demeure élevé. Cela ne signifie pas que tous les humains contracteront la maladie, mais plutôt que d'importantes répercussions se font déjà sentir sur le système de soins de santé dans le monde. Alors, La réussite de la prévention de l'amplification des infections par le SARS-CoV-2 liées aux soins de santé repose sur la mise en œuvre complète des composantes essentielles des programmes de prévention et de lutte contre les infections (Gouvernement du Canada, 2020b).

Pour prévenir la propagation de la COVID-19 dans les collectivités et dans l'ensemble du pays, toutes les personnes devraient :

- éviter les espaces clos, bondés et les contacts rapprochés,
- en raison de la possibilité de transmission avant l'apparition des symptômes, c'est-à-dire les individus asymptomatiques pourraient transmettre le virus, l'isolement est le meilleur moyen pour contenir cette épidémie,
- s'en tenir à un petit cercle social régulier et éviter les rassemblements en groupes importants,
- discuter avec leur employeur de la possibilité de travailler de la maison,
- limiter les contacts avec les personnes présentant un risque plus élevé, comme les personnes âgées et les personnes ayant des problèmes de santé sous-jacents ou dont le système immunitaire est affaibli,
- sortir pour faire de l'exercice physique,
- maintenir une distance d'au moins deux longueurs de bras (environ deux mètres) entre les personnes,
- les membres du ménage (les personnes avec lesquelles ils vivent) n'ont pas besoin de s'éloigner les uns des autres, sauf s'ils sont malades ou s'ils ont voyagé au cours des 14 derniers jours.

Les mesures individuelles de prévention et de lutte contre la propagation d'une épidémie de SRAS-CoV-2 sont basées sur les modalités de transmission de l'agent responsable de cette infection. Il s'agit notamment de mesures d'hygiène de base qui ont montré leur efficacité dans la lutte contre la transmission d'agents infectieux lorsqu'elles sont strictement appliquées comme c'est recommandé en milieu de soins. Parmi ces mesures:

Hygiène des mains et étiquette respiratoire :

C'est le premier geste simple qu'il est nécessaire de recommander et de renforcer. Le maintien d'une bonne hygiène des mains et le respect de l'étiquette respiratoire sont des pratiques personnelles très importantes qui contribuent à réduire le risque d'infection ou de propagation de l'infection à d'autres personnes.

- Il faut se laver les mains souvent avec de l'eau et du savon pendant au moins 20 secondes. Si on n'a pas accès à de l'eau et à du savon, il faut utiliser un désinfectant pour les mains contenant au moins 60 % d'alcool.
- Lorsque on tousse ou on éternue il faut le faire dans un mouchoir ou dans le pli de son coude, et non pas dans sa main. Les mouchoirs sont jetés immédiatement dans une poubelle doublée d'un sac de plastique et les mains lavés.
- Il faut éviter de toucher les yeux, le nez ou la bouche avant de se laver les mains.
- Il est recommandé de porter un masque en public pendant les périodes au cours desquelles il n'est pas possible de maintenir une distance de deux mètres entre soi-même et les autres, en particulier dans les endroits publics bondés, comme les : centres d'achat, les transports public, les magasins et établissements de services personnels, dans les endroits publics.
- Le virus à l'origine de la COVID-19 a plus de chances de se retrouver sur des surfaces fréquemment touchées avec les mains. Il faut nettoyer et désinfecter les surfaces fréquemment touchées pour réduire le risque de propagation de la COVID-19 à la maison, au travail et dans les lieux publics. Il faut prendre des précautions spéciales lors du nettoyage à l'eau de Javel pour éviter les incidents graves (Gouvernement du Canada, 2020b).

5.8.2 Traitement

Bien que certains remèdes occidentaux, traditionnels ou à la maison puissent reconforter et atténuer les symptômes de la légère COVID-19, il n'y a pas de médicaments qui se soient avérés prévenir ou guérir la maladie. L'OMS ne recommande l'automédication avec aucun médicament (OMS, 2020), le traitement est symptomatique et l'oxygénothérapie

représente la première étape pour lutter contre les troubles respiratoires. Une ventilation mécanique peut être nécessaire en cas d'insuffisance respiratoire réfractaire à l'oxygénothérapie.

Les systèmes de santé sont confrontés au nouveau coronavirus, dans le monde entier, plus précisément, des efforts importants sont déployés pour aider les gouvernements dans la stratégie d'endiguement et l'identification précoce de la propagation de l'infection. Bien qu'aucun traitement antiviral n'ait été approuvé, plusieurs approches ont été proposées comme les agents antiviraux (le remdesivir, L'alpha-interféron, et l'oseltamivir ... etc). Aussi plusieurs anticoagulants tels que l'énoxaparine ont été utilisés pour le traitement des patients COVID-19. En plus d'un médicament qui a fait sensation dans le monde c'est la chloroquine.

5. 8. 2. 1 Agents antiviraux

a) Le remdesivir

Un analogue de l'adénosine qui peut cibler l'ARN polymérase ARN-dépendante et bloque la synthèse de l'ARN viral. Ce médicament développait à l'origine comme traitement contre le virus Ebola, il a également été utilisé *in vitro* contre le SRAS/MERS-CoV dans les cellules cultivées (Li *et al.*, 2020), les souris (Sheahan *et al.*, 2020) et des modèles de primates. Le ministère de la santé de Washington a d'abord administré le remdesivir par voie intraveineuse et a constaté que le remdesivir pouvait avoir une protection potentielle contre l'infection par le SRAS-CoV-2. Ensuite, il a été démontré que le remdesivir et la chloroquine inhibent efficacement le SARS-CoV-2 *in vitro*. En revanche une étude chinoise publiée mercredi 29 avril ne montre pas d'effet significatif du remdesivir pour soigner des patients (Li *et al.*, 2020).

b) L'interféron-alpha

Une protéine naturelle de la classe des cytokines. Libérée par les cellules infectées par un virus (le plus souvent) pour inhiber leur propre prolifération et informer les cellules voisines. Cette protéine est utilisée comme médicament dans plusieurs pathologies notamment la sclérose en plaque, les hépatites B et C et certains cancers (Doctissimo, 2018). Récemment elle a été utilisée chez les patients atteints de COVID-19.

Compte-tenu de la grande hétérogénéité clinique constatée chez les patients atteints de COVID-19 : des patients asymptomatiques, d'autres symptomatiques et des degrés de sévérité très variables, les équipes ont étudié l'expression de différents interférons et marqueurs de l'inflammation à la recherche de corrélations potentielles entre la réponse biologique et le pronostic clinique (Trouillet-Assant *et al.*, 2020).

À partir de l'étude des premiers cas français atteints de COVID-19 (cluster des Contamines-Montjoie), puis d'un groupe de patients hospitalisés en service de réanimation, il a été mis en évidence qu'environ 20 % de ces patients ne produisent pas d'interféron-alpha de façon détectable dans le sang, Il s'avère qu'ils ont tous développé une forme sévère nécessitant une ventilation invasive et un séjour plus long en réanimation. Le défaut de production d'interféron-alpha semble donc avoir des conséquences négatives sur le contrôle du virus par le système immunitaire et serait impliqué dans certains cas sévères. D'un autre côté des cas graves peuvent être observés parmi les patients qui produisent bien l'interféron-alpha, mettant à nouveau en exergue le caractère hautement multifactoriel de la pathologie COVID-19 (Trouillet-Assant *et al.*, 2020).

L'interféron-alpha pourrait être administré de manière précoce aux patients COVID-19 qui ne le produisent pas. L'étude montre également que l'utilisation d'inhibiteurs de cytokines pourrait être utile lors d'une seconde phase de la maladie, afin de réguler l'excès de réponse immunitaire (« cytokine storm ») (Trouillet-Assant *et al.*, 2020).

c) L'oseltamivir

Un médicament approuvé pour le traitement de la grippe A et B ; il inhibe la neuraminidase virale et par conséquent, bloque la libération de particules virales par les cellules hôtes, réduisant la propagation dans les voies respiratoires. De plus, l'utilisation d'oseltamivir a déjà été signalée lors de l'épidémie de COVID-19 en Chine, avec ou sans antibiotiques et corticostéroïdes. L'oseltamivir est également utilisé dans un essai clinique avec de multiples combinaisons avec la chloroquine et le favipiravir (Sandro et Santos, 2020).

Les recherches ont révélé que l'administration d'oseltamivir a fait chuter la température en partie dans les 24 heures. Lors de la comparaison des données cliniques entre les patients recevant un traitement précoce (ET) à l'oseltamivir, initié dans les 24 heures, et les patients recevant un traitement tardif (LT), initié après cette période. La durée de la fièvre était plus courte dans le groupe ET par rapport au groupe LT. Le temps entre le début de la fièvre et le début du traitement était en corrélation avec la durée de la fièvre. L'administration précoce d'oseltamivir peut réduire donc la durée de la fièvre chez les patients ambulatoires suspectés de COVID-19 sans hypoxie lorsqu'elle est utilisée en association avec un traitement antibactérien (Research square, 2020).

d) Sérothérapie

Il a été rapporté que de nombreux patients convalescents donnent du plasma contre le SRAS-CoV-2 (Li *et al.*, 2020). Les anticorps prélevés dans le sang d'individus guéris

représentent donc une option thérapeutique actuellement à l'étude. la dose d'anticorps nécessaire pour le traitement d'un seul patient atteint du SRAS-CoV-2, nécessite des anticorps prélevés d'au moins trois patients guéris de l'infection par le SRAS-CoV-2 (Cascella *et al.*, 2020). Un anticorps monoclonal humain spécifique au coronavirus du SRAS, peut se lier fortement au domaine de liaison au récepteur (RBD) du SRAS-CoV-2, il a le potentiel d'être développé comme traitement candidat des infections par le SRAS-CoV-2. D'autres anticorps monoclonaux neutralisant le SRAS-CoV, comme le m396, le CR3014, pourraient être une alternative pour le traitement du SRAS-CoV-2(Li *et al.*, 2020).

e) Anticoagulant

Des études indiquent que les patients atteints de covid-19 ont une fonction de coagulation sanguine anormale, autrement dit, ils ont un taux plus élevée de thromboembolie veineuse; et il semble que l'incidence de la thromboembolie veineuse chez ces patients dans les unités de soins intensifs semble être un peu plus élevée que celle rapportée dans d'autres études incluant des patients atteints d'autres maladies (Kollias, 2020). Un traitement anticoagulant est associé à une mortalité réduite aux soins intensifs, il est suggéré que les patients reçoivent une thromboprophylaxie. De plus, en cas de thrombophilie ou de thrombose connue, une anticoagulation à intensité thérapeutique complète (par exemple, énoxaparine 1 mg / kg deux fois par jour) est indiquée (Cascella *et al.*, 2020).

L'énoxaparine est un agent antithrombotique ou anticoagulant du groupe de l'héparine. Il s'agit d'une héparine de bas poids moléculaire. Cette molécule naturelle, issue du mucus d'intestin de cochon, diminue la capacité de coagulation du sang et prévient la formation de caillots. L'énoxaparine est utilisée pour la prévention et le traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) qui peut provoquer un trouble grave nommé embolie pulmonaire (CliniSciences, 2020).

5.8.2.4 Médicaments antiviraux

5.8.2.4.1 La chloroquine

Le traitement qui fait plus parler de lui dans cette épidémie, c'est la chloroquine (Nivaquine®) et son dérivé hydroxylé l'hydroxychloroquine (Plaquenil®), qui sont des médicaments anciens aux propriétés antipaludiques, dont l'usage s'est progressivement restreint avec l'apparition de souches de *Plasmodium falciparum* chloroquino-résistantes. Ils ont également une activité anti-inflammatoire et immunomodulatrice en régulant la production de TNF α , d'interféron et de certaines cytokines (Claire, 2020).

