الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur
et de la Recherche Scientifique

Université
Dr.Yahia FARES de MEDEA

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

جامعة الدكتور يحي فارس بالمدية

Faculté des sciences-Département SNV

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES

En vue de l'obtention du Diplôme de MASTER

En : Sciences Biologiques

Option : IMMUNOLOGIE ET MALADIES INFECTIEUSES

THÈME

Enquête épidémiologique de la COVID-19 dans la wilaya de Médéa, a la suite des compagnes de vaccination

Présenté par :

- ***Amari mohammed***
- ***mokhtari abd alkader***

Membre de jury

M. B. MEDDAH, MAA, Médéa	**Encadreur**
Dr.M. MOKHTARI , Médecin spécialiste en épidémiologie EPHM	**Co-promoteur**
M. M. KHAMES, MCA, Médéa	**Examinateur**
M.B.CHAMI ,MAA ,Médéa	**Examinateur**

Année universitaire : 2021/2022

Remerciements

Nos remerciements s'adressent d'abord à Dieu le tout puissant et miséricordieux de nous avoir donné la force et la patience pour achever ce modeste travail.

En second lieu, nous remercions vivement notre cher promoteur ***« Mr. Meddah .B »*** *pour sa disponibilité et ses conseils précieux, ses orientations et ses efforts élaborés pour réaliser ce travail.*
Nous sommes très honoré de vous avoir comme promoteur de notre thèse.
Nous vous remercions pour la gentillesse et la spontanéité avec lesquelles vous avez.
bien voulu diriger ce travail.

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

Nous remercions également ***« Dr. Mokhtari.M »*** *chef d'unité d'épidémiologie au niveau de l'EPH Médéa pour son aide précieux et ses conseils fructueux.*

Nos profonds remerciements vont également à toute l'équipe de université de ***«*** *Docteur Yahia farés****»***

Nos profonds remerciements vont également à toute l'équipe de l'EPH de

Médéa.

Nos remerciements vont aussi à tous les membres du jury qui ont accepté
de jugé ce travail.

Merci

Dédicaces

Je commence par rendre grâce à dieu et sa bonté, pour la patience, la compétence et le courage qu'il m'a Donné pour arriver à ce stade.

Avec tout mon amour éternel et avec l'intensité de mes émotions je dédie ce travail:

Ma très chère mère

Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du

Dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi. Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études.

Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte.je te dois ce que je suis aujourd'hui e ce que je serais demain, ma réussite est la tienne.

A Mon cher papa

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

A mes chers frères **farid ;fatma** ;**djahida**

Tous les mots ne peuvent exprimer tous mes sentiments de respect, et d'amour envers vous. Qu'ALLAH Puisse vous accorder une longue vie, santé, et paix

À mon binômes abd alkhader

A mes chers amis

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

Amari Mohammed

Dédicaces

A mes très chers parents

Autant de phrases et d'expressions aussi éloquentes ne soient-elles aussi expressives à vous rendre, Le respect, la reconnaissance la gratitude, l'amour. Vous m'avez tellement m'inculquer le sens de la responsabilité, de l'optimisme et de la confiance en soi face aux difficultés de la vie. Vos conseils ont toujours guidé mes pas vers la réussite. Votre patience sans fin, compréhension et encouragement sont pour moi le soutien indispensable que vous avez toujours su m'apporter. Je vous dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je ferai toujours de mon mieux pour rester votre fierté et ne jamais vous décevoir. Que Dieu le tout puissant vous préserve, vous accorde santé, bonheur, quiétude de l'esprit et vous protège de tout mal.

À mes chers enseignants et ceux qui m'ont aidé*, que je leur tenir le respect, la dignité, la reconnaissance, d'être patience, et d'être compréhensifs avec moi, je tiens à vous remercie tous et a vous souhaiterai tout le bonheur dans votre vie, et que Dieu vous bénit tous.*

A mes chers amis

A mon collègue et binôme Amari Mohammed, que je lui ai espérer la réussite et le succès dans sa future vie.

Mokhtari Abdelkader

Résume

La maladie à coronavirus (COVID-19) est une maladie infectieuse causée par un coronavirus nouvellement découvert connu sous le nom de "virus du syndrome respiratoire aigu sévère 2", symbolisé par SARS-CoV2 ou Covid-19. Il se propage principalement par les gouttelettes de salive ou les sécrétions nasales lorsqu'une personne infectée tousse ou éternue.

La plupart des personnes qui contractent la Covid-19 ont une forme respiratoire légère à modérée et se rétablissent souvent sans avoir recours à un traitement spécifique. Les personnes âgées et celles souffrant de problèmes médicaux sous-jacents tels que les maladies cardiovasculaires, le diabète, les maladies respiratoires chroniques et le cancer sont les plus à risque de développer une forme grave.

Pour cela une étude rétrospective descriptive a été accomplie, sur260 Person , des données ont été recueillies auprès les personnes non programmées consultant au niveau des services des urgences de l'EPH Mohamed Boudiaf MEDEA, , hors urgence Covid-19. Les données ont été analysées avec le logiciel Excel.

Parmi les 260 personnes étudiées, il y avait 46 personnes infectées par COVID-19 avec un pourcentage égal des deux sexes (53% de femmes et 47% d'hommes), et le tranche d'âge le plus infecté était (54,5-64,5) avec un pourcentage de 28%, le niveau d'instruction supérieur était le plus infecté avec un pourcentage de 39%, les patients ont été diagnostiqués avec PCR et TDM, avec un pourcentage de 60%, et le taux d'infection au cours des mois était variable et instable.

Parmi les 260 qui ont été étudiés, il y avait 56 personnes vaccinées, à un taux de 57% pour les hommes et 43% pour les femmes, et la tranche d'âge était la plus vaccinée (64,5-74,5) de 27%, et les deux niveaux d'éducation étaient secondaires les plus vaccinés et supérieurs de 50 %, les personnes qui avaient une pression artérielle élevée étaient les plus vaccinées par rapport aux autres maladies de 32 %, durant les mois de juillet et août 48 % des personnes étudiées étaient vaccinées.

Les résultats ont montré que la prévalence du virus de la COVID-19 et la vaccination contre celui-ci étaient inchangées par rapport aux facteurs étudiés (âge, sexe, niveau de scolarité...). Voir le petit nombre de personnes réfléchies.

Mots clés: covid-19, épidémiologiques, vaccination .

Abstract

Corona virus disease (COVID-19) is an infectious disease caused by a newly discovered corona virus known as Severe Acute Respiratory Syndrome 2 virus, symbolized by SARS-CoV2 or Covid-19. It is mainly spread by saliva droplets or nasal secretions when an infected person coughs or sneezes.

Most people who contract Covid-19 have mild to moderate respiratory form and often recover without specific treatment. The elderly and those with underlying medical conditions such as cardiovascular disease, diabetes, chronic respiratory diseases and cancer are at the greatest risk of developing a serious form.

For this purpose, a descriptive retrospective study was carried out, on 260 Person , data were collected from unscheduled persons consulting at the emergency department level of the EPH Mohamed Boudiaf MEDEA, outside Covid-19 emergency. The data was analyzed with the Excel software.

Of the 260 people studied, there were 46 people infected with COVID-19 with an equal percentage of both sexes (53% women and 47% men), and the most infected age group was (54.5-64.5) with a percentage of 28%. the highest level of education was most infected at 39%, the patients were diagnosed with PCR and CT, at 60%, and the rate of infection over the months was variable and unstable.

Of the 260 that were studied, there were 56 people vaccinated, at a rate of 57% for men and 43% for women, and the age group was the most vaccinated (64.5-74.5) of 27%, and the two levels of education were the most vaccinated and 50% higher. people with high blood pressure were the most vaccinated compared to other 32% diseases, during the months of July and August 48% of those studied were vaccinated.

The results showed that the prevalence of the COVID-19 virus and vaccination against it were unchanged compared to the factors studied (age, sex, level of education...). See the small number of thoughtful people.

Keywords:covid-19,epidiological,vaccination,

ملخص

مرض فيروس كورونا (كوفيد- 19) هو مرض معدي يسببه فيروس كورونا المكتشف حديثًا والمعروف باسم فيروس المتلازمة التنفسية الحادة الوخيمة 2، ويرمز له بsars-cov 2. ينتشر بشكل أساسي عن طريق قطرات اللعاب أو إفرازات الأنف عندما يسعل الشخص المصاب أو يعطس.

معظم الأشخاص الذين يصابون به لديهم شكل تنفسي خفيف إلى متوسط وغالبًا ما يتعافون دون اللجوء إلى علاج محدد. كبار السن وأولئك الذين يعانون من حالات طبية أساسية مثل أمراض القلب والأوعية الدموية والسكري وأمراض الجهاز التنفسي المزمنة والسرطان هم أكثر عرضة للإصابة بشكل خطير.

ولهذا الغرض، أُجريت دراسة وصفية بأثر رجعي على 260 شخصاً، جمعت البيانات من أشخاص غير مجدولين استشاروا على مستوى قسم الطوارئ في مستشفى محمد بوضياف المدية، خارج حالة الطوارئ مصلحة كوفيد-19. تم تحليل البيانات باستخدام برنامج Excel.

من بين ٢٦٠ الذين تمت دراستهم كان هناك ٥٦ شخص ملقح ،بنسبة ٥٧ %بالنسبة للذكور و٤٣ % بنسبة للإناث وكانت الفئة العمرية الأكثر تلقيحا (٦٤,٥ - ٧٤,٥) بنسبة ٢٧ %،وكان المستويين التعليميين الأكثر تلقيحا الثانوي و الأعلى بنسبة ٥٠ %،الأشخاص الذين لديهم ارتفاع الضغط الدموي كانوا الأكثر تلقيحا مقارنة بالأمراض الأخرى بنسبة ٣٢ %،خلال شهر جويلية وأوت لقح ٤٨ % من الأشخاص المدروسين

من بين 260 شخص الذين تمت دراستهم كان هناك 46 شخص مصاب بكوفيد 19 بنسبة متساوية لكلا الجنسين (53%إناث و47%ذكور) و الفئة العمرية الأكثر إصابة كانت (54.5-64.5) بنسبة مئوية 28% وكان المستوى التعليمي العالي الأكثر إصابة بنسبة مؤوية 39% وتم تشخيص غالبية المرضى ب

TDM وPCR بنسبة 60% وكانت نسبة الإصابة خلال الأشهر متغيرة وغير ثابتة.

أظهرت النتائج أن انتشار فيروس كوفيد 19 والتطعيم ضده لم يتغير مقارنة بالعوامل التي تمت دراستها (العمر والجنس ومستوى التعليم...).نظرا إلى العدد الصغير من الأشخاص المدروسين.

الكلمات المفتاحية : كوفيد-19,التلقيح,الوبائية.