Par ailleurs, ces médicaments ont montré depuis plusieurs décennies une activité inhibitrice sur la réplication de nombreux virus. Bien que les mécanismes de ces propriétés antivirales ne soient pas complètement élucidés. La chloroquine et l'hydroxychloroquine sont des bases faibles qui s'accumulent au niveau des lysosomes, modifient leur pH, et interfèrent avec certaines enzymes. Elles ont ainsi la capacité d'inhiber l'entrée pH-dépendante de certains virus dans les cellules hôtes, ou encore de bloquer la réplication de virus enveloppés en inhibant la glycosylation de protéines de l'enveloppe (Claire, 2020).

En 2002, la recherche a révélé que la chloroquine inhibe la réplication du virus SARS-Cov à des concentrations proches de celles retrouvées chez les patients traités pour un paludisme. En outre en 2014, la chloroquine a été décrite comme ayant une activité *in vitro* sur le Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-Cov). Toutefois, ces résultats n'ont pas été suivis d'essai clinique permettant de démontrer leur efficacité (Claire, 2020).

Dans le contexte actuel de pandémie à coronavirus SARS-CoV-2, responsable de la maladie COVID-19, la piste de la chloroquine a refait surface. Des études ont indiqué que la chloroquine (CQ) présente un antagonisme contre le COVID-19 *in vitro* (Chen, 2020). D'autres études ont montré que la chloroquine pouvait réduire la durée d'hospitalisation et améliorer l'évolution de la pneumonie à COVID-19, conduisant à recommander l'administration de 500 mg de chloroquine deux fois par jour chez les patients atteints de formes légères, modérées et sévères de COVID-19 pneumonie (Colson *et al.*, 2020). Ensuite, il a été démontré que le remdesivir et la chloroquine inhibent efficacement le SARS-CoV-2 *in vitro*.

Par ailleurs dans un essai non randomisé, ils ont montré que l'hydroxychloroquine était significativement associée à une réduction de la charge virale jusqu'à disparition virale. Cet effet était renforcé par les macrolides azithromycine. Des études *in vitro* et *in vivo* ont en effet montré que les macrolides peuvent atténuer l'inflammation et moduler le système immunitaire. En particulier, ces médicaments peuvent induire une régulation négative des molécules d'adhésion de la surface cellulaire, réduisant la production de cytokines pro-inflammatoires, stimulant la phagocytose par les macrophages alvéolaires et inhibant l'activation et la mobilisation des neutrophiles (Cascella *et al.*, 2020).

De plus, CQ et HCQ affectent potentiellement l'entrée virale et la multiplication dans les cellules hôtes en plusieurs étapes. Premièrement, HCQ est connu pour réguler à la baisse l'expression des récepteurs de type Toll (TLR) et la transduction de signal médiée par TLR.

Cette activité immunomodulatrice de HCQ réduit la production d'IL-6 et régule ainsi la production excessive de cytokines dans le corps de l'hôte. Le médicament HCQ interfère avec la glycosylation de l'ACE2 qui à son tour réduit son affinité à la protéine spike S du coronavirus, conduisant à une infection virale réduite (Vaishali *et al.*, 2020) (Figure 30). Cependant, si le virus parvient à échapper à l'inhibition d'entrée, il pénètre dans la cellule hôte. Généralement, le virus se fixe à la cellule hôte via le récepteur ACE2 et l'envahit à travers les endosomes, puis le lysosome s'y fusionne pour former un complexe de fusion endo-lysosome (Figure 30). Le pH acide de l'endolysosome aide à décoller le virus dans la cellule hôte et à sa réplication ultérieure. Le CQ et le HCQ sont des bases faibles, ils augmentent donc le pH qui empêche l'activité des enzymes endosomes et lysosomales et interfèrent avec le décapage viral et la libération de son matériel génétique pour la traduction et la réplication (Figure 30)

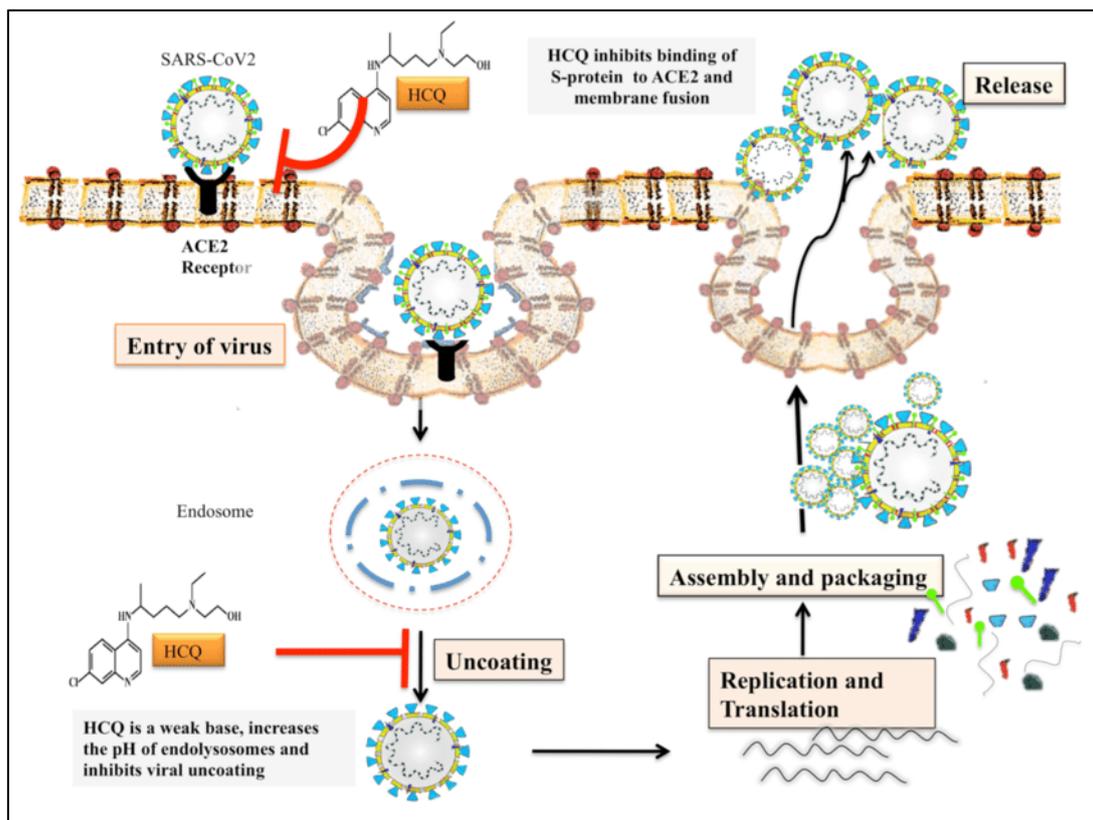


Figure 30: Mécanisme d'action possible de l'hydroxychloroquine: il interfère avec l'entrée du virus et il peut également affecter le décapage viral et donc la réplication en aval (A threat that goes , 2020).

6. Etude épidémiologique

Depuis le jour où le premier cas de COVID-19 a été signalé à Wuhan, en Chine, jusqu'à nos jours, les statistiques du coronavirus sont encore trop incomplètes pour trancher, mais l'analyse des interactions entre les facteurs biologiques et socio-culturels liés à l'âge et au sexe apportent un éclairage indispensable aux recherches en infectiologie.

À partir du 21 janvier 2020, chaque jour différents organismes déclarent des chiffres de malades et de décès, pays par pays. Le chiffre des cas déclarés ne donne pas le nombre de personnes malades ni celui des personnes infectées. Ce ne sont pas non plus des estimations. Il ne s'agit que du décompte des cas confirmés et diagnostiqués de la maladie ; qui ont fait l'objet d'une déclaration officielle. Au moment de la rédaction de ce mémoire le 22 juillet 2020 et selon l'organisation mondiale de la santé (OMS), il y avait 14,961,723 cas confirmés et 615,677 décès dus au COVID-19 dans le monde (Tinku et Ashkan, 2020) (Figure 31).



Figure 31: Distribution du covid-19 dans le monde entier (Vignon , 2020).

Depuis les premiers cas signalés à Wuhan, fin 2019, plus de 83,750 cas et 4,634 décès de COVID-19 ont été signalés en Chine (Tableau 2), y compris tous les cas confirmés en laboratoire ainsi que les cas diagnostiqués cliniquement dans la province du Hubei.

À ce jour; les états unis d'Amérique sont classés les premiers en monde et en Amérique du nord pour le nombre des cas confirmée et des décès; avec 1,367 nouveaux cas

et 31 nouveaux décès au dernières 24 h apporter le total à 4, 171,358 cas et 147,364 décès. Suivi par le Mexique qui classé septième au monde et deuxième en Amérique du nord avec 362 274 cas et 41 190 décès. Alors que le Canada le nombre des cas atteint 112,672 cas tandis que les décès est 8,874 personne. (Tableau 2)

Tableau 2: les pays le plus touché par le COVID 19 dans le monde entier (OMS, 2020).

PAYS	Nbre de cas	Nbre de décès
Chine	83.750	4.634
états unis d'Amérique	4.171.358	147.364
Mexique	362.274	41.190
Canada	112.672	8.874
Russie	205.145	12.892
Espagne	317.246	28.429
Angleterre	297.146	45.554
Italie	35.092	35.092
France	205.145	9.187
Allemagne	179.398	30.182
Brésil	2.178.159	81.828
Pérou	366.550	17.455
Chili	336.402	8.722
Colombie	226.373	7.688
Afrique du Sud	394. 948	5.940
l'Égypte	89.745	4.440
Nigeria	38.344	813
Ghana	29.672	153
Algérie	24.872	1.111
Inde	1. 241. 687	29.906
Iran	284. 034	15.074
Pakistan	269.191	5.709
Arabie Saoudite	2.601	2.601

La Russie fait partie des pays les plus infectés par le virus SARS-CoV-19; elle se classe la quatrième au monde. Le 24 mai, le nombre d'infectés journalier par le coronavirus était au plus bas depuis le 2 mai, à savoir 8 599 cas confirmés et 12892 décès. (Tableau 2)

Pour l'Europe; il y a une augmentation exponentielle dans tous les pays européens; Espagne est classée la première et la plus touchée par covid-19 où elle a compté 28,429 décès dont 30 décès en une journée et 317246 cas avec une baisse de 467. En Angleterre, épice de la pandémie en Europe, 53 personnes ont perdu la vie ces dernières 24h. Le pays déplore un total de 45 554 décès et 297 146 cas; c'est le premier pays européen en termes de nombre de décès. Suivie de l'Italie, 10 personnes ont perdu la vie, élevant à 35 092 le nombre de décès. Jusqu'à présent, 245 338 personnes ont été contaminées dont 306 cas dernières 24h. Suivi par la France et l'Allemagne, 205.145 cas et 9.187 décès et 179.398 cas et 30.182 décès consécutifs (Tableau 2).

Les pays du continent sud-américain sont parmi les pays les plus touchés par ce virus, à commencer par le Brésil, qui se classe la deuxième après les Etats Unis d'Amérique avec un nombre 2, 178,159 cas et 81828 décès. Un nombre croissant de cas a également été signalé dans les pays suivants qui sont classés respectivement: Pérou au sixième rang mondial avec 366,550 cas et 17,455 décès, et Chili au huitième avec 336 402 cas et 8 722 décès. Quant à la Colombie elle a enregistré 7 945 nouveaux cas et 315 nouveaux décès au cours des dernières 24 h; apporter le nombre total à 226,373 cas et 7,688 décès. (Tableau 2)

Moins impacté que le reste du monde, le continent africain fait face, lui aussi, à la propagation du Covid-19.

L'Afrique du Sud se classe cinquième au monde et première en Afrique avec 394 948 cas et 5 940 décès. Comme pour le reste des pays africains; le nombre de cas confirmés est faible par rapport au reste des autres continents. Où l'Égypte classée le vingt-cinquième rang mondial et deuxième en Afrique ; avec 89.745 cas et 4.440 décès. Suivi par le Nigeria avec 38 344 cas et 813 décès, le Ghana avec 29.672 cas et 153 décès et l'Algérie avec 24.872 cas et 1.111 décès (Tableau 2).

On rappelle que la pandémie continue de se répandre, le continent asiatique et notamment l'Asie du Sud restent aux prises avec l'épidémie. L'Inde est classée troisième au monde et première en Asie avec 1 241 687 cas dont 2 003 cas ces dernières 24h et 29 906

décès. Aussi en Iran onzième avec 284 034 cas et 15 074 décès, le Pakistan douzième avec 269191cas et 5709 décès sont touchés durement par le coronavirus. Et comme à l'Arabie Saoudite, où ils se sont enregistrés respectivement (Tableau 2).

La différence du nombre des cas et des décès d'un pays à l'autre s'explique principalement par le manque ou la diminution de tests de laboratoire pour les cas dans de nombreux pays, ou bien due à la différence de temps de l'infection d'un pays à l'autre, et aussi le retarde de prise des mesures préventives nécessaires pour empêcher la propagation de la maladie, ce qui a entraîné des taux très élevés de blessés et de décès.

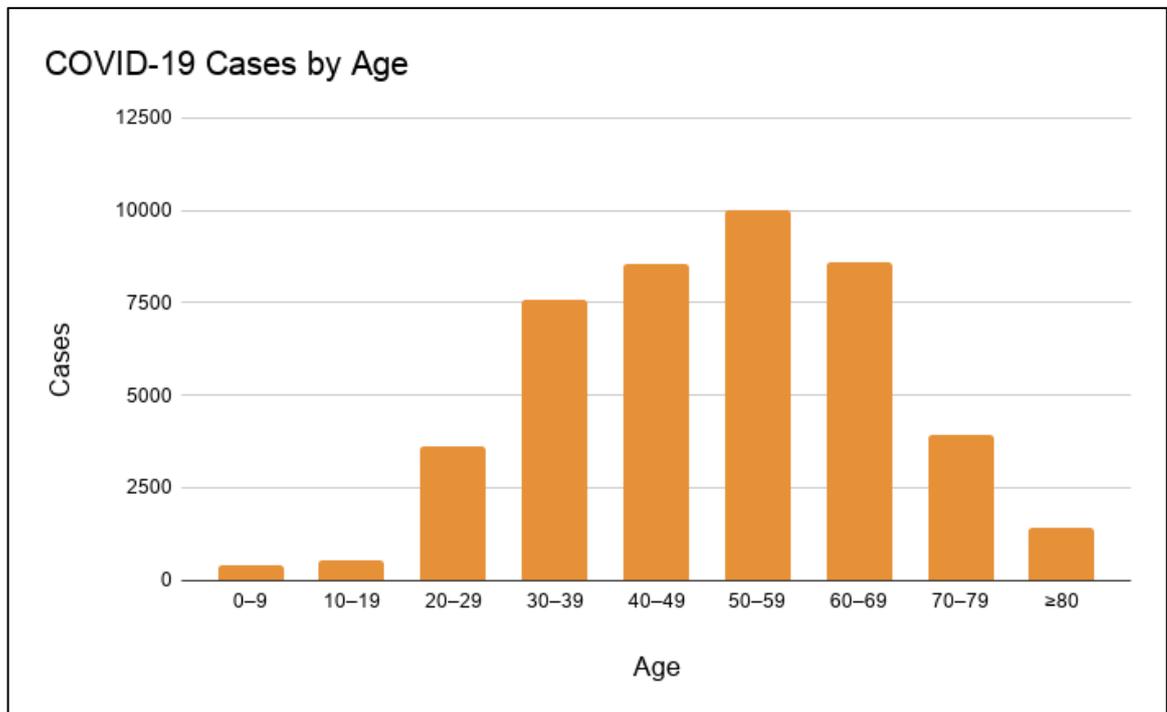


Figure 32: Cas COVID-19 par âge (David Craig, 2020).

Nous pouvons voir sur la Figure 32 que les personnes de 30 à 69 ans sont les plus touchées. Quant aux jeunes et aux personnes de plus de 60 ans, l'incidence de covid 19 est minimale. La raison des cas élevée peut être due au fait que les personnes de cet âge de 30 à 69 ans travaillent encore et sont donc en contact avec des personnes susceptibles d'être infectées. Comme le montre la Figure 33, La mortalité par COVID-19 semble être la plus élevée chez les personnes de plus de 60 ans. Ceci peut être expliqué par le fait que ces personnes ont des taux plus élevés de maladies chroniques que les très jeunes et sont plus susceptibles d'avoir un système immunitaire affaibli.

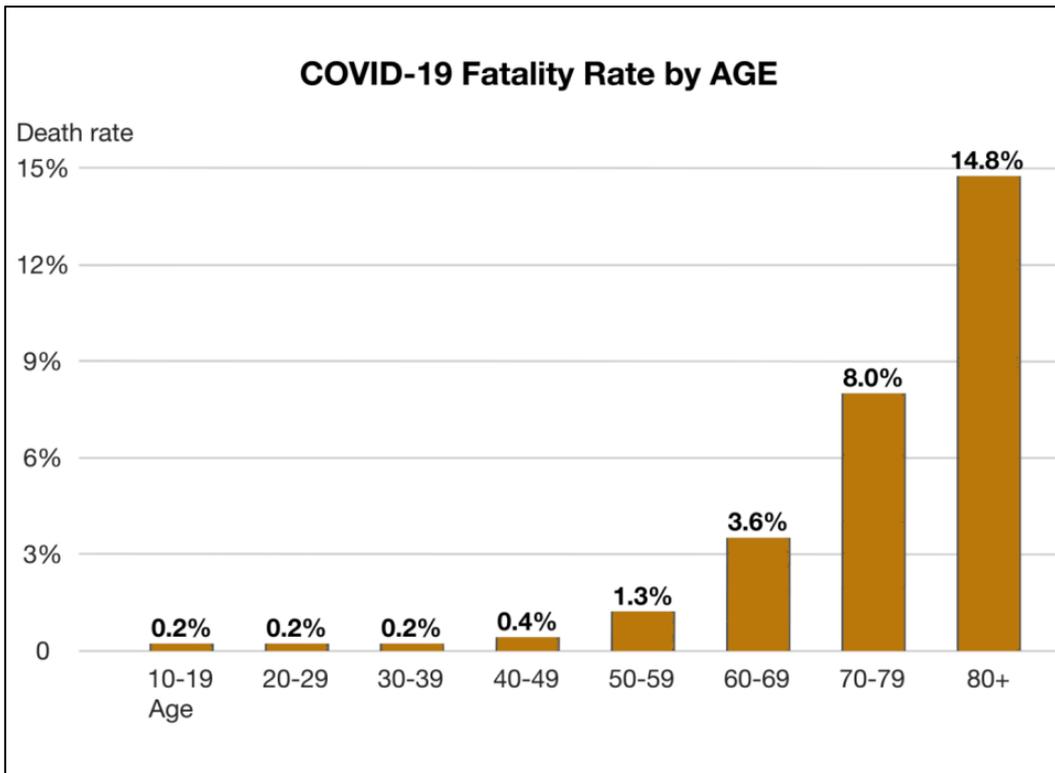


Figure 33: Taux de mortalité lié au COVID-19 en fonction de l'âge (David Craig, 2020).

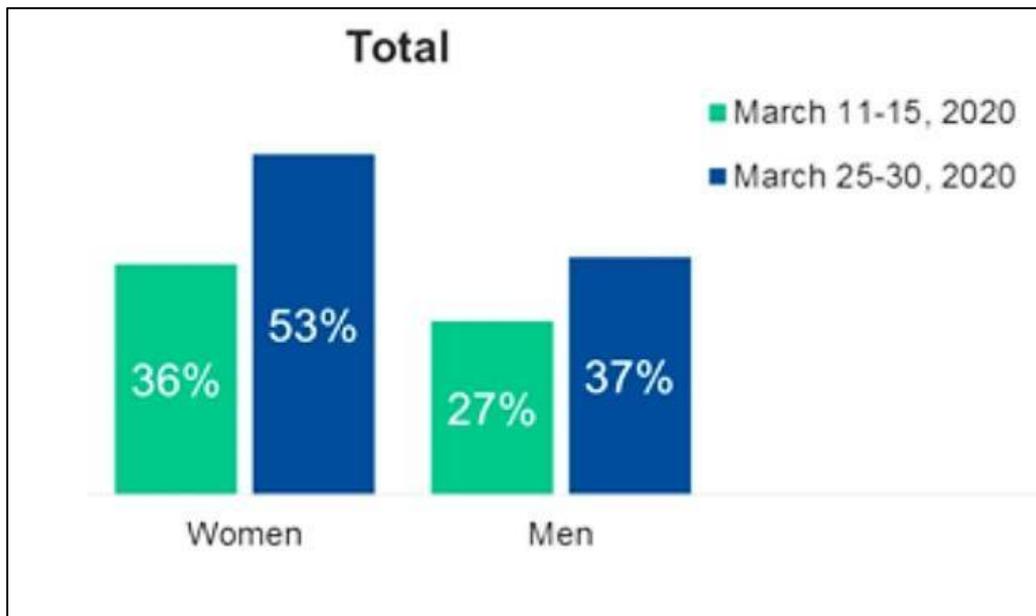


Figure 34: Cas COVID-19 en fonction du sexe (KFF coronavirus Poll, 2020).

Le nombre de décès est légèrement plus élevé chez les hommes que chez les femmes. Quant aux raisons qui pourraient expliquer cette différence est le fait que la proportion d'hommes qui fument est plus importante que celle des femmes. Ce qui conduit à des maladies pulmonaires chroniques, ainsi que les pathologies cardiovasculaires touchent davantage les hommes (Figure 34).

Ces facteurs de risque évidents n'excluent pas la recherche de spécificités biologiques liées au sexe dans les défenses immunitaires. Dans une expérience réalisée en 2017 sur quelques dizaines de souris infectées par le coronavirus du SARS, les mâles étaient plus gravement atteints que les femelles, ce qui a conduit les auteurs à poser l'hypothèse d'un rôle protecteur des hormones femelles (œstrogènes), mais seulement chez les souris. L'extrapolation de ces mécanismes à l'humain reste spéculative en l'absence de données scientifiques solides.

7. Population à risque particulière

Depuis le début de l'épidémie en monde; le SARS-CoV-2 infecte tous les humains sans exception, quel que soit leur âge ou leur sexe, où ils présentent des symptômes de légers à sévères selon l'état de santé du patient (Haladi, 2020).