Résume VI
LISTE DES FIGURES 3
Liste des tableaux 5
Liste des abréviations 6
Chapitre I:introduction 7
Chapitre II: généralités 10
1 Définition de la COVID-19 11
1.1 Coronavirus. 11
1.2 Définition de la maladie à SARS-CoV 2. 11
2 La classification et la taxonimie actuelles des virus SARS-CoV-2. 12
3 Durées de vie des coronavirus 13
4 L'incubation de covid-19 14
5 pénétration du virus dans les cellules hôtes 14
6 La nouvelle insertion furine-like dans la jonction S1/S2 de la protéine S du SARS-COV-2 16
7 Les proprotéines convertases(PCs ; gènesPCSK) 17
8 Cycle de réplication. 18
9 LA REPONSE IMMUNITAIRE DU CORONAVIRUS 20
9.1 Réponse immunitaire innée au SRAS-CoV-2 20
9.1.1 Tempête cytokinique et inflammation 21
9.1.2 Stratégies d'évasion immunitaire 21
9.1.3 Monocytes et macrophages. 22
9.1.4 Cellules dendritiques 23
9.1.5 Cellules tueuses naturelles. 23
9.1.6 Neutrophiles 23
9.1.7 Altération de la réponse aux IFN de type I 24
9.1.8 Dysrégulation des cellules de l'immunité innée 24
9.1.9 Complément 24
9.2 Réponse immunitaire adaptative 25
9.2.1 Activation des Lymphocytes LT et génération des effecteurs 25
9.2.2 Rôle de la réponse immunitaire cellulaire dans la persistance de l'infection SARS-CoV-2 25
9.2.3 Mécanismes de la lymphopénie au cours de l'infection à SARS-CoV-2 26
9.2.4 Réponse immunitaire humorale 26
10 Mode de transmission 28
10.1 La transmission par aérosols 28
10.2 La transmission indirecte 28
10.3 La transmission par les selles et autres liquides biologiques 29
10.4 La transmission de la mère à l'enfant 29

10.5 La transmission zoonotique 29
11 Les Symptômes 30
12 Les facteurs de risques. 30
12.1 L'âge. 30
12.2 L'immunosénescence 30
12.3 Les facteurs génétiques 31
13 Stratégies de traitement 31
13.1 Traitements généraux 31
13.2 Immunothérapie(Traitement plasmatique de convalescence) 32
14 Vaccination 33
14.1 définition 33
14.2 Les différents types de vaccins 34
14.2.1 Vaccin à ARN messager (ARNm) 34
14.2.1.1 ARNm-1273 (Moderna TX, Inc.) 34
14.2.1.2 BNT162b1 (BioNTech | FosunPharma | Pfizer) 35
14.2.2 Vaccin à vecteur viral 36
14.2.2.1 Ad5-nCoV (CanSino Biologics Inc | Beijing Institute of Biotechnologie) 37
14.2.2.2 Coroflu (University of Wisconsin-Madison | FluGen | Bharat Biotechnologie) 37
14.2.2.3 LV-SMENP-DC (Shenzhen Geno-Immune Medical Institute) 38
14.2.2.4 ChAdOx1 (Université d'Oxford) 38
14.2.2.5 GamCOVID-Vac (sputnik) 38
14.2.3 Vaccin à sous-unité protéique (en voie de développement) 40
14.2.3.1 NVX-CoV2373 (Novavax, Inc.| Emergent BioSolutions) 41
14.2.3.2 Molecular Clamp Stabilized spike protein vaccine candidate 42
14.2.3.3 PittCoVacc (Université de Pittsburgh) 42
14.2.3.4 Vaccin triple antigénique (Premas Biotech, Inde) 42
14.2.4 Vaccins à ADN 42
14.2.4.1 INO-4800 (Inovio Pharmaceuticals) 43
14.2.5 Vaccins vivants atténués 43
14.2.5.1 DelNS1-SARS-CoV2-RBD (Université de Hong Kong) 43
Chapitre III : matériel et méthodes 44
Chapitre IV: Résultats discussions 49
Chapitre Ⅴ : conclusion 65
Reference bibliographique 67

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Coronavirus de type SARS 2 vu sous un microscope électronique.
Figure 2. Représentation schématique de la taxonomie des Coronaviridae.

Figure 3. L'incubation de COVID-19.

Figure 4. Caractérisation d'une séquence particulière du n COV au site de clivage S1/S2 de la protéine S.

Figure 5. Représentation schématique des sites de maturation putatifs de la protéine S n COV-19.

Figure 6.*les étapes du cycle viral du SARS-COVID-2 et thérapeutiques* .

Figure 7. Réponse immunitaire innée au SRAS-COV-2. L'interaction du SRAS-COV-2 avec les cellules-cibles .

Figure 8. Distribution des cellules immunitaires et expression cytokine/ chemokine chez les patients atteints de la COVID-19.

Figure 9. Réponse immunitaire au cours de l'infection à SARS-COV-2 .

Figure 10.les Symptômes de COVID-19**.**

Figure 11. Résumé des thérapies possibles contre la COVID-19. Dans le cadre du traitement général par oxygénation extracorporelle de la membrane (ECMO).

Figure 12. Principe de la thérapie plasmatique de convalescence pour les patients atteints de la COVID-19.

Figure13. Représentation schématique montrant le principe de fonctionnement d'un vaccin à ARN contre le SARS-COV-2.

Figure14. Représentation schématique montrant le principe de fonctionnement d'un vaccin contre le SARS-COV-2 a deux adénovirus différents .

Figure15. Représentation schématiques montrant le mécanisme de fonctionnement d'un vaccin sous unitaire contre le SARS-COV-2.

Figure16.représentations graphique d'un Pourcentage des cas vaccinés solen le sexe.

Figure17 . représentations graphique d'un Pourcentage des cas vaccinée solen les tranche d'âge.

Figure18. représentations graphique d'un Pourcentage des cas vaccinée solen le degré d'instruction .

Figure19 . représentation graphique des cas vaccinée solen les pathologie.

Figure20 . représentations graphique des cas vaccinée solen la période.

Figure 21. représentations graphique d'un Pourcentage des cas touché par la COVID-19 solen le sexe .

Figure 22. représentations graphique d'un Pourcentage des tranches d'âges touchées par la COVID-19.

Figure 23 . représentations graphique d'un Pourcentage de la population infecté par COVID-19 solen le degré d''instruction.

Figure 24.représentations graphique d'un Pourcentage des tests utilisés pour diagnostiquer les cas+.

Figure 25.représentations graphique des cas infecté par COVID-19 selon la période.

Figure 26. représentations graphique d'un pourcentage des cas infecté par COVID-19 hospitalisée.

Liste des tableaux

Tableau 1. Classification du SARSr-*CoV2*.

Tableau 2. *Tableau récapitulatif de la durée de vie des coronavirus sur les différentes surfaces.*

tableau 3.répartition d'un statistique des cas vaccinées selon le sexe.

tableau 4.répartition d'un statistique des cas vaccinées solen le tranche d'âge .

tableau 5.répartition d'un statistique des cas vaccinées solen le niveau d'instruction.

tableau 6..répartition d'un statistique des cas vaccinées solen les pathologies.

tableau 7..répartition d'un statistique des cas vaccinées solen la périodes.

tableau 8..répartition d'un statistique des cas touché par COVID-19 solen le sexe.

tableau 9..répartition d'un statistique des cas touché par COVID-19 solen la tranche d'âge .

tableau 10..répartition d'un statistique des cas touché par COVID-19 solen le degré d''instruction.

tableau 11..répartition d'un statistique des tests utilisés pour diagnostiquer les cas+.

tableau 12..répartition d'un statistique des cas touché par COVID-19 solen la période.

tableau 13..répartition d'un statistique des cas touché par COVID-19 hospitalisée.

Liste des abréviations

APC: cellules présentatrices de l'agriculture .

RBD : récepteur binding Domain.

SRAS :le *syndrome respiratoire aigu sévère* .

SARS-CoV 2 : Syndrome aigue respiratoire sévère 2 .

MERS :le syndrome respiratoire du moyen orient .

ARN : Acide ribonucléique .

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

HTA :*l'hypertension artérielle* .

IEC :*inhibiteur de l'enzyme de conversion* de l'angiotensine.

ARA 2 :*antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2* .

RT-PCR : Reverse Transcriptase- Polymérase Chaine Réaction.

TMPRSS2 :protéase sérine 2 transmembranaire.

ECMO : oxygénation extracorporelle de la membrane .

l'OMS : Organisation Mondiale de la Santé**.**

PC :plasma de convalescence.

Chapitre I:introduction

Introduction

Une éclosion de pneumonie atypique causée par un nouveau coronavirus a été signalée à Wuhan, dans la province d'Hubei, en Chine, en décembre 2019 [1,2]. Le Comité international sur la taxinomie des virus (ICTV) et l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) ont par la suite nommé ce coronavirus et la maladie causée par ce virus est le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-COV2) et la maladie à coronavirus-2019 (COVID-19**). (tsang et al,2021)**

Selon les statistiques de l'OMS, , plus de 181 millions de cas confirmés et plus de 3,9 millions décès étaient enregistrés dans le monde , Au 29 juin 2021.

Comme les deux autres coronavirus, tels que le SARS-COV1 et le MERS-COV, le SARS-COV-2 est également susceptible de provenir des chauves-souris, qui ont servi de réservoirs établis pour divers coronavirus pathogènes. Aussi le pangolin, un animale exotique apprécié pour sa chaire et ses écailles serait aussi incriminé comme réservoir. Bien que l'on ignore encore comment le SRAS-CoV-2 se transmet de l'animal à l'homme, la transmission rapide d'homme à homme a été largement confirmée**.**

Les modes de transmission interhumaine ont rapidement été identifiés : majoritairement par gouttelettes ou contact direct . Des études ont également montré que le virus a la capacité de rester viable en aérosols pendant plusieurs heures et sur des surfaces jusqu'à 3 jours , suggérant une transmission possible par voie aérienne et par contact indirect **.**

Les patients atteints d'une infection au SRAS-CoV-2 présentaient habituellement de la fièvre, de la toux sèche, de la congestion des voies respiratoires supérieures, des crachats et de l'essoufflement, mais rarement des maux de tête, une hémoptysie et de la diarrhée [3,4]. La perte d'odorat (anosmie) et la perte de goût (agueusie) font également ont été signalés **(tsang et al,2021)**

Dans les cas les plus graves, l'infection peut provoquer une pneumonie, un syndrome respiratoire aigu sévère, une insuffisance rénale et même la mort. Il existerait aussi des cas asymptomatiques mais qui restent infectieux.

Il existe actuellement différents types de tests de dépistage. On recense, les tests moléculaires(PCR), les tests sérologiques et les tests antigéniques rapides**(Cascella M, et al.2020)**

En Algérie , le premier cas d'infection à la COVID-19 a été diagnostiqué le 25 février 2020 , lorsqu'un ressortissant italien est testé positif au SARS-COV-2. marquant le début de l'épidémie

Dans notre pays . À partir du 1er mars 2020, un foyer de contagion se forme dans la wilaya de Blida, seize membres d'une même famille ont été contaminés par le coronavirus lors d'une fête de mariage à la suite de contacts avec des ressortissants algériens en France. (**Ministère de la Santé de la Population et de la Réforme Hospitalière d'Algérie**).

Dans notre étude épidémiologique rétrospective à l'hôpital Mohamed Boudiaf de la willaya de Médéa, qui se déroulera au niveau des services des urgences par les personnes non programmées consultant ,pour Connaître la proportion de personnes infectées par la COVID-19 et connaître le pourcentage de vaccination contre la COVID-19 dans l'échantillon de personnes étudié.

Chapitre II: généralités

1 Définition de la COVID-19.

1.1 Coronavirus.

Une vaste famille de virus qui peuvent être pathogènes chez l'animal ou l'homme. Chez l'être humain, plusieurs coronavirus peuvent entraîner des infections respiratoires allant du simple rhume à des maladies plus graves comme le *syndrome respiratoire aigu sévère* (SRAS) causé par le SARS-COV1 et le syndrome respiratoire du moyen orient(MERS). Le dernier coronavirus apparu en 2019 le SARS-COV2, est responsable de la maladie à coronavirus : La COVID-19 (de l'anglais coronavirus disease). (**Afonso ,2020)**

1.2 Définition de la maladie à SARS-COV 2.

La maladie à SARS-COV 2 (Syndrome aigue respiratoire sévère 2) est une maladie apparue la fin 2019 en Chine, causée par le virus SARS-COV2 responsable d'une pandémie mondiale à cause de la maladie qu'il entraîne, le virus SARS-COV2 est un agent infectieux appartement à la grande famille des Coronavirus (virus entourés d'une " couronne " lorsqu'on les observe au microscope **(Sardon,, 2020).**