En ce qui concerne le facteur de l'âge, selon les études qu'ils ont menées par les chercheurs, ils ont constaté que les personnes âgées sont plus susceptibles de contracter le virus. À l'inverse, les enfants pourraient être moins susceptibles d'être infectés ou, s'ils sont infectés, présenter des symptômes plus légers. De là, les enfants sont les moins touchés par le Covid 19. Une surprise pour les experts. L'une des hypothèses est qu'à force d'attraper d'autres coronavirus tout l'hiver, leurs défenses sont plus robustes que celles des adultes (Futura Santé, 2020).

En ce qui concerne le facteur de sexe, d'après certains experts, les hommes seraient aussi plus touchés que les femmes. Ils représentent presque les deux-tiers des décès. Mais cette différence pourrait être due à la cigarette : dans certains pays, les fumeurs sont surtout des hommes (Futura Santé, 2020).

Quant à l'état de santé, La majorité des patients atteints de formes graves du Covid-19 présentent au moins une comorbidité. L'hypertension et l'hypercholestérolémie sont les facteurs de risque les plus fréquents des patients entrant en réanimation, et sont associés, surtout pour l'hypertension à un sur-risque de décès. En plus des maladies respiratoires chroniques, maladies cardiovasculaires, diabète, cancers, maladies rénales chroniques,

maladies du foie, troubles de l'immunité, transplantations d'organes. L'obésité, en particulier l'obésité sévère ($IMC \geq 35$), est également sont des facteurs de risque très important, qui conduit à l'entrée en réanimation (Arnault *et al.*, 2020).

Conclusion

Les coronavirus sont impliqués dans de nombreuses maladies affectant l'homme et les animaux du rhume banal au SRAS. Une compréhension plus approfondie des différents membres de cette communauté virale a été rendue possible grâce à l'avancement des techniques de biologie moléculaire.

Les virus de cette famille, présentent des caractéristiques morphologiques et structurales communes, ainsi qu'une même stratégie originale de réplication. Toutefois, la pathogénie et l'épidémiologie des infections qu'ils provoquent sont mal connues.

Le nouveau *Coronavirus* identifié en décembre 2020 est relativement proche du *Coronavirus* humain du SRAS que le MERS. L'infection à MERS-CoV ne semble pas se propager aisément d'une personne à l'autre parce qu'il était plus confiné au Moyen-Orient, bien au contraire pour le COVID-19, qui avait provoqué une épidémie mondiale.

À partir de ce travail on peut conclure que le MERS COV est plus dangereux que le COVID-19 parce que le nombre de cas de MERS COV est faible par rapport au COVID-19, par contre le taux de mortalité est supérieur que le COVID-19.

Le MERS-CoV et le SARS-COV-2 sont parmi les coronavirus qui conduisent à des pandémies. Ils continuent de provoquer des maladies humaines sporadiques et reste sur la liste des priorités de l'OMS. Pour détecter la présence de ces virus, il est indispensable de disposer de tests performants permettant la recherche des coronavirus dans les milieux biologiques. Parmi ces techniques de diagnostic actuelles, il y'a le diagnostic direct réalisé par biologie moléculaire basé sur la détection de séquences spécifiques d'ARN par RTPCR sur divers prélèvements (respiratoires, selles,...) et le diagnostic radiologique basé sur la radiographie pulmonaire et/ou tomodensitométrie thoracique.

En Algérie, le ministère de la Santé a élaboré un plan national de préparation et de riposte aux infections pour le MERS-CoV et le COVID 19, conformément aux directives des centre américain de contrôle des maladies (CDC) et de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), dont l'objectif principal est de coordonner et de normaliser l'activité du secteur de la santé et d'autres secteurs au niveau national, pour réduire une éventuelle épidémie.

En ce qui concerne le traitement de ces deux virus, Il n'y a pas de vaccin ou de médicament clair disponible pour le moment. La thérapie est symptomatique, en fonction de

l'état clinique du patient. Le monde doit se préparer à une émergence de tout nouveau type de virus corona, car il est probable que ces virus continueront d'apparaître.

Académie national de pharmacie . coronavirus (en ligne) . (page consultée le 24/06/2020)
<https://dictionnaire.acadpharm.org/w/index.php?title=Coronavirus&oldid=328554>

Actions traitements. (2016). Ribavirine . Consulté le 09 15, 2020, sur l'adresse
<https://www.actions-traitements.org/wp-content/uploads/2016/08/RIBAVIRINE-BD.pdf>

Airtècnics. (2020). Efficacité de WELLISAIR contre le coronavirus - COVID-19. Récupéré sur
<https://www.airtecnicos.com/technology/wellisair-vs-coronavirus-covid-19-2>

Alagaili, A. N., Briese, T., Mishra, N., Kapoor, V., Sameroff, S. C., de Wit, E., ... & Epstein, J. H. (2014). Middle East respiratory syndrome coronavirus infection in dromedary camels in Saudi Arabia. *MBio*, 5(2), e00884-14.

Alghamdi I, Hussain I, Almalki S, Alghamdi M, Alghamdi M, El-Sheemy M. Le modèle du coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient en Arabie saoudite: une analyse épidémiologique descriptive des données du ministère saoudien de la Santé. *Int J Gen Med*. 2014; 7: 417-423

Allaerts, W. comment cela pourrait-il arriver? *Acta Biotheor* (2020). <https://doi.org/10.1007/S10441-020-09382-z>

Almeida;J.D.et Tyrre ;D.A(1967).The morphology of three previously uncharacterizes humain respiratory viruses that grow in orang culture .*J Gen Virol* 1 ; 175-17

Al-Omari, A., Rabaan, A. A., Salih, S., Al-Tawfiq, J. A., et Memish, Z. A. (2019). Épidémie de coronavirus MERS: implications pour les infections virales émergentes. *Microbiologie diagnostique et maladies infectieuses*, 93 (3), 265-285.

Al-Shomrani, B. M., Manee, M. M., Alharbi, S. N., Altammami, M. A., Alshehri, M. A., Nassar, M. S., Bakhrebah, M. A., & Al-Fageeh, M. B. (2020). Genomic Sequencing and Analysis of Eight Camel-Derived Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) Isolates in Saudi Arabia. *Viruses*, 12(6), 611. <https://doi.org/10.3390/v12060611>

Alsolamy S. Middle East Respiratory Syndrome: Knowledge to Date. *Crit Care Med* 2015; 43(6):1283-90.

AM Zaki, AM., Boheemen, S., TM Bestebroer, TM. ; Osterhaus, A., Fouchier, R. (2012) Isolement d'un nouveau coronavirus d'un homme atteint de pneumonie en Arabie Saoudite N. *Engl. J. Med.* , Vol 367, p 1814 – 1820.

Andersen, KG, Rambaut, A., Lipkin, WI., Edward, CH., Robert, FG. (2020). L'origine proximale du SRAS-CoV-2. *Nat Med* vol 26, page 450–452

Annan A, Baldwin HJ, Corman VM, Klose SM, Owusu M, Nkrumah EE, et al. Human betacoronavirus 2c EMC/2012-related viruses in bats, Ghana and Europe. *Emerg Infect Dis*. 2013;19:456–9.

Anthony, S. J., Ojeda-Flores, R., Rico-Chavez, O., Navarrete-Macias, I., Zambrana-Torrelío, C. M., Rostal, M. K., ... & Sotomayor-Bonilla, J. (2013). Coronaviruses in bats from Mexico. *The Journal of General Virology*, 94(Pt 5), 1028.

Aurélie Blaize, J. G. (2020). Test coronavirus : PCR, sérologique, pharmacie, laboratoire, où le faire ? Consulté le août 2020, sur le journal des femmes santé: <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-maladies/2623965-coronavirus-test-pcr-nez-serologique-antigenique-rapide-salivaire-ordonnance-gratuit-pharmacie-laboratoire/#test-coronavirus-virologique-PCR-nez-douloureux>

Belouzard, S., Millet, J.K., Licitra, B.N., and Whittaker, G.R. (2012). Mechanisms of coronavirus cell entry mediated by the viral spike protein. *Viruses* 4, 1011–1033

Benoit G, Julien P, Loubna E, Caroline S, Nicolas E, Xavier L, Fanny V, Anne G, Sylvie B, Vincent E, Valérie C, Alexandra M, Didier C, Jean-Claude M, Daniel M, Arnaud F, Sylvie vV, et al. Clinical features and viral diagnosis of two cases of infection with Middle East Respiratory Syndrome coronavirus: a report of nosocomial transmission. 2013.

Benqu, B. (2020, Février 27). *Le scanner nouvel étalon pour le dépistage précoce du Coronavirus*. Consulté le août 2020, sur Thema radiologie: <http://www.thema-radiologie.fr/actualites/2605/le-scanner-nouvel-etalon-pour-le-depistage-precoce-du-coronavirus.html>

Bermingham, A., Chand, M. A., Brown, C. S., Aarons, E., Tong, C., Langrish, C., ... & Pebody, R. G. (2012). Severe respiratory illness caused by a novel coronavirus, in a patient transferred to the United Kingdom from the Middle East, September 2012. *Eurosurveillance*, 17(40), 20290

Bersai, G. (2018). Diagnostique et surveillance des virus émergents. Rabat, Maroc: université mohammed V faculté de médecine et de pharmacie. Page 88

Bonnin, A. (2018, juillet 12). CARACTÉRISATION DE LA PROTÉINE S DU CORONAVIRUS HUMAIN 229E. LILLE, Centre d'Infection & d'Immunité de Lille (CIIL), Inserm U1019, CNRS UMR 8204, Institut Pasteur de Lille, Équipe Virologie Moléculaire & Cellulaire, France: UNIVERSITÉ DE LILLE.

Cascella M, Rajnik M, Cuomo A Scott C. Dulebohn, SC., Napoli, RD. (10 août 2020). Caractéristiques, évaluation et traitement du coronavirus (COVID-19). Dans: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 janv. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>

Castaño-Rodríguez, C., Honrubia, JM., Gutiérrez-Álvarez, J., DeDiego, ML., Jose L. Nieto-Torres, Jose M. Jimenez-Guardeño, Jose A. Regla-Nava, Raul Fernandez Delgado, Verdia-Báguena, C., Queralt-Martín, M., Kochan, G., Perlman, S., Vicente M. Aguilera, Isabel Sola, I., Luis Enjuanes, L. (mai 2018). Rôle des viroporines E, 3a et 8a du coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère dans la réplication et la pathogénèse. *mBio*, Vol 9 (3) e02325-17; DOI:10.1128 / mBio.02325-17

Cavanagh, D. (1997). Nidovirales: a new order comprising Coronaviridae and Arteriviridae. *Arch Virol* 142; 629-633.

Cavanagh, D., Davis, P. J., Pappin, D. J., Binns, M. M., Bourns, M. E., and Brown, T. D. (1986b). Coronavirus IBV: Partial amino terminal sequencing of spike polypeptide S2 identifies the sequence Arg-Arg-Phe-Arg-Arg at the cleavage site of the spike precursor polypeptide of IBV strains Beaudette and M41. *Virus Res.* 4:133–143.