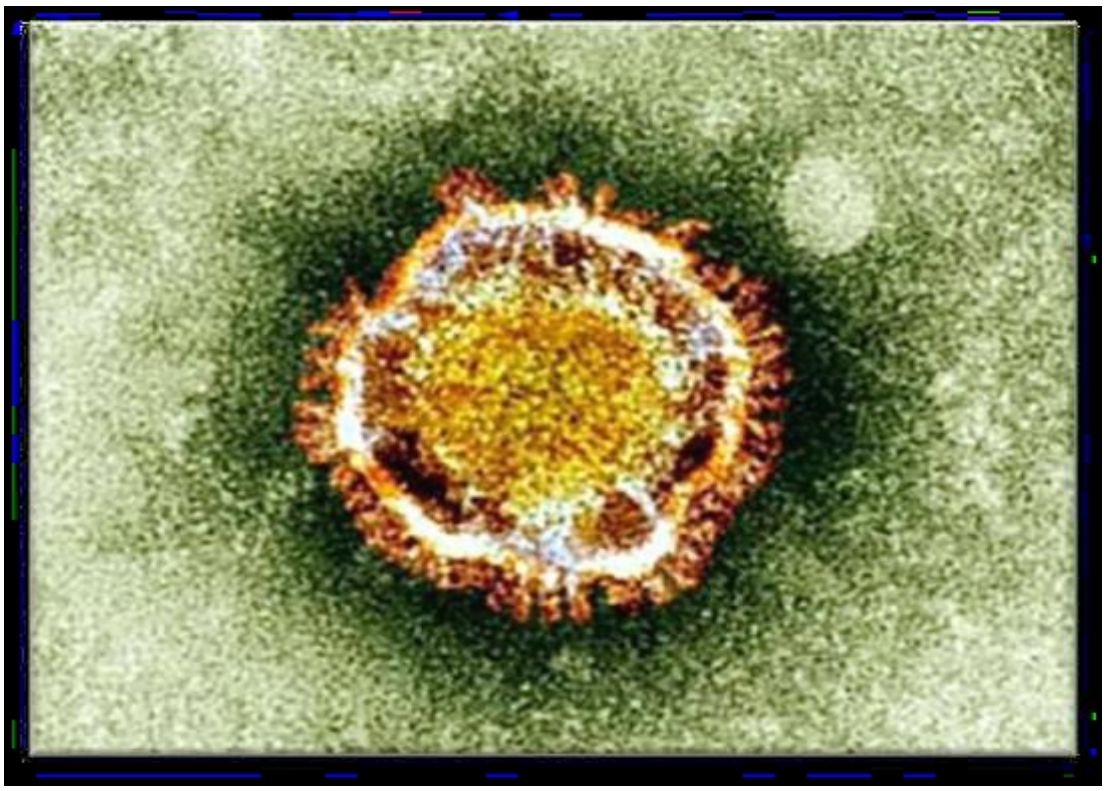


Figure 1. Coronavirus de type SARS 2 vu sous un microscope électronique **(Al Giwa, 2019)**

2 La classification et la taxonomie actuelles des virus SARS-CoV-2.

Tableau 1. Classification du SARSr-COV2 **(Dharmaraj et al., 2021).**

Type	Virus
Royaume	Riboviria
Règne	Orthornavirae
Embranchement	Pisuviricota
Classe	Pisoniviricetes
Ordre	Nidovirales
Sous-ordre	Cornidovirineae
Famille	Coronaviridae
Sous-famille	Orthocoronavirinae
Genre	Bétacoronavirus
Sous-genre	Sarbécovirus
Espèce	Coronavirus lié au syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-COV-2)

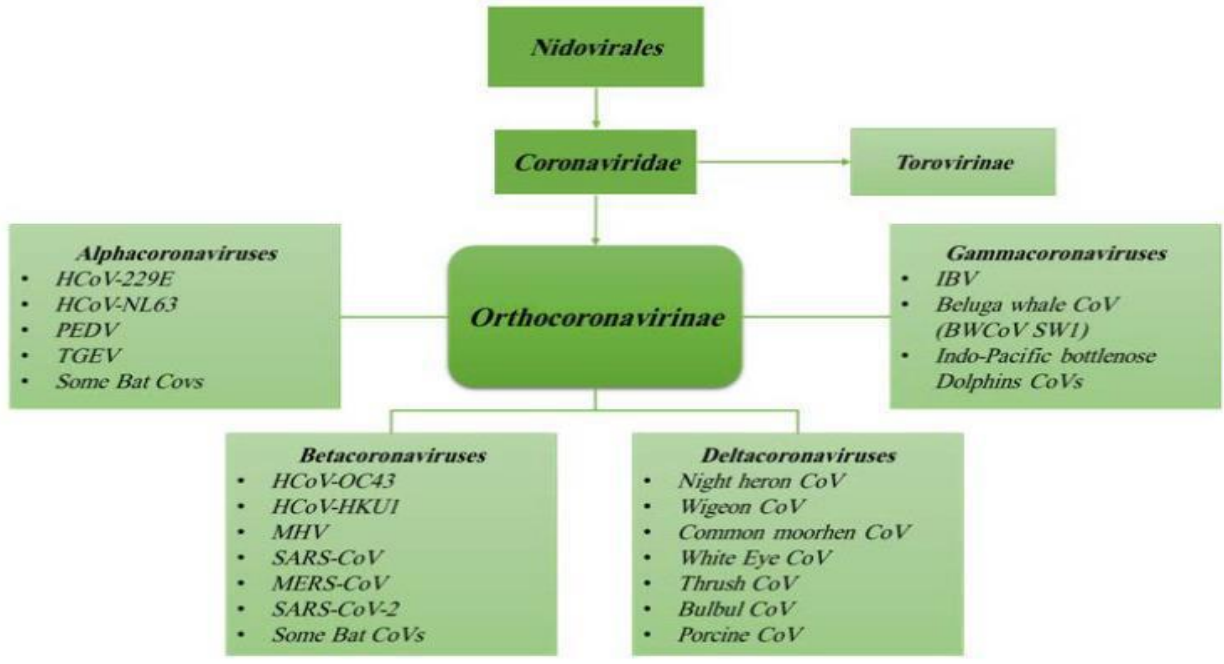


Figure 2 . Représentation schématique de la taxinomie des Coronaviridae ***(*Hozhabri,2020).**

3 Durées de vie des coronavirus

Tableau2. Tableau récapitulatif de la durée de vie des coronavirus sur les différentes surfaces. ***(Hosseini et al ,2021)***

Matières ou surfaces	**Durée de vie du virus**
Du cuivre, par ex. pièces de monnaie.	Jusqu'à 4h.
Sur du carton.	Jusqu'à 24h.
Du plastique ou de l'acier inoxydable.	Jusqu'à 2 ou 3 jours.
Sur du bois.	4 jours.
Sur du métal et du papier.	5 jours.
Sur les fruits et légumes.	Aucune information.
Sur le pain.	Aucune information.
Sur l'inox. .	3 jours
Sur le verre.	4 jours.
Sur notre peau et nos cheveux. .	Quelques minutes à quelques heures
Sur nos vêtements.	Jusqu'a 12 heures
Sur de surfaces lisses, ex.Smartphone.	Jusqu'à 28 jours .
Le coton.	Jusqu'à 14 jours

4 L'incubation de COVID-19

Elle se déroule en une moyenne de 5 à 8 jours entre l'infection par le virus et la possibilité de le transmettre à un tiers, que l'on développe des symptômes ou non. Le risque de transmission est maximal à l'apparition de ces symptômes (lorsqu'on en a), mais il débute en moyenne 2 à 3 jours avant. Ce risque diminue ensuite progressivement à partir du 7e jour suivant l'apparition des symptômes. Il devient limité au-delà de 10 jours et exceptionnel après 14 jours. Attention, ces durées ne sont que des moyennes et peuvent varier selon la lignée du virus considéré : globalement, plus les symptômes sont sévères et persistent, plus la possibilité de transmettre le virus se prolonge. **(Daniel *et al*., 2020).**

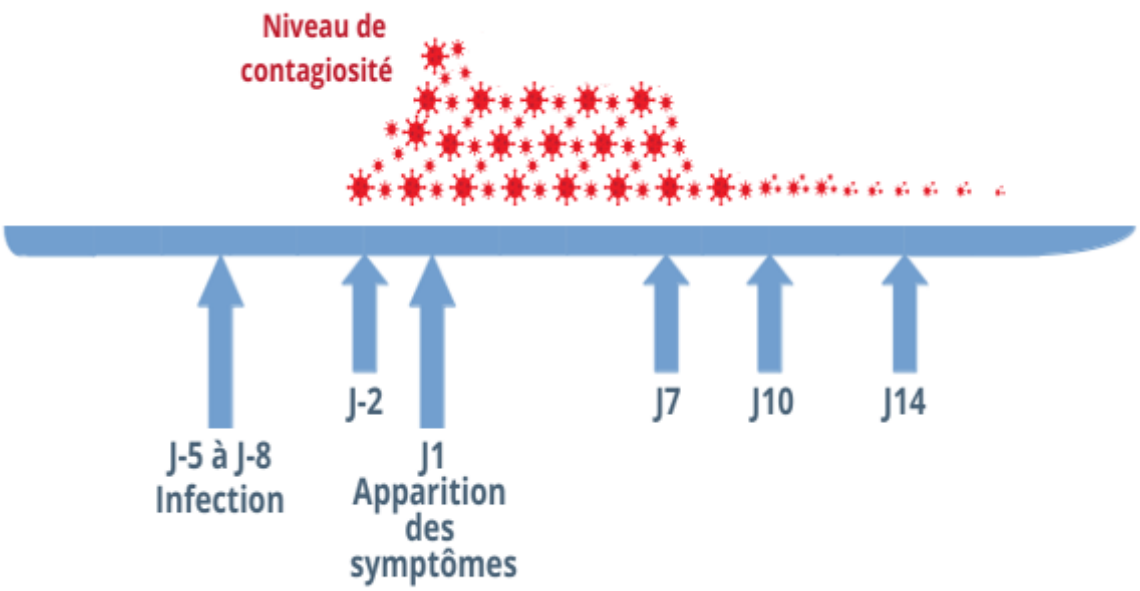


Figure 3 . L'incubation de COVID-19. **(Belinda et benjamin, 2020).**

5 Pénétration du virus dans les cellules hôtes

L'entrée du n COV à la cellule hôte est médiée par sa glycoprotéine spike (S), une large protéine transmembranaire qui décore la particule virale**(Belouzard et al,2012)** , La protéine S est une longue protéine d'environ 1 200 AA appartient à des protéines de fusion virales de **classe I** (elle contient plusieurs domaines et motifs conservés) et contribue à :

- la liaison aux récepteurs cellulaires
- au tropisme tissulaire
- à la pathogenèse**. (Coutar et al,2019)**

Pour rentrer dans la cellule hôte la protéine S du SARS-CoV-2 utilise le récepteur cellulaire ACE2,une metalloprotéase ubiquitaire dont la fonction première est la dégradation de l'angiotensine II en angiotensine 1-7 **.(Zhou et al,2020) ,(Wang et al,2020)** .Bien étudiée chez le SARS-CoV-1, la liaison de là sous unité S1 à ACE2 entraîne une modification conformationnelle de la protéine S, exposant S2 et permettant l'endocytose puis la fusion membranaire **(de Wit et al,2018) .(de Wilde et al,2018)** . Cette fusion nécessite l'activation deS par le clivage au niveau de la jonction S1/S2 et d'un autre siteS2'sur S2, notamment réalisée par la protéase membranaire *TMPRSS2*(transmembranaire protéase serine 2) **.(Hoffmann et al,2020)** La protéine S comprend deux domaines, les domaines S1 et S2, qui contiennent le domaine de liaison au récepteur (RBD) et le domaine de fusion membranaire, respectivement.

Il existe deux événements d'activation protéolytique associés à la fusion membranaire médiée par la Gp (S) **.**Le clivage d'amorçage qui se produit à l'interface du domaine S1 et S2 (S1/S2) pour certains coronavirus, il convertit généralement la protéine S en une forme de fusion compétente en permettant à la protéine S de mieux se lier aux récepteurs ou de faire exposer des sites de clivage encastrés **.(White et al,2016)**

La protéine S1 du SRAS-COV contient un domaine de liaison au récepteur (RBD***)*** conservé, qui reconnaît l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2).(**Li et al,2003)**

La surface ***RBD*** de **S1/ACE2** implique 14AA dans la S1 du SARS-COV**.(Li et al,2005)** Parmi eux, **8 résidus** sont strictement conservés en 2019-n COV, soutenant l'hypothèse que l'ACE2 est également le récepteur du nCoV nouvellement apparu **.(Wan et al,2020)**

Le clivage de déclenchement est l'obligatoire qui se produit au niveau de la région S2 (S2′) il initie une série de changements conformationnels qui permettent à la protéine S de s'harponner aux membranes de l'hôte et ainsi la fusion membranaire **.(White et al,2016)**

La protéine S2 contient le peptide de fusion (FP), un deuxième site protéolytique (S2′), suivi d'un peptide de fusion interne (IFP) et de deux domaines heptad-répétition (HR) précédant le domaine transmembranaire (TM) (Fig. 2). Notamment, les IFP du 2019-n COV et du SRAS-COV sont identiques, affichant des caractéristiques de peptides de fusion virale .(**Luet al,2015)**

*A*près la liaison au récepteur cellulaire ACE2, la protéine S est clivée par des **protéases** de cellules cibles telles que *la furine, la TMPRSS2, la trypsine, la cathepsine (b,L), la plasmine* ou *l'élastase …etc* **,**ces protéases sont capables ***d'amorcer*** et de ***déclencher*** des protéines S COVs et chacune de ces protéases a son site d'action que ce soit sur la protéine S ou dans la cellule cible**.(Jeanet al,2014).**Bien que l'événement ***d'amorçage*** ne soit pas aussi bien caractérisé et dépendant du virus, il a été observé que la protéine (S) peut être ***déclenché*** par des protéases au niveau de la membrane plasmique ou de la membrane endosomale, permettant l'entrée du virus par les voies « précoce » et « tardive » respectivement **.(Shulla et al,2011) (Glowackaet**

al,2011)

6 La nouvelle insertion furine-like dans la jonction S1/S2 de la protéine S du SARS-COV-2**.**

SARS-COV s'est avéré pour entrer par la voie précoce utilise la protéase **TMPRSS2.(Shulla et al,2011) (Glowacka et al,2011)** Cependant, l'expression de **la TMPRSS2** est restituée aux lignées cellulaires épithéliales, et dans les lignées cellulaires TMPRSS2¯, le SRAS-COVentre par la voie tardive en utilisant des cathepsine L .(**Simmons et al,2005).** MERS-COVaussi utilise **TMPRSS2** et **la cathepsine L** mais avec une majeure différence, MERS-COV contient dans la zone S1/S2 une insertion ***RSVR*** qui peut être reconnu par ***la furine*** ou une pro protéine convertases (PC) apparentée : des protéases communément trouvées dans la voie sécrétoire de la plupart des lignées cellulaires. Au cours du processus de maturation, la protéine S peut être clivée par (furine/PC) .**(Simmons et al,2014)**. Ainsi, les spikes du MERS CoV hébergent des domaine S1/S2 clivées, il a été observer que ***l'amorçage*** S1/S2 est crucial pour le MERS-CoV **(park et al,2016**), mais pas le cas avec le SRAS-CoV **.(Reinke et al,2017)** pour pouvoir infecter via la voie précoce, cependant le clivage S1/S2 du MERSCoV n'est pas une exigence pour l'infection via la voie tardive.**(park et al,2016**).Dans le cas des coronavirus infectant l'homme tels que HCoV-OC43 , MERS- COVet HKU1 . **(Chan et al, 2008**) il a été démontré que la protéine (Spike S) est clivée à un site de clivage S1/S2 (Fig. 2) générant les sous-unités S1 et S2. Les trois virus ci-dessus affichent le motif canonique ***(R/K) -(2X) n-(R/K)*** ↓(Tableau1). De plus, il a été démontré que la variation autour du site de clivage dans la glycoprotéine de l'enveloppe virale joue un rôle dans le tropisme cellulaire et la pathogenèse .(Liet al,2003).Pour le SARS-CoV-2, les premières études ont montré que la jonction S1/S2 contient une insertion avec deux résidus basiques supplémentaires, P−R−R−A (P, proline ; R, arginine ; A, alanine), qui n'étaient pas présents chez le SRAS-CoV ou ses ancêtres les plus proches (virus de chauve-souris) **.(Wrapp et al ,2020) (Jaimes, et al,2020)** Cette insertion forme une séquence P−R−R−A−R et malgré qu'elle contient le motif de reconnaissance de la furine, R−X−X−R, elle diverge du motif R−X−K/R−R préféré car la séquence SARS-CoV-2 **a un A** à l'emplacement P3 au lieu d'un R**.(Henrich et ,2003) (Henrich et al 2005)** .Un seul exemple connu de cette insertion est sur FurinDB **.(Tian et al ,2011)** (une base de données des substrats de furin) se trouve dans ***la proaérolysine***, une toxine bactérienne a été déterminer à être activer par la furine **.(Abrami et al,1998)** Les dernières études suggèrent que la furine ne peut-être pas la seule protéase responsable du clivage au site S1/S2**.(Tiffany Tanget al ,2021)**

7 Les proprotéines convertases (PCs ; gènesPCSK)

constituent une famille de neuf protéases sécrétoires qui régulent divers processus biologiques dans les états sains et pathologiques (Seidah et Prat, 2012). Par protéolyse, les **PCs** sont responsables de l'activation d'une grande variété de *protéines précurseurs*, telles que les *facteurs de croissance*, *les hormones*, *les récepteurs* et *les molécules d'adhésion*, ainsi que *les glycoprotéines de surface cellulaire des virus infectieux*.**(Coutar et al,2019)**

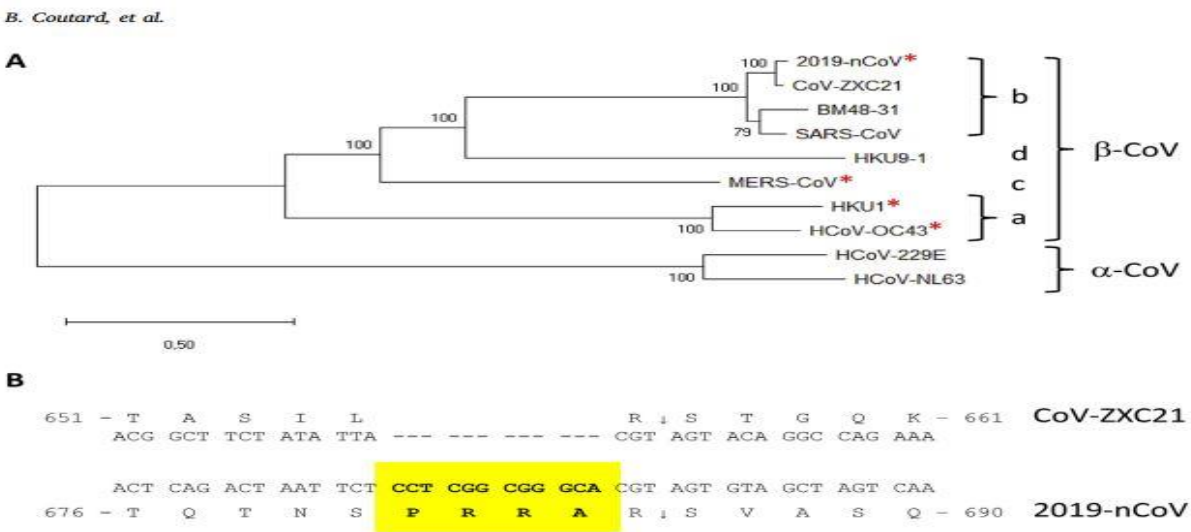


Figure 4. Caractérisation d'une séquence particulière du n COV au site de clivage S1/S2 de la protéine S, comparée au COV de type SRAS. La séquence spécifique au 2019-n COV est en gras. (Pour l'interprétation des références en couleur dans la légende de cette figure, le lecteur est renvoyé à la version Web de cet article.)

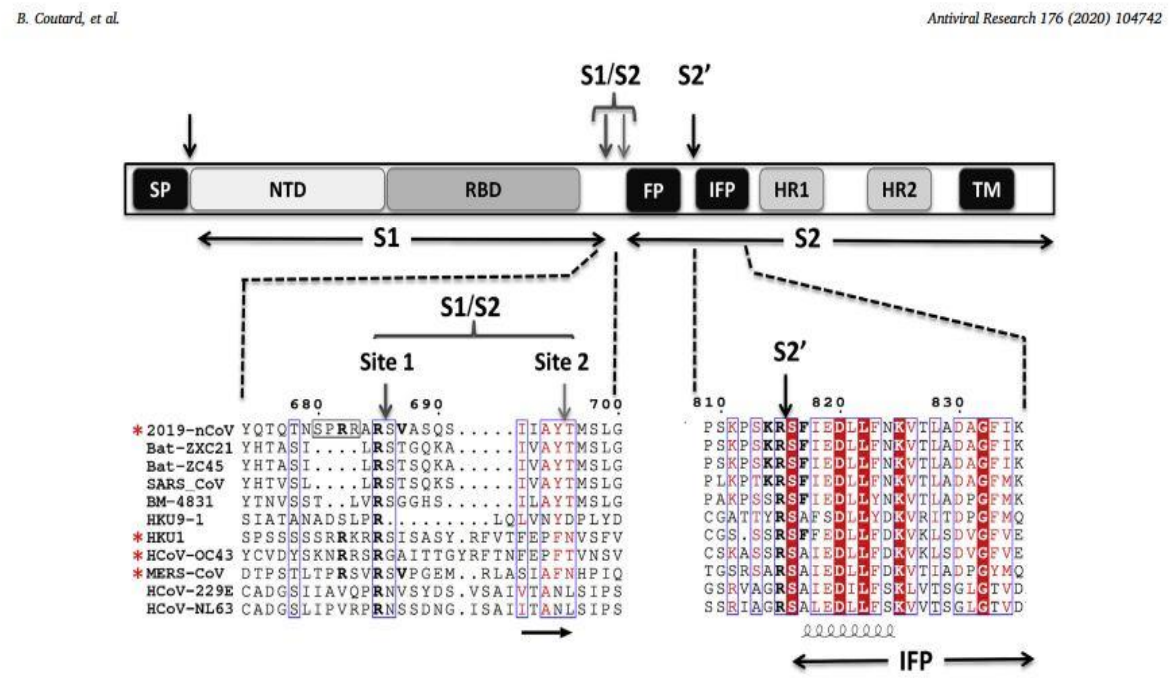


Figure 5. Représentation schématique de la protéine S humaine 2019-nCoV en mettant l'accent sur les sites de maturation putatifs. Les domaines étaient auparavant caractérisés chez SARS-COV et MERS-COV : peptide signal **(SP**), domaine N-terminal **(NTD)**, domaine de liaison au récepteur (**RBD**), peptide de fusion (**FP**), peptide de fusion interne (IFP), heptade répéter 1/2 (**HR1/2**), et le domaine transmembranaire (TM).. L'insertion du site de clivage furine-like est entourée d'un cadre noir. Les astérisques rouges indiquent la présence d'un motif de clivage canonique **furine-like** sur le site S1/S2. (Pour l'interprétation des références des couleurs dans cette légende de la figure, le lecteur est appelé à voir la version Web de cet article.)

8 Cycle de réplication.

Le SRAS-CoV-2 commence son cycle lorsque sa protéine se lie au récepteur cellulaire. Ce récepteur correspond à *l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2* (ACE2) que l'on trouve à la surface de pneumocystose, de cellules endothéliales mais également de cellules de l'endocarde, du foie et de façon importante dans l'intestin (entérocytes , colonocytes et cholangiocytes) [14].

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

Après la liaison au récepteur, le changement de conformation de la protéine S facilite la fusion de l'enveloppe virale avec la membrane cellulaire par la voie endosomale. SARS COV-2 libère son ARN dans la cellule hôte. L'ARN est ensuite traduit en protéines qui sont secondairement clivées pour former les protéines structurales et de multiplication virale. Les protéines virales et l'ARN du génome sont ensuite assemblées en virions dans le réticulum endoplasmique et l'appareil de Golgi puis bourgeonnent dans la lumière du RE (2) Le SRAS-COV-2 commence son cycle lorsque sa protéine S se lie au récepteur cellulaire. Ce récepteur correspond à l'enzyme de conversion de l'angiotensine .**(Seksik ,2020)**