CDC. (2020, février 19). Maladies zoonotiques | Une seule santé | CDC. (2020, février 19). <https://www.cdc.gov/onehealth/basics/zoonotic-diseases.html>

Cécile de Sèze avec AFP. (2020, 04 14). Cinq hypothèses sur l'origine du Covid-19, de la plus sérieuse à la plus farfelue. Consulté le 09 15, 2020, sur L'Express : https://www.lexpress.fr/actualite/societe/sante/cinq-hypotheses-sur-l-origine-du-covid-19-de-la-plus-serieuse-a-la-plus-farfelue_2124008.html

Centers for Disease Control and Prevention. (2019, 08 02). MERS Prevention & Treatment. Brown C., Carson G., Chand M., Zambon M., pour Public Health England et International Severe Acute Respiratory & Emerging Infection Consortium (2013). Traitement du MERS-CoV: outil d'aide à la décision. Outil de prise de décision clinique pour le traitement du MERS-CoV v.1.1, 29 juillet 2013 . Disponible sur: http://isaric.tghn.org/site_media/media/articles/Decision_Support_Document_v1_1_20130729.pdf Consulté le 5 octobre 2013 Récupéré sur <https://www.cdc.gov/coronavirus/mers/about/prevention.html>

Centers for Disease Control and Prevention. (2019, 08 02). *Tests de laboratoire du CDC pour le coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV)*. Consulté le 09 16, 2020, sur <https://www.cdc.gov/coronavirus/mers/lab/lab-testing.html>

Chang, C. K., Sue, S. C., Yu, T. H., Hsieh, C. M., Tsai, C. K., Chiang, Y. C., ... & Lin, C. H. (2006). Modular organization of SARS coronavirus nucleocapsid protein. *Journal of biomedical science*, 13(1), 59-72

Chauncey W. Crandall IV, M. a. (2020). *FIGHT BACK: Beat the Coronavirus*. États-Unis: Humanix Books.

Chen Y, Rajashankar KR, Yang Y, et al. Crystal structure of the receptor-binding domain from newly emerged Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J Virol*. 2013;87(19):10777–10783

Chen, Y., Liu, Q., & Guo, D. (2020). Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. *Journal of medical virology*, 92(4), 418-423

Chen, Z., Hu, J., Zhang, Z., Jiang, H., Han, S., Yan, D., Zhuang, R., Hu, B., Zhang, Z. (2020, avril 10). Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. *medRxiv*. doi:doi:<https://doi.org/10.1101/2020.03.22.20040758>

Chu DK, Oladipo JO, Perera RA, Kuranga SA, et al. . Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) in dromedary camels in Nigeria, 2015. *Euro Surveill* 2015; 20:30086

Chu, D. K., Poon, L. L., Gomaa, M. M., Shehata, M. M., Perera, R. A., Zeid, D. A., ... & Ali, M. A. (2014). MERS coronaviruses in dromedary camels, Egypt. *Emerging infectious diseases*, 20(6), 1049.

Claire N, A. (2020, Mars 30). *Chloroquine et hydroxychloroquine dans la prise en charge du COVID-19*. Récupéré sur Elsevier Connect: <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/medecine/chloroquine-et-hydroxychloroquine-dans-la-prise-en-charge-du-covid-19>

CliniSciences. (2020). SARS-CoV-2 (Covid-19) : Test Rapide IgG/IgM pour le diagnostic Clinisciences. Consulté le 09 15, 2020, sur <https://www.clinisciences.com/lire/newsletter-26/sars-cov-2-covid-19-test-rapide-2264.html>

Comment le coronavirus pénètre dans nos cellules et s'y réplique... Et comment le contrer. (2020, Mars 24). *Industrie-technologies*. Récupéré sur </article/covid-19-les-mecanismes-viraux-du-sras-cov2-et-les-medicaments-qui-s-y-attaquent.59681> (2020). Consulté le septembre 17, 2020, sur UniProt: <https://covid-19.uniprot.org/uniprotkb/P0DTC1>

Conzade, R., Grant, R., Malik, M. R., Elkholy, A., Elhakim, M., Samhoury, D., Ben Embarek, P. K., & Van Kerkhove, M. D. (2018). Reported Direct and Indirect Contact with Dromedary Camels among Laboratory-Confirmed MERS-CoV Cases. *Viruses*, 10(8). <https://doi.org/10.3390/v10080425>

Cotten M, Watson SJ, Kellam P, Al-Rabeeah AA, et al. . Transmission and evolution of the Middle East respiratory syndrome coronavirus in Saudi Arabia: A descriptive genomic study. *Lancet* 2013; 382:1993–2002

COVID-19 curriculum. (2020). Basic Virology and Immunology. Consulté le 09 16, 2020, sur <https://curriculum.covidstudentresponse.org/module-1-from-bench-to-bedside/basic-virology-and-immunology#basic-virology>

Davan-Soulas, M. (2020, Mai 20). *PCR, sérologique... quelles sont les avantages (et les inconvénients) de ces deux tests du Covid-19 ?* Consulté le 09 15, 2020, sur LCI: <https://www.lci.fr/sante/coronavirus-covid-19-pandemie-pcr-serologique-queelles-sont-les-avantages-et-les-inconvenients-de-ces-deux-tests-du-covid-19-2150238.html>

de Wit, E., van Doremalen, N., Falzarano, D., and Munster, V.J. (2016). SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Micro* 14, 523–534.

Delmas, B., and Laude, H. (1990). Assembly of coronavirus spike protein into trimers and its role in epitope expression. *J. Virol.* 64, 5367–5375.

Desjardins, J. (2010). *Role des protéines accessoires du coronavirus humain OC43*. Montréal, Québec , Canada : INRS-Institut Armand Frappier Université du Québec .

Dhama, K., Khan, S., Tiwari, R., Sircar, S., Bhat, S., Malik, YS., Karam Pal Singh, KP., Chaicumpa, W., D. Katterine Bonilla-Aldana, Alfonso J. Rodriguez-Morales. (2020). Coronavirus Disease 2019–COVID-19. *Coronavirus Disease 2019–COVID-19*. Vol 23(4). doi:10.1128/CMR.00028-20.

Dijkman, R., and van der Hoek, L. (2009). Human Coronaviruses 229E and NL63: Close Yet Still So Far. *J. Formos. Med. Assoc.* 108, 270–279.

Doctissimo. (2018, 19 novembre) Définition du terme Interféron. Consulté le 15/08/2020, sur <https://www.doctissimo.fr/sante/dictionary-medical/interferon>

Du, L., Yang, Y., Zhou, Y., Lu, L., Li, F., Jiang, S., (2017) MERS-CoV spike protein: a key target for antivirals, *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 21:2, 131-143, DOI: 10.1080/14728222.2017.1271415

Du, L. L. (2019). *MERS-CoV*. Bâle, Suisse: MDPI. Récupéré sur <https://www.mdpi.com/journal/viruses/special-issues/MERS-CoV>

Du, L., Yang, Y., Zhou, Y., Lu, L., Li, F., et Jiang, S. (2017). Protéine de pointe MERS-CoV: une cible clé pour les antiviraux. *Avis d'expert sur les cibles thérapeutiques*, 21 (2), 131-143.

Durai P, Batool M, Shah M, Choi S. Conavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient: transmission, virologie et ciblage thérapeutique pour aider à lutter contre les épidémies. *Exp Mol Med* 2015; 47 (8), e181. <https://doi.org/10.1038/emm.2015.76>

Esam I. Azhar, Ph.D., Sherif A. El-Kafrawy, Ph.D., Suha A. Farraj, M.Sc., Ahmed M. Hassan, M.Sc., Muneera S. Al-Saeed, B.Sc., Anwar M. Hashem, Ph.D., et Tariq A. Madani, MD. (2014, juin 26). Preuve de la transmission chameau-humain du coronavirus MERS. *Vol 370(26)*, p 2499-2505.

Esper, F., Weibel, C., Ferguson, D., Landry, M.L., and Kahn, J.S. (2005). Evidence of a Novel Human Coronavirus That Is Associated with Respiratory Tract Disease in Infants and Young Children. *J. Infect. Dis.* 191, 492–498.

Falsey, A.R., and Walsh, E.E. (2006). Viral Pneumonia in Older Adults. *Clin. Infect. Dis.* 42, 518–524.

Falzarano, D., de Wit, E., Rasmussen, A., Feldmann, F., Okumura, A., Scott, D., Brining, D., Bushmaker, T., Martellaro, C., Baseler, T., Benecke, A., Katze, M., Munster, V., et Feldmann, H. Le traitement par interféron- α 2b et ribavirine améliore les résultats chez les macaques rhésus infectés par le MERS-CoV. *Nat Med* 19, 1313–1317 (2013). <https://doi.org/10.1038/nm.3362> Family, H. (2020). *Novel Coronavirus Manual*. États-Unis: © HALADI FAMILY.

Fehr, A.R., and Perlman, S. (2015). Coronaviruses: An Overview of Their Replication and Pathogenesis. *Methods Mol. Biol.* Clifton NJ 1282, 1–23.

Forni D, Cagliani R, Mozzi A, Pozzoli U, Al-Daghri N, Clerici M, et al. Une sélection positive étendue entraîne l'évolution des protéines non structurales dans les bêta-coronavirus de la lignée C. *J Virol* 2016; 90 (7): 3627-39.

Futura Santé . (2019). *Coronavirus MERS-CoV*. Récupéré sur <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/medecine-coronavirus-mers-cov-13463/>

Galaean-Luc, O. N.-F. (2020, Mai). Méthodes diagnostiques du COVID-19. Récupéré sur <https://www.louvainmedical.be/fr/articles?rubrique=methodes-diagnostiques-du-covid-19>

Gao J, Lu G, Qi J et al. Structure du noyau de fusion et inhibition de la fusion par un peptide à répétition heptade dérivé de la protéine S du MERS-CoV. *J Virol*. 2013; 87: 13134—13140

Gao, H., Yao, H., Yang, S., and Li, L. (2016). From SARS to MERS: evidence and speculation. *Front. Med.* 10, 377–382.

Garbino, J., Crespo, S., Aubert, J.-D., Rochat, T., Ninet, B., Deffernez, C., Wunderli, W., Pache, J.-C., Soccac, P.M., and Kaiser, L. (2006). A Prospective Hospital-Based Study of the Clinical Impact of Non Severe Acute Respiratory Syndrome (Non-SARS)-Related Human Coronavirus Infection. *Clin. Infect. Dis.* 43, 1009–1015.

Garraud, O., F. Heshmati, F., Pozzetto, B., Lefrère, F., Girot, R., Saillol, A., Laperche, S., (2016). Paris, France. *Transfusion Clinique et Biologique*. Plasma therapy against infectious

pathogens, as of yesterday, today and tomorrow, *Transfusion Clinique et Biologique*, Vol 23, Pages 39-44. Gatignol, A. (2020). 9 JUIN 2020 - syndrome respiratoire aigue sévère du au coronavirus 2 (SRAS-COV-2): Faut-il cibler le virus, la cellule ou la maladie? John Libbey Eurotext.

Gaunt, E.R., Hardie, A., Claas, E.C.J., Simmonds, P., and Templeton, K.E. (2010). Epidemiology and Clinical Presentations of the Four Human Coronaviruses 229E, HKU1, NL63, and OC43 Detected over 3 Years Using a Novel Multiplex Real-Time PCR Method. *J. Clin. Microbiol.* 48, 2940–2947

Gonzalez Gompf, S. L. (2020, 01 22). MERS Transmission, Diagnosis, Incubation Period & Symptoms. Consulté le 08 22, 2020, sur MedicineNet: https://www.medicinenet.com/mers_middle_east_respiratory_syndrome/article.htm Gorbalenya a ;A. E. (2008). Genomics and Evolution of the Nidovirales. In *Nidovirus*; Stanley; P.;Gallagher; T. Snijder; E. J. ; eds. (Washington; DC; ASM Press); pp.15-28.