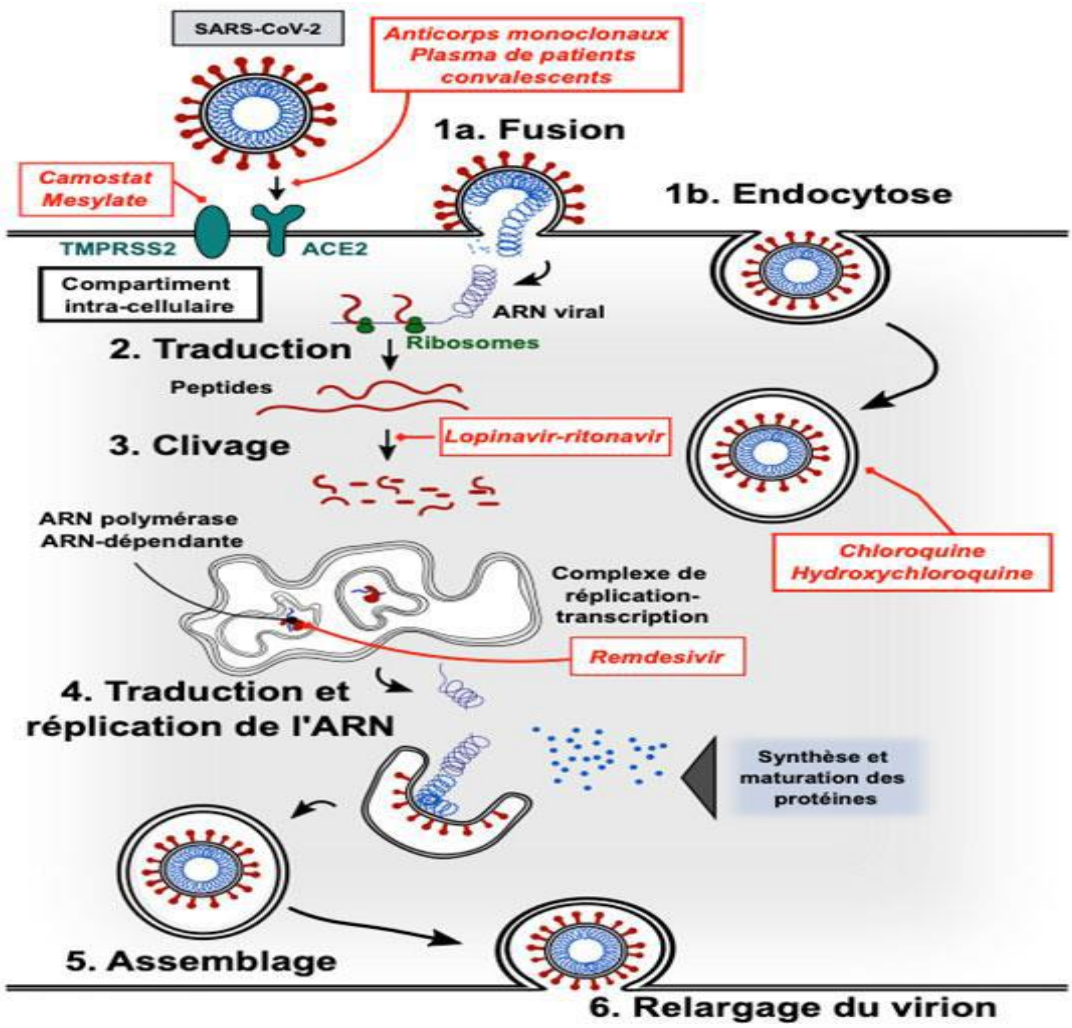


Figure 6.*les étapes du cycle viral du SARS-COVID-2 et thérapeutiques* **(Seksik,2020).**

9 LA REPONSE IMMUNITAIRE DU CORONAVIRUS

9.1 Réponse immunitaire innée au SRAS-COV-2

Une réponse immunitaire efficace contre les agents pathogènes envahissants nécessite l'activation précoce de l'immunité innée, une réponse non spécifique capable de contrôler l'infection au moyen de molécules antivirales et pro-inflammatoires et de soutenir l'immunité adaptative spécifique qui contribue à éliminer l'infection et à prévenir la réinfection par le même pathogène. Dans le cas du SRAS-COV-2, la reconnaissance par les cellules immunitaires résidentes dans les lungprovides une réponse immunitaire locale entraînant le recrutement d'autres cellules immunités innées du sang.– Interaction avec un agent pathogène Pour établir une réponse antivirale, les cellules hôtes doivent reconnaître des pathogènes spécifiques associés à des modèles moléculaires tels que les acides nucléiques et les protéines via des récepteurs de reconnaissance de modèle spécifiques (PRR). Les génomes de l'ARN, y compris ceux du SRAS-COV ,du MERS-COV et du SARS-COV-2, peuvent être détectés par des PRR endosomiques/lysosomiques, comme les récepteurs 3, 7 et 8 de type Toll (TLR), ou par des capteurs d'ARN cytosoliques, à savoir les récepteurs rétinoïques qui englobent le gène rétinoïque inductible I (RIG-I). et la protéine associée à la différenciation du mélanome 5 (MDA5) et, à son tour, déclenchent une réponse antivirale par l'activation de la protéine de signalisation antivirale mitochondriale (SMV) **(Thorne et al, 2021).**

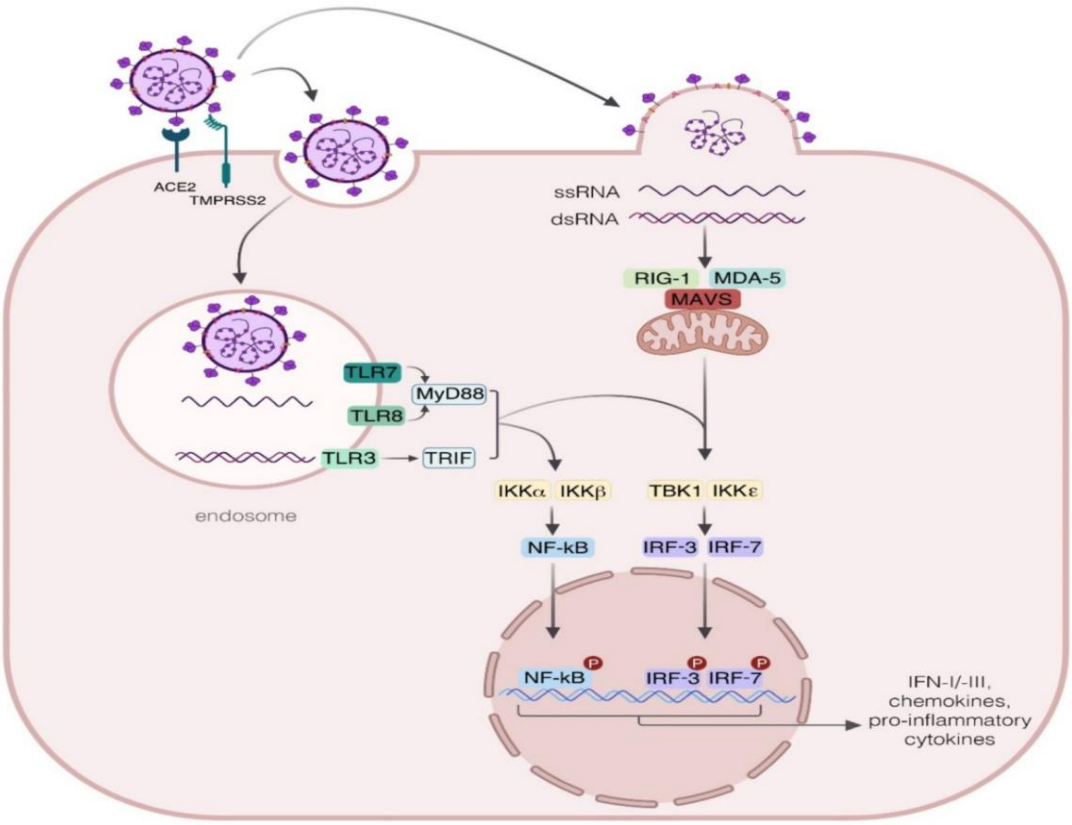


Figure 7. Réponse immunitaire innée au SRAS-CoV-2. L'interaction du SRAS-CoV-2 avec les cellules-cibles nécessite la reconnaissance de la protéine de pointe virale (S) par l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE2) et l'amorçage de la protéine S par la protéase de sérine 2 transmembranaires de la cellule hôte (TMPRSS2). **(Ricci et al,2021).**.

9.1.1 Tempête cytokinique et inflammation

Une augmentation de nombreuses cytokines pro inflammatoires (IL6, TNFα, IL1β,…) et chimiokines (MCP1, MIP1α, IP10, IL8,…) a été rapportée chez les patients COVID-19 . Chez la majorité des patients ce microenvironnement inflammatoire, par le biais du recrutement des différentes cellules immunitaires, contribue activement à la clairance du virus. Toutefois dans certains cas, un dysfonctionnement important du système immunitaire (l'altération de la réponse aux INFI, diminution de l'activité cytotoxique des cellules NK et la mobilisation des monocytes/macrophages à phénotype inflammatoire) est à l'origine d'une « tempête cytokinique » entrainant une exacerbation de la réponse inflammatoire initiale au niveau pulmonaire, qui se traduit cliniquement par un SDRA **.(McGonagle et al,2020)** En effet, les patients présentant une forme sévère ont des taux significativement plus élevés de cytokines pro inflammatoires particulièrement d'IL6 dont le taux est corrélé à un risque accru de mortalité .Cette tempête cytokinique peut avoir des conséquences au niveau systémique, entrainant une défaillance de multiples organes: cœur, rein, foie,…... **(Kuba et al,2006)**

9.1.2 Stratégies d'évasion immunitaire

Les coronavirus ont développé plusieurs stratégies pour échapper à la réponse immunitaire innée en codant un large éventail de protéines structurales virales et de NSP qui affectent la voie de signalisation de l'IFN et, à son tour, altère les réponses antivirales induites par l'IFN **(Park et Iwasaki,2020)** .En particulier, en ce qui concerne les voies régulant l'expression de l'IFN de type I, il a été démontré que le SRAS-CoV-2 nsp6 et nsp13 inhibent la phosphorylation de l'IRF-3 en liant la kinase 1 TANKliant (TBK1) et conduisant à une réduction de l'IFN- ORF6 empêche la translocation nucléaire IRF-3 en liant des importations de Karyopherin 2 . Pendant l'infection par le SRAS-CoV-2, le blocage de la translocation nucléaire de l'IRF-3 et la réponse inefficace et retardée de l'IFN de type I peuvent également être dus à la fonction antagoniste de la protéine virale ORF3b ou à la dégradation de l'ubiquitine-médiée du TBK1 promue par la M protéine **.(Konno,2020)**

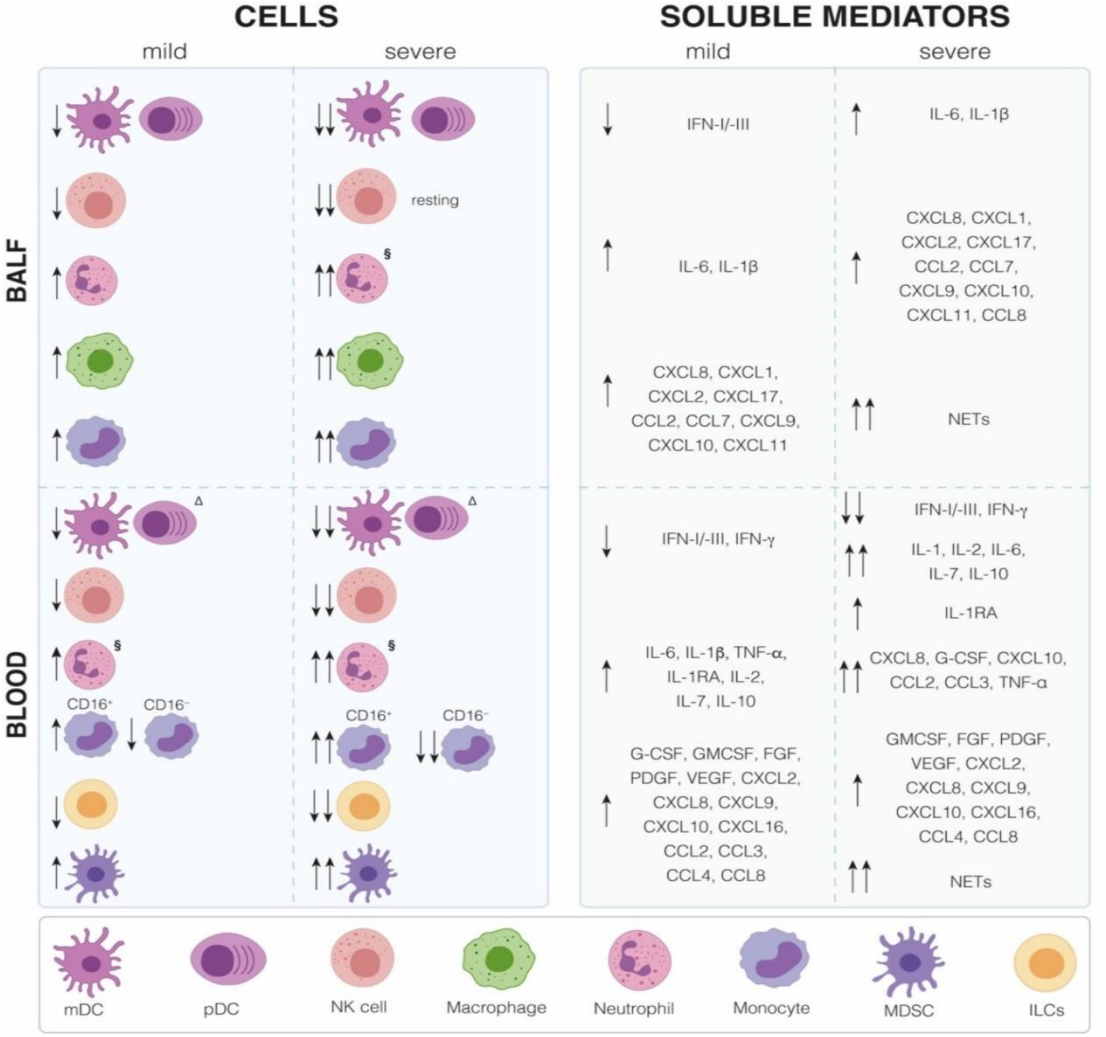


Figure 8. Distribution des cellules immunitaires et expression cytokine/chemokine chez les patients atteints de la COVID-19. Distribution de cellules immunitaires innées et production de médiateurs solubles. présents dans le liquide de lavage broncho.**(Ricci et al,2021)**

9.1.3 Monocytes et macrophages.

On sait que les cellules myéloïdes sont impliquées dans la pathophysiologie du coronavirus infection, soit directement, comme cible virale, soit indirectement, comme producteur de cytokines pro inflammatoires . En effet, le syndrome d'activation des macrophages caractérisé par le SRAS-CoV-2 a été associé aux macrophages hyperactives .Cette preuve est en corrélation avec la conclusion selon laquelle le SRAS-CoV-2 active les macrophages alvéolaires, spléniques et rénal par l'ACE2 et augmente la sécrétion d'IL-6, de TNF –a et IL-10 ,**(Toor et al,2020)**même en l'absence de réplication virale productive et de génération de progénitures virales .La présence de monocytes et de macrophages présentant un phénotype pro inflammatoire a été démontrée dans différentes localisations pendant la COVID-19 .**(Feng et al,2020).**

9.1.4 Cellules dendritiques

DC sont des cellules présentatrices de l'agriculture (APC) qui jouent un rôle clé dans l'activation des deux réponses immunitaires innées et adaptatives. Trois sous-populations de DC sont présentes dans le poumon : la population conventionnelle de DC (cDC), y compris la population de CD141+ cDC1 (activant principalement une Th1sponse); la population de CD1c+ cDC2 (responsable de la régulation et de la production de chimiokines pro-inflammatoires); et la population de CD123high pDC .**(Collinet et Bigley,2018)**Au cours des infections virales, les fonctions du Pdc sont cruciales car elles sont le principal produit de la cytokine antivirale de type l'Ifn . À partir de ces données probantes, il a été démontré que les facteurs de bioaccumulation chez les patients atteints de COVID-19 grave et critique contiennent un faible nombre de CPD comparativement aux sujets atteints d'une infection modérée .**(Arunachalam et al,2020).**

9.1.5 Cellules tueuses naturelles.

Les cellules NK peuvent contrôler les infections virales par la reconnaissance et la destruction du virus cellules infectées au moyen d'une activité cytotoxique à médiation perforine ou d'une cytotoxicité à médiation cellulaire ab dépendante. Cependant, en plus de l'activité meurtrière, les cellules NK possèdent également des fonctions non modulatrices puisqu'elles sont capables de supprimer le processus inflammatoire déclenché par une infection virale afin de limiter les dommages à l'hôte et la progression de la maladie .**(Sivori et al,2019)** Les cellules NK humaines sont divisées en deux sous-ensembles, à savoir les **cellules NK faiblement cytolytiques CD56 bright Cd16-**, prédominantes dans les tissus et spécialisées dans la production de cytokines, et **les cellules NK CD56 dim Cd16+** qui, lors de l'activation affichent une activité cytolytique puissante.**(Wang et al,2020).**

9.1.6 Neutrophiles

Les neutrophiles sont recrutés aux sites d'infection par différents signaux, y compris l'engulfment pathogène, la formation d'espèces réactives d'oxygène et la degranulation, mais aussi par la formation de pièges extracellulaires neutrophiles (ETO). Comparativement aux personnes légèrement infectées par le SRAS-CoV-2, les échantillons de sang provenant de patients graves sont caractérisés par un ratio hyperneutrophile-lymphocyte (NLR), un marqueur d'inflammation et d'infection largement utilisé**(Combes et al,20221).**Par conséquent, on a observé que chez les patients décédés, le nombre de neutrophiles augmentait tandis que le nombre de lymphocytes diminuait par rapport aux survivants . Les neutrophiles des patients atteints de la COVID-19 semblent également avoir une capacité de présentation agricole réduite. en raison de l'altération du HLA-DR et de l'augmentation de l'expression superficielle du PD-L1 par rapport aux donneurs sains .De plus, chez les patients atteints de la COVID-19, les

neutrophiles agissent comme un facteur d'hyperinflammation en augmentant la production de cytokines et la dégranulation cellulaire **.(Parackova et al,2020).**

9.1.7 Altération de la réponse aux IFN de type I

Classiquement lors d'une infection virale les cellules infectées ainsi que d'autres types cellulaires, notamment les cellules dendritiques plasmocytaires, produisent rapidement de l'IFNI (IFNα/IFNβ) qui joue un rôle clé dans la réponse antivirale en limitant la dissémination du virus et en favorisant l'activation des cellules cytotoxiques . Toutefois, le SARS-CoV-2 semble détourner ce mécanisme de défense à son profit. En effet, C.Ziegler et al ont démontré que l'IFNα stimule l'expression des récepteurs ACE à la surface des cellules épithéliales pulmonaires, facilitant ainsi l'infection virale .**(Ziegler et al,2020)** En outre, il n'est pas exclu que le SARS-COV-2 ai développé des stratégies d'échappement à l'action des IFNI similaires à celles du SAR-COV, à savoir : inhibition de l'interaction PAMPS/PRR et des cascades de signalisation en aval des PRR (en interagissant avec TBK1, IKKε, TRAF3 et IRF3) ou des IFNR (STAT1) **(Blanco-Melo et al,2020)**

9.1.8 Dysrégulation des cellules de l'immunité innée

Suite à la libération des cytokines proinflammatoires et chimiokines par les cellules infectées (cellules épithéliales alvéolaires et les macrophages résidents), de nombreux leucocytes sont recrutés au niveau du site inflammatoire, notamment les monocytes. Des études ont rapportées la présence d'un taux significativement plus élevé de monocytes intermédiaires (CD14+CD16+), à phénotype inflammatoire (producteurs d'IL6 et de TNFα), chez les patients COVID-19 comparé à des témoins sains . Ils rapportent également que le pourcentage de ces monocytes est corrélé à la sévérité de la maladie. Ces données sont corroborées par l'étude de Lia et al, qui grâce à des analyses du transcriptome à l'échelle unicellulaire, ont pu caractériser les différentes cellules du LBA des patients COVID-19 **.(Liao et al 2020)** Cette étude a révélé que les macrophages alvéolaires FABP4+ sont remplacés par des macrophages FCN1+ dérivant des monocytes, qui constitue la sous population macrophagique prédominante chez les patients avec syndrome de détresse respiratoire aigüe (SDRA). Ces macrophages sont hautement inflammatoires et secrètent des quantités importantes de chimiokines. **(Wang et al,2020).**

9.1.9 Complément

Le système du complément est l'un des éléments de la réponse immunitaire anti virale. Une étude récente sur le SARS-CoV, qui est étroitement liée au SARS-CoV-2, a révélé que l'activation de la fraction C3 du complément exacerbe la maladie. Les souris C3 déficientes infectées par le SARS-CoV présentaient une forme respiratoire moins sévère, malgré des charges

virales équivalentes dans les poumons, associée à une diminution de l'infiltration pulmonaire par les neutrophiles et les monocytes inflammatoires, ainsi qu'à des taux diminués de cytokines et de chimiokines dans le poumon et dans le sérum **.(Gralinski et al,2018)**D'ailleurs, l'inhibition de la fraction C3 pourrait bloquer la génération des anaphylatoxines C3a et C5a au niveau intrapulmonaire et la production de l'IL-6 par les macrophages alvéolaires, ou d'autres cellules qui expriment les récepteurs C3aR et/ou C5aR, améliorant ainsi les lésions pulmonaires . Une étude récente a noté une activation généralisée du complément, caractérisée par la génération de C3a et le dépôt de fragments C3 sur biopsie pulmonaire de patients atteints de COVID-19 sévère **.(Gao et al,2020).**

9.2 Réponse immunitaire adaptative

La réponse immunitaire adaptative constitue la 2ème ligne de défense antivirale, l'activation des lymphocytes LT et LB induit la génération des effecteurs favorisant l'élimination des cellules infectées par le virus. Les TCD8+ cytotoxiques sont capables d'induire la mort cellulaire par l'excrétion de perforine et de sérines protéases comme les granzymes qui sont contenus dans des granules intracellulaires. Le TCD4 helper (Th) fournit de l'aide aux LB induisant la production d'anticorps par les plasmocytes **.(Ganji et al,2020)**

9.2.1 Activation des Lymphocytes LT et génération des effecteurs

Lors d'une réponse immunitaire antivirale, les lymphocytes T CD4+ et CD8+ s'activent après une stimulation par des antigènes viraux présentés par les molécules du CMH-classe II pour LTCD4+ et CMH classe I pour TCD8+ exprimées à la surface des cellules présentatrices d'antigène, induisant leurs prolifération, différentiation et génération des effecteurs : LT helper (TH1, THF, TH2 et TH17) pour les T CD4+, et cellules cytotoxiques CTL pour les TCD8+ .

Les LT CD8 + cytotoxiques jouent un rôle dans l'élimination des cellules infectées par le SARS-COV et ainsi que l'apparition des lésions tissulaires. Elles représentent environ 80%d'infiltrat cellulaires des poumons des patients atteints de SARS-COV . Les LT Helper folliculaires THF en coopération avec les LB induisent une réponse humorale T dépendantes et par la suite une production d'anticorps spécifiques du virus SARS-COV-2 . **(Zhou et al,2020**)

9.2.2 Rôle de la réponse immunitaire cellulaire dans la persistance de l'infection SARS-COV-2

La réponse immunitaire cellulaire contribue à la persistance de l'infection à SARS-COV-2 et le passage à la chronicité. L'activation chronique et persistante des LT induit des LT épuisés et non fonctionnels. Ce phénotype a été décrit dans de nombreuses infections virales chroniques et s'accompagne souvent d'une lymphopénie. Ces LT expriment le PID-1 et le TIM3 .**(Vardhana**

et al,2020) Une lymphopénie a été décrite chez des sujets atteints de l'infection COVID-19 notamment dans les formes sévères . De plus, une diminution du nombre de TCD8+ a été constatée au cours de l'infection à SARS-COV-2. Ces lymphocytes avaient un phénotype épuisé marqué par une expression augmentée du récepteur inhibiteur NKG2A. Ces résultats suggèrent que l'épuisement fonctionnel des lymphocytes cytotoxiques est associé à l'infection à SARS-CoV-2 . Au cours de l'infection virale, l'IL6 active la voie de signalisation STAT3 induisant une régulation positive de SOCS3 (suppression of cytokine signaling), ce dernier va baisser la phosphorylation STAT4 induite par l'IL-12, aboutissant à l'arrêt de la différenciation LTCD8+ . L'Il-6 peut induire également l'augmentation de l'expression de PD-1 et le blocage de la sécrétion d'IFNγ par les CTL **.(Velazquez-Salinas et al,2020)**

9.2.3 Mécanismes de la lymphopénie au cours de l'infection à SARS-CoV-2 .

Plusieurs études ont montré une lymphopénie périphérique dans le cas du virus SARS-CoV-2. Dans l'étude de Jing Liu et al une lymphopénie a été observée chez 44,4% (12/27) des patients atteints de formes légères de l'infection COVID-19 et 84,6% (11/13) des patients atteints de formes sévères, avec une diminution de TCD4+ et TCD8+ plus importante dans les formes sévères . En revanche, ces LT expriment des niveaux élevés des marqueurs d'activation (HLA-DR et CD38) . En effet, des études ont montré que les particules virales et l'ARN du virus SARS-CoV-2 ont été détectés dans les LT du sang périphérique, ganglionnaires et spléniques, ce qui suggère que le virus SARS-CoV-2 pourrait infecter directement les LT induisant une lymphopénie et une altération de la réponse antivirale. Cependant les LT n'expriment pas l'ACE2, ce qui laisse la question ouverte sur le mécanisme d'adhésion de ce virus aux LT. De plus, la séquestration des LT au site d'infection (poumons) et l'élimination des LT par apoptose ont été rapportées afin d'expliquer l'origine de cette lymphopénie **.(Li H et al,2020)**

9.2.4 Réponse immunitaire humorale

La réponse immunitaire humorale, est caractérisée par la production d'anticorps neutralisants dirigés contre la protéine N de la Nucléocapside, la protéine S et le RBD (receptor binding Domain) du virus SARS-COV-2 , ces anticorps jouent un rôle dans l'élimination du virus via la phagocytose dépendante d'anticorps ou la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) . Les anticorps dirigés contre le domaine RBD sont hautement immunogènes. En effet, ces anticorps bloquent l'interaction de domaine RBD avec le récepteur ACE2 ce qui empêche la pénétration du virus SARS-COV-2 dans la cellule cible .