Gorbalenya, AE, Baker, SC, Baric, RS (2020). L'espèce *Coronavirus lié au syndrome respiratoire aigu sévère* : classer le 2019-nCoV et le nommer SARS-CoV-2. *Nat Microbiol.* vol 5. page 536–544. <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z>

Gouvernement du canada. (2020, juillet 22). *Les animaux et la COVID-19*. Consulté le 09 17, 2020, sur aem: <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/maladies/2019-nouveau-coronavirus/prevention-risques/animaux-covid-19.html>

Gouvernement du Canada. (2020b, 14 septembre). COVID 19: Liste de désinfectants pour les mains autoreses par Santé Canada. Consulté le 09 15, 2020, sur <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/desinfectants/covid-19/desinfectants-mains.html>

Gozlan, M. (2020, Mars 27). *Il était une fois les coronavirus*. Consulté le 08 10, 2020, sur Le Monde. fr: <https://www.lemonde.fr/blog/realitesbiomedicales/2020/03/27/il-etait-une-fois-les-coronavirus%E2%80%A8/>

Graham RL, Baric RS. Recombinaison, réservoirs et pointe modulaire: mécanismes de transmission interspécifique des coronavirus . *J Virol* 2010; 84 : 3134–3146

Groot, R.J., Baker, S.C., Baric, R.S., Brown, C.S., Drosten, C., Enjuanes, L., RA Fouchier, R.A., Galiano, M., Gorbalenya, A.E., Memish, Z.A., Perlman, S., Poon, L.L., Snijder, E.J., Stephens, G.M., Woo, P.C., Zaki, A.M., Zambon, M., Ziebuhr, J. (2013). Coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV): annonce du groupe d'étude sur les coronavirus J. *Virol.* , Vol 87, pp. 7,79 mille - 7 792.

Guery B, Poissy J, el Mansouf L, Séjourné C, Ettahar N. Caractéristiques cliniques et diagnostic viral de deux cas d'infection par le syndrome respiratoire du Moyen-Orient Coronavirus: un rapport de transmission nosocomiale. *Lancet* (Londres, Angleterre). 2013 juin; 381 (9885): 2265-2272. DOI: 10.1016 / s0140-6736 (13) 60982-4.

Guery, B., Alfandari, S., Leroy, O., Georges, H., D'escrivan, T., Kipnis, E., & Mouton, Y. (2003). Syndrome Respiratoire Aigu Sévère (Sars). 9.

Guo, J. P., Petric, M., Campbell, W., & McGeer, P. L. (2004). SARS corona virus peptides recognized by antibodies in the sera of convalescent cases. *Virology*, 324(2), 251-256.

Hagemeyer MC, Rottier PJ, de Haan CA. Biogenèse et dynamique des structures répliquatives du coronavirus. *Virus* 2012; 4: 3245-69. (8): 986-93.

Hamre, D. et Procknow, J.J. (1966). A new virus isolated from the human respiratory tract. *Proc Soc Exp Biol Med* 121, 190-193.

Hart, B. J., Dyal, J., Postnikova, E., Zhou, H., Kindrachuk, J., Johnson, R. F., Olinger, G. G., Frieman, M. B., Holbrook, M. R., Jahrling, P. B., & Hensley, L. (2014). Interferon- β and mycophenolic acid are potent inhibitors of Middle East respiratory syndrome coronavirus in cell-based assays. *The Journal of general virology*, vol 95(Pt 3), page 571–577. <https://doi.org/10.1099/vir.0.061911-0> Hemida, M. G., Chu, D. K., Poon, L. L., Perera, R. A., Alhamadi, M. A., Ng, H. Y., ... & Peiris, M. (2014). MERS coronavirus in dromedary camel herd, Saudi Arabia. *Emerging infectious diseases*, 20(7), 1231. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S67061>

Hulswit RJ, de Haan CA, Bosch BJ. Changements de protéine de pointe de coronavirus et de tropisme. *Adv Virus Res* 2016; 96 : 29–57

Hurst, KR, Koetzner, CA et Masters, PS (2009). Identification des domaines interagissants in vivo de la protéine nucléocapside du coronavirus murin. *Journal de virologie*, 83 (14), 7221-7234.

Ibrahim M. Ibrahim, Doaa H. Abdelmalek, Mohammed E. Elshahat, Abdo A. (2020). Elfiky, COVID-19 spike-host cell receptor GRP78 binding site prediction, *Journal of Infection*, Volume 80, Issue 5, Pages 554-562, ISSN 0163-4453, <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.02.026>.

Ibrahim, R. (2020, février 03). Le coronavirus suscite un avis de voyage de Brown en Chine. Récupéré sur le *Brown Daily Herald*: <https://www.browndailyherald.com/2020/02/03/coronavirus-prompts-brown-travel-advisory-china/>

Industrie-technologies. (2020, Mars 24). [Covid-19] Comment le coronavirus pénètre dans nos cellules et s'y réplique... Et comment le contrer. Récupéré sur </article/covid-19-les-mecanismes-viraux-du-sras-cov2-et-les-medicaments-qui-s-y-attaquent.59681>. (2020). Consulté le septembre 17, 2020, sur UniProt: <https://covid-19.uniprot.org/uniprotkb/P0DTC1>

Ithete, N. L., Stoffberg, S., Corman, V. M., Cottontail, V. M., Richards, L. R., Schoeman, M. C., ... & Preiser, W. (2013). Close relative of human Middle East respiratory syndrome coronavirus in bat, South Africa. *Emerging infectious diseases*, 19(10), 1697.

Jevšnik, M., Uršič, T., Žigon, N., Lusa, L., Krivec, U., and Petrovec, M. (2012). Coronavirus infections in hospitalized pediatric patients with acute respiratory tract disease. *BMC Infect. Dis.* 12, 365–365.

Jingwei Li, Jun Shao, Chengdi Wang, Weimin Li. (June 2020) The epidemiology and therapeutic options for the COVID-19, *Precision Clinical Medicine*, Vol 3, Issue 2, Pages 71–84, <https://doi.org/10.1093/pcmedi/pbaa017>

Jonathan Corum, c. z. (2020, avri 3). Bad News Wrapped in Protein: Inside the Coronavirus Genome. *The New York Times*. Récupéré sur

<https://www.nytimes.com/interactive/2020/04/03/science/coronavirus-genome-bad-news-wrapped-in-protein.html>

Kahn, J. S., & McIntosh, K. (2005). History and recent advances in coronavirus discovery. *The Pediatric infectious disease journal*, 24(11), S223-S227.

Karaoui, M. A. (2016). Coronavirus : Actualités diagnostiques, thérapeutiques préventives. Université MOHAMMED V DE Rabat Faculte de medecine et de pharmacie, 9. Rabat.Maroc. page 57

Kern, J. (2020, 01 27). Voilà à quoi ressemble le coronavirus de Wuhan. Consulté le 08 12, 2020, sur Futura Santé: <https://www.futura-sciences.com/sante/breves/virus-voila-ressemble-coronavirus-wuhan-1857/>

Khalafalla, A. I., Lu, X., Al-Mubarak, A. I., Dalab, A. H. S., Al-Busadah, K. A., & Erdman, D. D. (2015). MERS-CoV in upper respiratory tract and lungs of dromedary camels, Saudi Arabia, 2013–2014. *Emerging infectious diseases*, 21(7), 1153.

Killerby, M. E., Biggs, H. M., Midgley, C. M., Gerber, S. I., & Watson, J. T. (2020). Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Transmission. *Emerging Infectious Diseases*, 26(2), 191-198. <https://doi.org/10.3201/eid2602.190697> Kim, Y., Jedrzejczak, R., Maltseva, N. I., Wilamowski, M., Endres, M., Godzik, A., ... & Joachimiak, A. (2020). Crystal structure of Nsp15 endoribonuclease NendoU from SARS-CoV-2. *Protein Science*.

Kin, N., et Vabret, A. (2016). Les infections à coronavirus humains. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2016 (487), 25-33.

Kollias, A. K. (2020, Mai 04). Thromboembolic risk and anticoagulant therapy in COVID-19 patients: emerging evidence and call for action. *British Journal of Haematology*. Consulté le 09 15, 2020, sur <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7264537/>

Labtest - HOME. (2020). *La RT-PCR Covid 19, c'est quoi?* Consulté le 09 15, 2020, sur <http://www.labtestsonline.fr/News/les-tests-de-diagnostic-et-de-suivi-du-covid19.html>

Lai, M. M. C., Perlman, S., & Anderson, L. J. (2007). Coronaviridae. In D. M. Knipe, P. M. Howley, D. E. Griffin, M. A. Martin, R. A. Lamb, B. Roizman & S. E. Straus (Eds.), *Fields Virology* (5th ed., pp. 1305-1336). Philadelphia PA: Lippincott Williams & W

Lam, T. T.-Y., Jia, N., Zhang, Y.-W., Shum, M. H.-H., Jiang, J.-F., Zhu, H.-C.; Tong ; Y.-G.; Shi; Y.-X.; Ni; X.-B. ; Liao ; Y.-S. ; Li ; W.-J. ; Jiang ; B.-G. ; Wei ; W. ; Yuan ; T.-T. ; Zheng ; K. ; Cui ; X.-M. ; Li ; J. ; Pei ; G.-Q. ; Qiang ; X. ; ... Cao ; W.-C. (2020). Identifying SARS-CoV-2-related coronaviruses in Malayan pangolins. *Nature*. [en ligne] (page consultée le 19/06/2020). <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2169-0>

LCD Biogroup. (2020). Le diagnostic par RT-PCR. Consulté le 09 15, 2020, sur <https://www.biogroup-lcd.fr/covid-19/le-diagnostic-par-rt-pcr>

Lee N, Hui D, Wu A, Chan P, Cameron P, Joynt GM, et al. A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med* 2003; 348(20):1986–94.

Lemarie, E. (2003). Syndrome respiratoire aigu severe (SRAS): le point a l'ATS. *Revue des maladies respiratoires*, 20(5; CAHI 2), 6S67-6S72.

Lemke, C. (2020, Mai 20). *Covid-19 : tests sérologiques ELISA, TDR, TROD, auto-test, quelle différence ?* Récupéré sur Sciences et Avenir: https://www.sciencesetavenir.fr/sante/covid-19-elisa-tdr-trod-auto-test-quelle-difference_144490

Li, X., Geng, M., Peng, Y., Meng, L., Lu, S. (2020). Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19, *Journal of Pharmaceutical Analysis*, Vol 10, Issue 2, Pages 102-108, ISSN 2095-1779, <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2020.03.001>.

Lu G, Wang Q, Gao GF. Bat-to-human: caractéristiques de pointe déterminant le " saut d'hôte " des coronavirus SARS-CoV, MERS-CoV et au-delà. *Trends Microbiol* 2015; 23 (8): 468-78.

Lu, R., Zhao, X., Li, J., Niu, P., Yang, B., Wu, H., ... & Bi, Y. (2020). Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet*, 395(10224), 565-574.

Mackay IM, Arden KE. Coronavirus MERS: diagnostic, épidémiologie et transmission. *Virology* 2015; 12: 222.

Mahony, J.B., Petrich, A., and Smieja, M. (2011). Molecular diagnosis of respiratory virus infections. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 48, 217–249.

Martin J B Raamsman, J.K.L.A. de H.A.A.F. de V.G.G.H.V.P.J.M.R. (2000). Characterization of the Coronavirus Mouse Hepatitis Virus Strain A59 Small Membrane Protein E. *J. Virol.* 74, 2333.

Masters, P.S. (2006). The molecular biology of coronaviruses. *Adv. Virus Res.* 66,193–292.