Dans le cas du virus SARS-COV-1, les IgG étaient détectables en moyenne 2 semaines après le début des symptômes, avec un pic après 2 mois. Ces taux élevés sont restés présents pendant 6 mois, puis ont diminué progressivement (demi-vie médiane : 6,4 semaines) pour devenir

indétectables 2 ans après la maladie. Les IGM sont devenues indétectables 3 mois après la maladie . Par ailleurs, les patients ayant souffert de formes sévères du SRAS semblent développer des taux sanguins d'anticorps neutralisants plus élevés pendant la maladie, mais moins durables que ceux observés chez des patients atteints de formes bénignes . **(LYDIA et al,2020)**

.

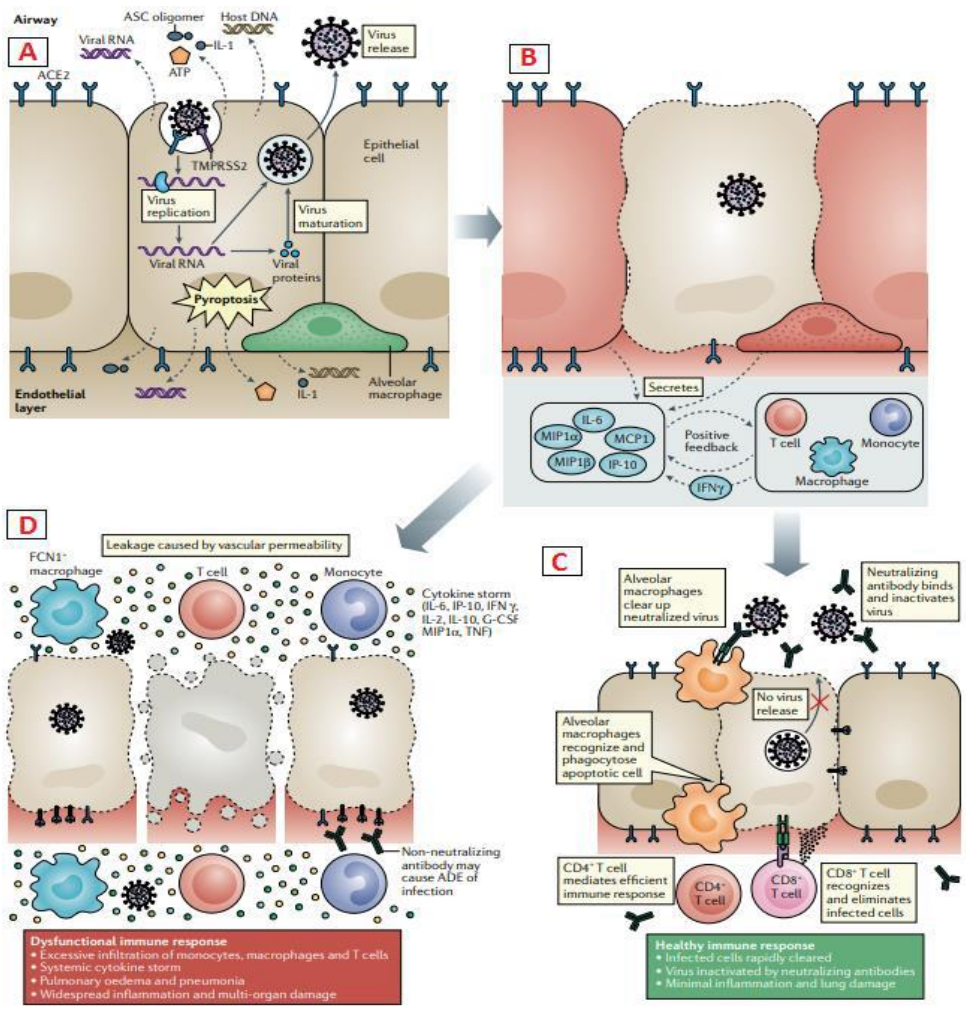


Figure 9 . Réponse immunitaire au cours de l'infection à SARS-CoV-2 .

A : Réplication virale du SARS-CoV-2 dans la cellule cible avec libération des PAMPs et des DAMPs.

B : Sécrétion de cytokines pro inflammatoires et chimiokines permettant le recrutement des cellules immunitaires (monocytes, macrophages et lymphocytes).

C : La Réponse immunitaire chez un sujet normal aboutit à l'élimination des cellules infectées et limite la propagation du virus.

D : Une dysrégulation immunitaire et une réponse immunitaire exacerbée avec une tempête cytokinique entrainant une défaillance de multiples organes. **(LYDIA et al,2020)**

10 Mode de transmission

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

Ces gouttelettes peuvent se trouver sur des objets ou des surfaces autour de la personne malade, on peut alors contracter la COVID-9 en touchant ces objets ou les surfaces, et si on se touche ensuite les yeux, le nez ou la bouche (c'est pour cela qu'il faut se laver régulièrement les mains) **.(Saliane et al,2021)**

10.1 La transmission par aérosols

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

Elles peuvent également se déposer sur les conjonctives. Ces aérosols de proximité sont émis en quantité variable quand la personne respire, parle, chante, tousse, éternue, etc. La distance sur laquelle pourront se déplacer les aérosols de différentes tailles (moins de 100 μm) varie en fonction de leur diamètre aérodynamique .Les données expérimentales et épidémiologiques disponibles soutiennent une transmission par aérosols à proximité, c'est-à-dire à moins de deux mètres, mais il n'est pas exclu que, dans certains contextes, les aérosols puissent se déplacer à distance. La distance maximale demeure imprécise, mais il est peu probable que ce soit au-delà de quelques mètres**.(Saliane et al,2021)**

10.2 La transmission indirecte

Les gouttes et aérosols de plus gros diamètre projetés par une personne infectée peuvent se déposer sur les surfaces environnantes La viabilité du SRAS-CoV-2 sur les différentes surfaces varie selon les facteurs environnementaux (température, humidité relative et rayonnement) et le type de surface . Il est possible que le SRAS-CoV-2 puisse survivre jusqu'à quelques jours sur les surfaces .Bien que la preuve appuyant la transmission par les comités ne soit pas très robuste, elle reste plausible à proximité des personnes qui sont contagieuses, le risque pouvant

êtreinfluencé par les pratiques de désinfection, l'hygiène, le respect des mesures sanitaires et la présentation clinique de la personne infectée.(**Khan,2020)**

10.3 La transmission par les selles et autres liquides biologiques

La transmission par voie oro-fécale n'est pas établie, bien que de l'Acide ribonucléique (ARN) du SRAS-CoV-2 ainsi que des virus vivants aient été isolés dans les selles Également, la transmission par l'urine, le plasma ou le sérum n'a pas été documentée, même si l'ARN du virus a été identifié dans ces liquides biologiques .(**Pierre,2021)**

10.4 La transmission de la mère à l'enfant

Plusieurs études soulèvent la possibilité d'une transmission verticale du SRAS-CoV-2 .En effet, l'ARN viral a été détecté dans des prélèvements nasopharyngés chez 7 % de nouveau-nés dont la mère était positive au SRAS-CoV-2 . Le virus a été détecté en de rares occasions dans le placenta de mères atteintes par la COVID-19. Toutefois, aucun cas n'a été confirmé par la détection du SRAS-CoV-2 dans le tissu ou le sang du cordon ombilical. A ce jour, aucune évidence scientifique n'indique une transmission de la COVID-19 par l'allaitement . Toutefois, deux études de cas ont rapporté la détection par réaction de polymérisation en chaîne avec transcriptase inverse (RT-PCR) de fragments du virus non viables dans le lait maternel de deux femmes**. (Sallard et al,2020)**

10.5 La transmission zoonotique

Le réservoir principal de ce virus semble être la chauve-souris fer à cheval, mais plusieurs questions se posent toujours sur la façon dont il a pu être transmis à l'humain .La transmission du vison vers l'humain a été confirmée dans le contexte des fermes d'élevage de visons infectés par un variant spécifique. Les implications des changements identifiés dans ce variant ne sont pas encore bien comprises **.(Taleghani et Taghipour2021)**Des cas de transmission de l'humain à l'animal ont été rapportés pour différentes espèces incluant le chat, le chien, le furet, le vison, le hamster et le singe **.(Seyed Hosseini,2020)**

11 Les Symptômes

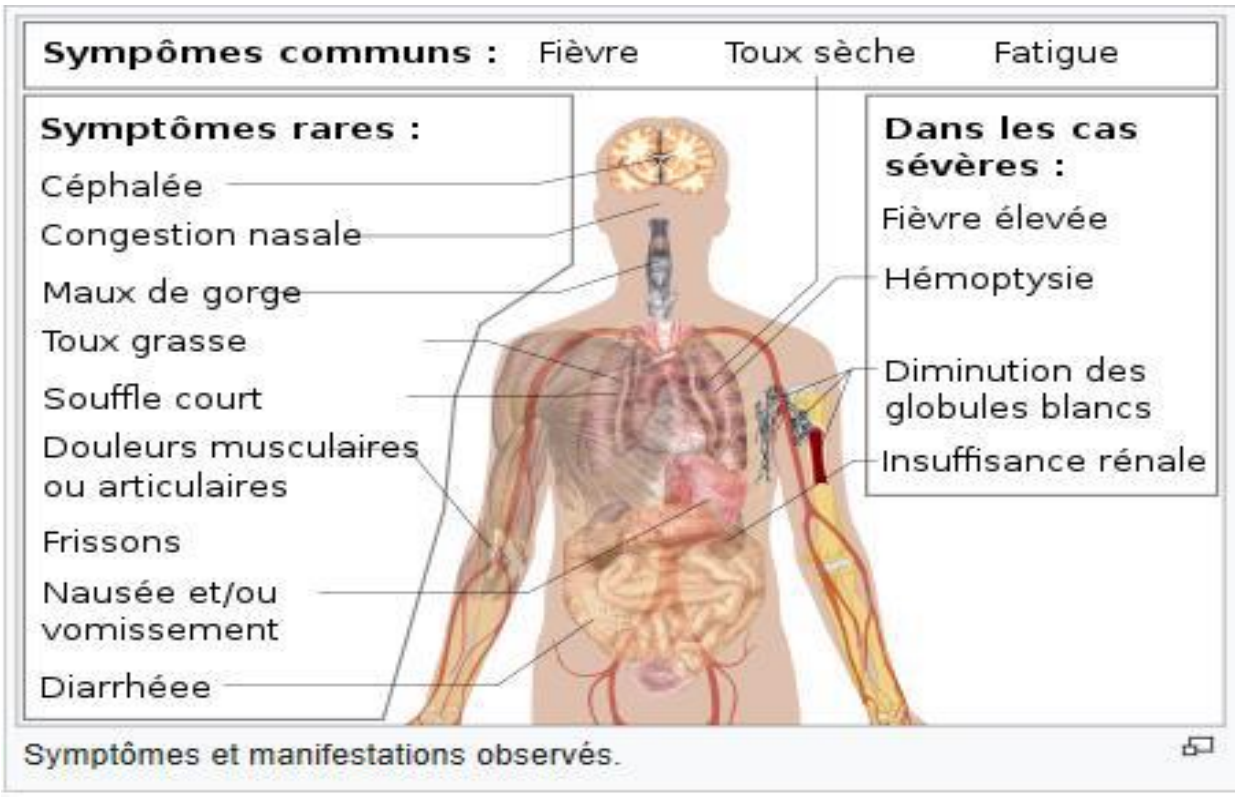


Figure10 .les Symptômes de COVID-19**.(Belinda et benjamin, 2020).**

12 Les facteurs de risques.

12.1 L'âge.

Le risque est augmenté chez les patients âgés à cause de fréquence plus élevée du syndrome métabolique avec augmentation des dommages des cellules endothéliales, ainsi qu'une augmentation de l'affinité et de la distribution des ACE2 (enzyme de conversion de l'angiotensine 2) et TMPRSS2 (protéase sérine 2 transmembranaire) par rapport aux enfants **(Derruau et *al*. 2021).**