McIntosh, K., Dees, G. H., Becker, W.B., Kapikian, A.Z. et Shanock ; R.M.(1967). Recovery in tracheal organ cultures of novel viruses from patients with respiratory disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 57,933-940 .

Medtandem (Réalisateur). (2020). COVID-19 ecographie lésions pulmonaires. [vidéo]. Récupéré sur <https://www.youtube.com/watch?v=ZqJHGqSCWso&list=LLFMtKrex7UFRb5F-wt82wQ&index=6&t=11s>

Meilleurs achats. coza. (2020). COVID-19 (SARS-Cov-2) Kit de test d'anticorps IgM (or colloïdal) - Boîte de 25 tests - Pour un usage diagnostique uniquement, ce n'est pas un test précis. Consulté le 24/08/2020, sur <https://betterbuys.co.za/product/covid-19-sars-cov-2igm-antibody-tes>

Memish, Z. A., Mishra, N., Olival, K. J., Fagbo, S. F., Kapoor, V., Epstein, J. H., ... & Kapoor, A. (2013). Middle East respiratory syndrome coronavirus in bats, Saudi Arabia. *Emerging infectious diseases*, 19(11), 1819.

Memish, Z.A., Perlman, S., Van Kerkhove, M., Alimuddin Zumla, A. (2020). Syndrome respiratoire du Moyen-Orient. page 3.

Menachery, V. D., Mitchell, H. D., Cockrell, A. S., Gralinski, L. E., Yount, B. L., Graham, R. L., ... et Dinno, K. (2017). Les ORF accessoires MERS-CoV jouent un rôle clé dans l'infection et la pathogénèse. *MBio*, 8 (4).

Meštrović, Tomislav. (2019, 27 février) Diagnostic respiratoire de coronavirus de syndrome de Moyen-Orient (MERS-CoV). News-Medical. Récupéré le 15 septembre 2020 sur [https://www.news-medical.net/health/Middle-East-Respiratory-Syndrome-Coronavirus-\(MERS-CoV\)-Diagnosis.aspx](https://www.news-medical.net/health/Middle-East-Respiratory-Syndrome-Coronavirus-(MERS-CoV)-Diagnosis.aspx).

Millet JK, Whittaker GR. Entrée dans la cellule hôte du coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient Après une activation en deux étapes médiée par la furine de la protéine de pointe. PNAS 2014; 111 (42): 15214--9.

Milne-Price S, Miazgowiec KL, Munster VJ. L'émergence du coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient. *Pathog Dis* . 2014; 71 (2): 121-136. doi: 10.1111 / 2049-632X.12166

Mousavizadeh, L., Genotype, SG. (2020). Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis, *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, ISSN 1684-1182, <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.03.022>

Na Zhu, P. D. (2020, février 20). Un nouveau coronavirus chez des patients atteints de pneumonie en Chine, 2019. *NEJM.org.*, 382, 727-733 . doi:DOI: 10.1056 / NEJMoa2001017

Narayanan, K., Huang, C., Makino, S. (2008). Coronavirus Accessory Proteins . In *Nidovirus*, Stanley, P., Gallagher, T., Snijder, E.J., eds. (Washington, DC, ASM Press), pp.235-244.

National Geographic. (2020, Avril 02). Comment les virus comme le coronavirus passent-ils de l'animal à l'Homme ? Consulté le 08 22, 2020, sur <https://www.nationalgeographic.fr/sciences/2020/04/comment-les-virus-comme-le-coronavirus-passent-ils-de-lanimal-lhomme>

Neuman BW, Chamberlain P, Bowden F, Joseph J (2014). Atlas de la structure de la réplicase du coronavirus. *replicase structure. Virus Res* 2014;194:49–66.

Neuman, B. W., Buchmeier, M. J. (2016). Architecture supramoléculaire de la particule de coronavirus. Dans *Advances in virus research* (Vol. 96, pp. 1-27). Presse académique.

Neuman, B. W., Kiss, G., Kunding, A. H., Bhella, D., Baksh, M. F., Connelly, S., ... & Siddell, S. G. (2011). A structural analysis of M protein in coronavirus assembly and morphology. *Journal of structural biology*, 174(1), 11-22

Nowotny, N., & Kolodziejek, J. (2014). Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) in dromedary camels, Oman, 2013. *Eurosurveillance*, 19(16), 20781.

Oboho, I. K., Tomczyk, S. M., Al-Asmari, A. M., Banjar, A. A., Al-Mugti, H., Aloraini, M. S., ... et Swerdlow, D. L. (2015). Épidémie de MERS-CoV 2014 à Djeddah - un lien avec les établissements de santé. *New England Journal of Medicine*, 372 (9), 846-854.

Omrani, AS, Al-Tawfiq, JA et Memish, ZA (2015). Coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV): interaction animal-humain. *Pathogènes et santé mondiale* , 109 (8), 354–362. <https://doi.org/10.1080/20477724.2015.1122852>.

Ong SWX, Tan YK, Chia PY., Lee, TH., Ng, OT., Wong, MSY., Marimuthu, K.(2020). Contamination de l'air, de l'environnement de surface et de l'équipement de protection individuelle par le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-

CoV-2) d'un patient symptomatique. *JAMA*; Vol 323 (16): page 1610–1612. doi: 10.1001 / jama.2020.3227

Organisation mondiale de la santé. (2015, Juin). Prévention et lutte contre les infections lors de la prise en charge de cas probables ou confirmés d'infection par le coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV). Récupéré sur http://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/ipc-mers-cov/fr/

Organisation Mondiale de la Santé. (2017, 26 mai) OMS | Foire aux questions sur le coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV). Consulté le 08 12, 2020, sur http://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/faq/fr/

Organisation mondiale de la santé. (2019, mars 11). Coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV). Consulté le 09/15/2020, sur [https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-\(mers-cov\)](https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-(mers-cov))

Organisation mondiale de la santé. (2020a, février 27). Situation épidémiologique: Epidémie du COVID-19, maladie à Virus Ebola en RDC (Provinces : Nord-Kivu & Ituri) Réunion du Groupe régional Santé (RHWG). 5. Dakar, Sénégal.

rganisation mondiale de la santé. (2020b, Avril 17). Q&A on coronavirus (COVID-19). Consulté le 09 15, 2020, sur <https://www.who.int/news-room/q-a-detail/q-a-coronaviruses>

Organisation mondiale de la santé. Maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) : questions-réponses [en ligne] (page consultée le 13/06/2020). <https://www.who.int/fr/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public/q-a-coronaviruses>

Organisation mondiale de la santé. Coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV) [en ligne] (page consultée le 12/06/2020). [https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-\(mers-cov\)](https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-(mers-cov))

Panadora protocols. (2020). Real-time RT-PCR for diagnosing 2019-nCoV. Consulté le 09 15, 2020, sur <https://www.pandora-id.net/200203%20Outbreak%20diagnostics%202019-nCoV%20-%20Protocol.pdf>

Pensaert, M., Callebaut, P. (1978) The coronaviruses. Clinical and structural aspects with some practical implications. *Ann. Med. Veto*, 122 : 301-322.

Perera, R. A., Wang, P., Gomaa, M. R., El-Shesheny, R., Kandeil, A., Bagato, O., ... & Li, M. (2013). Seroepidemiology for MERS coronavirus using microneutralisation and pseudoparticle virus neutralisation assays reveal a high prevalence of antibody in dromedary camels in Egypt, June 2013. *Eurosurveillance*, 18(36), 20574.

Philippe Colson, P., Rolain, JM., Lagier, JC., Brouqui, P., Raoult, D. (2020, Février 27). Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. Vol 55(4). page 3. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105932>

Poon, L. L. M., Chu, D. K. W., Chan, K. H., Wong, O. K., Ellis, T. M., Leung, Y. H. C., Lau, S. K. P., Woo, P. C. Y., Suen, K. Y., Yuen, K. Y., Guan, Y., & Peiris, J. S. M. (2005).

Identification of a Novel Coronavirus in Bats. *Journal of Virology*, Vol 79(4), page 2005. <https://doi.org/10.1128/JVI.79.4.2001-2009.2005>.

Prange-Schmidt S. Update MERS. *Krankenhaushyg Infektionsverhut.* (2015); Vol 37(5):209-212. doi:10.1016/j.khinf.2015.08.004

Prasannavenkatesh Durai, M. B. (2015). Coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient: transmission, virologie et ciblage thérapeutique. *Médecine expérimentale et moléculaire*. Consulté le 09 16, 2020, sur <https://www.nature.com/emm/>

Prill, M.M., Iwane, M.K., Edwards, K.M., Williams, J.V., Weinberg, G.A., Staat, M.A., Willby, M.J., Talbot, H.K., Hall, C.B., Szilagyi, P.G., et al. (2012). Human Coronavirus in Young Children Hospitalized for Acute Respiratory Illness and Asymptomatic Controls. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 31, 235–240.

Pringle, C.R.(1996). Virus taxonomy 1996 -a bulletin from the Xth International Congress of Virology in Jerusalem. *Arch Virol* 141; 2251-2256.

Qian Z, Dominguez SR, Holmes KV. Rôle de la glycoprotéine de pointe du coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient humain (MERS-CoV) dans l'entrée du virus et la formation de syncytia . *PLoS One* 2013; 8 : e76469

Rahul Vijay. (2020). MERS Coronavirus Methods and Protocols. Hatfield, Hertfordshire, Royaume-Uni. vol 2099.page 92.

Raj V.S., Mou H., Smits S.L., Dekkers D.H., Müller M.A., Dijkman R. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC. *Nature*. 2013;495(7440):251–254.

Rees, V. (2020, mars 03). Visualisation 3D de la surface COVID-19 publiée pour les chercheurs. Récupéré sur Drug Target Review: <https://www.drugtargetreview.com/news/57287/3d-visualisation-of-covid-19-surface-released-for-researchers/>

Renault, L., Labadie, J. P., Aynaud, J. M., Vaissaire, J., & Maire, C. (1976). Importance de la gastro-entérite transmissible dans l'étiologie des troubles digestifs du porc. *Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France*.

Research square. (2020, juin 04). Effect of early oseltamivir on COVID-19-suspected outpatients without hypoxia. doi:DOI:10.21203/rs.3.rs-33046/v1

Reusken, C. B., Farag, E. A., Jonges, M., Godeke, G. J., El-Sayed, A. M., Pas, S. D., ... & Alhajri, F. (2014). Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) RNA and neutralising antibodies in milk collected according to local customs from dromedary camels, Qatar, April 2014. *Eurosurveillance*, 19(23), 20829.

Sandro G. Viveiros Rosa Wilson C. Santos. (08 mai 2020)..Essais cliniques sur le repositionnement des médicaments pour le traitement COVID-19. *Journal panaméricain de santé publique*, 44, e40. Consulté le 09 15, 2020, sur <https://www.scielosp.org/article/rpsp/2020.v44/e40/>

Santé, O. M. (2015, juin). Dépistage en laboratoire du coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV). Consulté le 18/08/2020, sur https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/185295/WHO_MERS_LAB_15.1_fre.pdf;jsessionid=943DCBFB61D953A2E4C5EF93976A9B4C?sequence=1

Sattar, S. A., Springthorpe, V. S., Karim, Y., & Loro, P. (1989). Chemical disinfection of non-porous inanimate surface experimentally contaminated with four human pathogenic viruses. *Epidemiology and Infection*, 102(3), 493-505.

Schalk, A.F et Hawn, M.C. (1931). An apparently new respiratory disease of baby chicks. *JA Vet Med Assoc*, 78, 413-422

Schlegel, T. (2020, mai 10). *Covid-19 : sur la piste de l'origine animale*. Consulté le 09 17, 2020, sur france culture: <https://www.franceculture.fr/sciences/covid-19-sur-la-piste-de-lorigine-animale>

Schoeman, D., Fielding, BC. (mai 27, 2019). Protéine d'enveloppe du coronavirus: connaissances actuelles. *Virology* 16 (1), page 69. <https://doi.org/10.1186/s12985-019-1182-0>

Sellin, L. (2020, juillet 22). Une nouvelle étude réfute le récit de la Chine selon lequel le COVID-19 est une transmission naturelle d'animal à humain. Consulté le 09 15, 2020, sur WION: <https://www.wionews.com/opinions-blogs/new-study-refutes-chinas-narrative-of-covid-19-being-a-natural-animal-to-human-transmission-315100>

Sheahan, TP, Sims, AC, Leist, SR, Schäfer, A., Won, J., Brown, AJ., Montgomery, SA., Hogg, A., Babusis, D., Clarke, MO., Spahn, JE., Bauer, L., Sellers, S., Porter, D., Feng, JY., Cihlar, T., Jordan, R., Denison, MR., Baric, RS. (2020). Efficacité thérapeutique comparative du remdesivir et de l'association lopinavir, ritonavir et interféron bêta contre le MERS-CoV. *Nat Commun* 11, 222. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13940-6>

Shereen, M. A., Khan, S., Kazmi, A., Bashir, N., & Siddique, R. (2020). COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *Journal of advanced research*, 24, 91–98. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2020.03.005>.

Shirato K, Kawase M, Matsuyama S. Middle East respiratory syndrome coronavirus infection mediated by the transmembrane serine protease TMPRSS2. *J Virol* 2013;87(23):12552–61.

Siddell, S., Wege, H., Ter Meulen, V. (1982) The structure and replication of coronaviruses. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, 99 : 131-163.

Thomas Mourez, S. B. (2019). *Traité de Virologie Médicale*. paris: Société Française de Microbiologie - SFM. Page 547-548

Thomas Mourez, S. B. (2019). *Traité de Virologie Médicale*. paris: Société Française de Microbiologie – SFM. page 550.

Tinku Joseph, M. A. (2020). International pulmonologist's consensus on COVID-19.

Tinku, J, Ashkan, M. (2020). International pulmonologist's consensus on COVID-19. page 2.

Tinku, J, Ashkan, M. (2020) International pulmonologist's consensus on COVID-19. page 1

Trouillet-Assant, S., Viel, S., PharmD, Gaymard, A., Pons, S., Richard, JC., Perret, M., Villard, M., Brengel-Pesce, K., Lina, B., Mezidi, M., Bitker, Belot, LB.. (2020, avril 29). Déficit en Interféron-alpha des patients COVID-19 : de nouvelles perspectives thérapeutiques. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. doi:DOI: 10.1016/j.jaci.2020.04.029

Vabret, A., Dina, J., Brison, E., Brouard, J., and Freymuth, F. (2009). Coronavirus humains (HCoV). *Pathol. Biol.* 57, 149–160.

Vabret, A., Dina, J., Gouarin, S., Petitjean, J., Tripey, V., Brouard, J., and Freymuth, F. (2008). Human (non-severe acute respiratory syndrome) coronavirus infections in hospitalised children in France. *J. Paediatr. Child Health* 44, 176–181.

Vaishali, Y., Vasudha, D., Akanksha, V., Richa, A. (2020, Mai). (PDF) A threat that goes “viral” in the world: story of the COVID-19 (A popular science article). Consulté le 09 15, 2020, sur ResearchGate: https://www.researchgate.net/publication/341579375_A_threat_that_goes_viral_in_the_world_story_of_the_COVID-19_A_popular_science_article

Van Boheemen, S., de Graaf, M., Lauber, C., Bestebroer, TM, Raj, VS, Zaki, AM, ... et Fouchier, RA (2012b). Characterization génomique d'un coronavirus nouvellement découvert associé au syndrome de détresse respiratoire aigu chez l'homme. *MBio*, 3 (6).

Van Boheemen, S., Zaki, A.M., Bestebroer, T.M., Osterhaus, A.D., Fouchier, R.A. (2012a). Isolement d'un nouveau coronavirus d'un homme atteint de pneumonie en Arabie saoudite. *N Engl J Med* 367, 1814-1820.

Van Boheemen, S., Zaki, A.M., Bestebroer, T.M., Osterhaus, A.D., et Fouchier, R.A. (2012). Isolement d'un nouveau coronavirus d'un homme atteint de pneumonie en Arabie saoudite. *N Engl J Med* 367, 1814-1820.

Van Doremalen, N., Gerber, S., Lloyd-Smith, J., de Wit, E. & Munster, V. (2020). Aerosol and surface stability of HCoV-19 (SARS-CoV-2) compared to SARS-CoV-1 [Preprint]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*. <https://doi.org/10.1101/2020.03.09.20033217>

Vellingiri, B., Jayaramayya, K., Iyer, M., Narayanasamy, A., Govindasamy, V., Giridharan, B., ... & Rajagopalan, K. (2020). COVID-19: A promising cure for the global panic. *Science of The Total Environment*, 138277.

Virology : Coronaviruses. (1968). *Nature*, 220(5168), 650. <https://doi.org/10.1038/220650b0>

Wan Y., Shang J., Graham R., Baric R.S., Li F. (2020). Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS. *J Virol*

Wang N, Shi X, Jiang L, Zhang S, Wang D, Tong P, et al. Structure of MERS-CoV spike receptor-binding domain complexed with human receptor DPP4. *Cell Res* 2013;23 (8):986–93.

Weiss, S.R., and Leibowitz, J.L. (2011). Coronavirus pathogenesis. *Adv. Virus Res.* 81, 85–164.

Wick, G. (2020). Le coronavirus 2 de l'épidémie de Wuhan 2019-Ncov

Wikipédia. (2020, Mars). Épidémie de coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient en 2012. Consulté le 07 22, 2020, sur https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/7/7d/World_MERS_outbreak.svg

Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SRAS et MERS: informations récentes sur les coronavirus émergents. *Nat Rev Microbiol* 2016; 14: 523-534

World Health Organization (WHO). (2015). Laboratory testing for Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus-Interim recommendations (revised) September 2014.

world health organization. (2019, 03 19). *world health organization*. Récupéré sur [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-\(mers-cov\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-(mers-cov))

World Health Organization. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV). [en ligne] (page consultée le 12/06/2020). <http://www.who.int/emergencies/mers-cov/en/>

worldometer. COVID-19 CORONAVIRUS PANDEMIC [en ligne] (page consultée le 13/06/2020). <https://www.worldometer.info/coronavirus/?#countries>.

Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020

Wu, A., Peng, Y., Huang, B., Ding, X., Wang, X., Niu, P., ... et Sheng, J. (2020). Composition du génome et divergence du nouveau coronavirus (2019-nCoV) originaire de Chine. *Hôte cellulaire et microbe*.

Xaillé, A. (2020, Sptember 09). Test Covid-19 PCR : où télécharger le formulaire ? qui est prioritaire. Consulté le 09 15, 2020, sur TOP Santé: <https://www.topsante.com/medecine/maladies-infectieuses/zoonoses/test-covid-pcr-salivaire-sanguin-635661>

Xia, S., Liu, Q., Wang, Q., Sun, Z., Su, S., Du, L., ... et Jiang, S. (2014). Inhibiteurs de l'entrée du coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV) ciblant la protéine de pointe. *Recherche sur les virus*, 194, 200-210.

Yang Y, Liu C, Du L, Jiang S, Shi Z, Baric RS, et al. Two mutations were critical for bat-tohuman transmission of Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J Virol* 2015a;89(17):9119–23.

Yang, D., & Leibowitz, J. L. (2015). The structure and functions of coronavirus genomic 3' and 5' ends. *Virus research*, 206, 120-133.

Yang, Y., M., Hsu, C., Y., Lai, C., C., Yen, M., F., Wikramaratna, P.S., Chen, H., H., and Wang, T., H. (2017). Impact of Comorbidity on Fatality Rate of Patients with Middle East Respiratory Syndrome. *Sci. Rep.* 7, 11307.

Yang, Y., Zhang, L., Geng, H., Deng, Y., Huang, B., Guo, Y., Zhao, Z., Tan, W. (2013). Les protéines structurelles et accessoires M, ORF 4a, ORF 4b et ORF 5 du coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV) sont de puissants antagonistes de l'interféron (Vol. 4). doi: DOI 10.1007 / s13238-013-3096-8

Yusof, M. F., Eltahir, Y. M., Serhan, W. S., Hashem, F. M., Elsayed, E. A., Marzoug, B. A., ... et Al Muhairi, S. S. (2015). Prévalence du coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-

Orient (MERS-CoV) chez les dromadaires dans l'émirat d'Abu Dhabi, aux Émirats arabes unis. *Gènes de virus*, 50 (3), 509-513.

Zhang Z, Shen L, Gu X. Dynamique évolutive du MERS-CoV: recombinaison potentielle, sélection positive et transmission. *Sci Rep* 2016a; 6: 25049.

Zhang, S., Tuo, J., Huang, X., Zhu, X., Zhang, D., Zhou, K., Yuan, L., Luo, H., Zheng, B., Yuen, K., et al. (2018). Epidemiology characteristics of human coronaviruses in patients with respiratory infection symptoms and phylogenetic analysis of HCoVOC43

Ziebuhr; J (2016). *Coronavirus*. Amsterdam. Elsevier ; Acad. Press. 295p. *Advances in virus research*.

MERS et COVID-19

Mémoire de fin de cycle pour l'obtention du diplôme de Master en biologie moléculaires des microorganismes.

Les coronavirus forment une immense famille de virus infectant principalement les animaux. Cependant ces virus peuvent parfois causer des infections chez l'homme le plus souvent associée à des rhumes et des syndromes grippaux bénins. Parfois ils peuvent causer des complications respiratoires chez des personnes immunodéprimées. Des infections à coronavirus ne sont généralement pas diagnostiqués en raison de leur caractère bénin et leur guérison spontanée. Ces virus se transmettent d'homme à homme par voie aérienne au contact de sécrétions ou à celui des objets contaminés particulièrement en période hivernale. Deux coronavirus ont entraîné des épidémies graves parfois mortelles chez l'homme. Le SARS responsable d'une épidémie mondiale entre novembre 2002 et juillet 2003, et le MERS identifié pour la première fois en 2012 au moyen orient. En 2019 un nouveau coronavirus a été identifié en chine. Les symptômes majeurs sont la fièvre, la toux et des difficultés respiratoires ainsi que des troubles gastro-intestinaux. SRAS et MERS ont pour origine la chauve-souris puis un animale intermédiaire la civette vendu et consommée en chine en ce qui concerne le SRAS et le dromadaire pour ce qui concerne le MERS. Il n'existe pas pour l'instant de médicaments spécifiques contre ces virus ni de vaccin. Pour enrayer ce problème de santé inhabituel, l'OMS encourage les pays à se préparer à lutter contre toute propagation potentielle, à cet effet, les pays doivent instaurer un confinement pour diminuer la propagation de ces virus.

Mots clés : infection respiratoire, MERS-CoV, SARS-CoV-2, Wuhan, Moyen-Orient, COVID-19, MERS

Jury d'évaluation :

Président de jury : Prof. BENHIZIA Yacine

Examineur : Dr. OULMI Lamia

Encadreur : Prof. KITOUNI Mahmoud