12.2 L'immunosénescence

La réponse immunitaire diminue avec le vieillissement et chez les adultes fragiles traduits par une réduction de la production de cellules B et T dans la moelle osseuse et le thymus, ou par un dysfonctionnement des lymphocytes matures dans les tissus lymphoïdes secondaires, ou une altération de la fonction des cellules B. Cette série de changements liés à l'âge affectant le système immunitaire. (**Vellas et *al*. 2020)**

12.3 Les facteurs génétiques

La distribution du génotype ACE-II qui, à travers la densité d'expression d'ACE2, régule l'hypertension et les phénomènes inflammatoires **(Derruau et *al*. 2021).**

Les individus des groupes sanguins A et B ont des risques de thrombose nettement plus élevés par rapport au groupe sanguin O **(Lagrange, 2021).** Une précédente étude à propos du SARS-COV avait déjà montré que l'association de la protéine S du virus avec le récepteur cellulaire ACE2, préalable à l'infection, est inhibée par l'anticorps anti-A **(Cinaud et *al.* 2021)**.

13 Stratégies de traitement

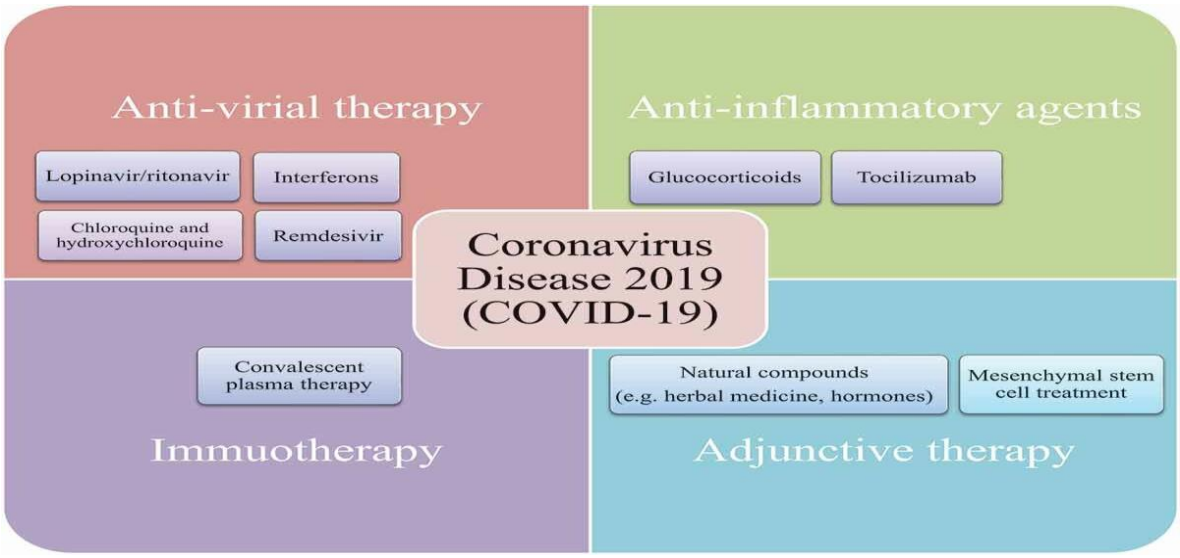


Figure11. Résumé des thérapies possibles contre la COVID-19. Dans le cadre du traitement général par oxygénation extracorporelle de la membrane (ECMO), différents traitements possibles pour les patients atteints de la COVID-19, y compris la thérapie antivirale, la thérapie anti-inflammatoire, l'immunothérapie et la thérapie d'appoint, ont été proposés. L'efficacité et les avantages cliniques de ces thérapies contre la COVID-19 font toujours l'objet d'une enquête**.(Tsang et al,2021)**

13.1 Traitements généraux

Inclure des traitements de soutien et prendre du repos. Ces actions garantissent un apport énergétique quotidien suffisant et surveillent les signes vitaux tels que la saturation en oxygène, la fréquence respiratoire et la fréquence cardiaque . En ce qui concerne les patients atteints de COVID-19 légère, les traitements symptomatiques comme les antipyrétiques pour la fièvre et la douleur, une nutrition adéquate et la réhydratation sont recommandées par l'OMS. Toutefois, l'antibiothérapie ou la prophylaxie n'est pas recommandée, car l'utilisation généralisée d'antibiotiques peut entraîner un taux de résistance plus élevé et accroître le fardeau de la

maladie et des décès pendant la pandémie de COVID-19 . Si les patients souffrent d'hypoxémie réfractaire, l'OMS recommande l'oxygénation de la membrane extracorporelle (ECMO) .**(Tsang et al,2021)**

13.2 Immunothérapie(Traitement plasmatique de convalescence)

Le plasma de convalescence (PC) recueilli chez des patients récupérés contient plusieurs anticorps antiviraux. Le PC a été largement utilisée dans le traitement de maladies infectieuses comme le virus Ebola . Le PC est une immunothérapie passive qui contient des anticorps neutralisants. Les anticorps dérivés de le PC peuvent faciliter l'activation du complément et le processus de phagocytose pour prévenir la réplication du virus . La figure 3 montre le principe de la thérapie plasmatique de convalescence pour les patients atteints de la COVID-19.**(Tsang et al,2021)**

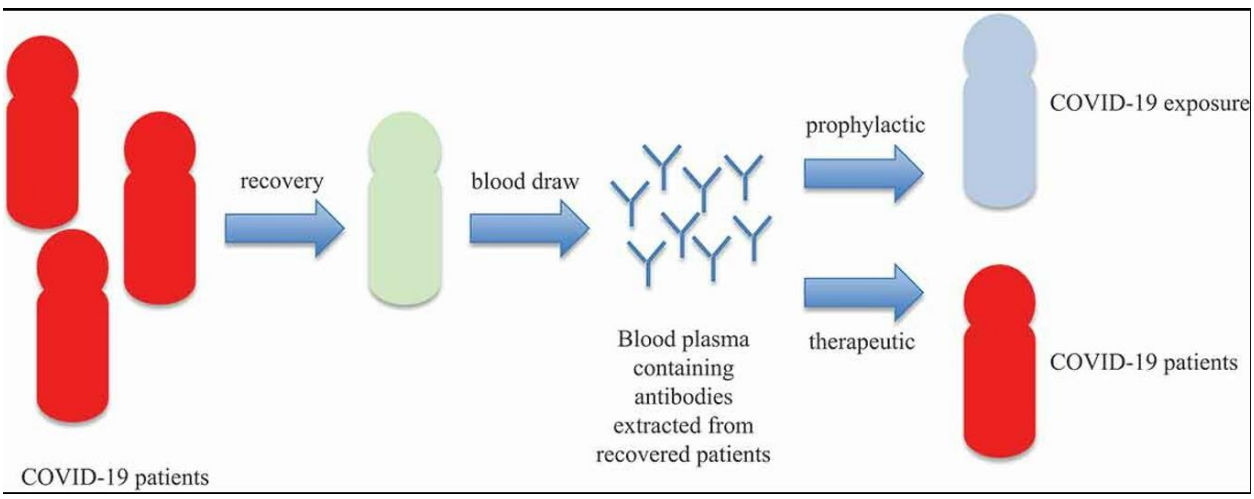


Figure 12. Principe de la thérapie plasmatique de convalescence pour les patients atteints de la COVID-19. Le sang des patients ayant contracté la COVID-19 contient des anticorps spécifiques contre le SRAS-CoV-2. Le plasma contenant des anticorps spécifiques est obtenu et peut-être transféré à un autre patient atteint de la COVID-19 à des fins thérapeutiques ou à des personnes à risques élevés d'exposition au SRAS-CoV-2 à des fins prophylactiques Wong et al. ont constaté que les patients réduisaient la charge virale dans le plasma de ~105 copies/mL à des niveaux indétectables après avoir reçu une transfusion de PC après 24 heures au stade précoce de la maladie . Le plasma de convalescence des patients récupérés doit être prélevé dans les 2 semaines suivant la guérison, de sorte que le titre de l'anticorps de neutralisation demeure suffisamment élevé pour le traitement. Cependant, une des difficultés est la difficulté d'obtenir un plasma approprié pendant la convalescence. Par conséquent, il est nécessaire d'approfondir l'enquête et l'efficacité de la conception ainsi que le PC d'innocuité .**(Tsang et al,2021)**

14 Vaccination

14.1 définition

Comme pour les autres maladies, on ait mieux protégé lorsque notre système immunitaire reste à jour grâce au nombre recommandé de doses et de rappels d'un tel vaccin, il y a de nombreux avantages à se faire vacciner contre la COVID-19.

Les vaccins contre la COVID-19 offerts sont efficaces pour protéger les gens contre la maladie grave, l'hospitalisation et même la mort, surtout pour les personnes qui sont stimulées. Les vaccins contre la COVID-19 offrent même une protection aux personnes atteintes de la COVID-19 y compris une protection contre l'hospitalisation d'une nouvelle infection. Les vaccins contre la COVID-19 sont sûrs, beaucoup plus sûrs que la COVID-19 elle-même.Mais comment fonctionnent les différents types de vaccins contre la COVID-19 ?

Chaque vaccin contre la COVID-19 fait en sorte que le système immunitaire crée des anticorps pour lutter contre la COVID-19. Les vaccins contre la COVID-19 utilisent une version modifiée inoffensive de la protéine S du virus SARS-cov2 de la COVID-19**.** De nombreux efforts ont été consacrés à la mise au point de vaccins contre la COVID-19, afin d'éviter la pandémie, la plupart des candidats-vaccins en développement utilisent la protéine S de SARSCOV-2 .

La flotte vaccinale du SRAS-COV-2 comprend 158 candidats vaccins, dont 135 sont au stade préclinique ou exploratoire de leur développement. Actuellement, ARNm-1273 (Moderna), Ad5-n COV (CanSino Biologicals), INO-4800 (Inovio, Inc.), LV-SMENP-DC, Pathogène spécifique aAPC (ShinzenGeno-Immune Medical Institute) et ChAdOx1 (University of Oxford) ont entrepris les essais cliniques de phase I/II (OMS, 2020). Les vaccins qui sont dans le conduit sont basés sur des virus inactivés ou vivants atténués, sous-unité de protéine, particules de type virus (VLP), vecteur viral (répliquant et non répliquant), ADN, ARN, nanoparticules, etc. Chaque candidat représente ces avantages et ces inconvénients (Tableau 1)

L'intensité des recherches sur le développement des vaccins contre la COVID-19 sont représentés en pourcentage selon leur différent type de vaccins à la figure 1. Pour améliorer l'immunogénicité, diverses technologies adjuvantes comme AS03 (GSK), MF-59(Novartis), CpG 1018 (Dynavax), etc. sont maintenant accessibles aux chercheurs pour le développement du vaccin (Le et al., 2020). L'approche immuno-informatique est également utilisée pour l'identification des épitopes des candidats vaccins contre le SRAS-CoV-2. Il peut être utilisé pour identifier les épitopes cytotoxiques de cellules T significatifs et de cellules B dans les protéines virales **(Simran.p et Kaur.v,2021)**

14.2 Les différents types de vaccins

14.2.1 Vaccin à ARN messager (ARNm)

Ce type de vaccin utilise des ARNm génétiquement modifiés pour donner à nos cellules des instructions sur la façon de fabriquer la protéine S qui se trouve à la surface du virus de la COVID-19. Après la vaccination, nos cellules musculaires commencent à fabriquer les unités de protéines S et à les présenter aux surfaces cellulaires. Notre corps reconnaît la protéine S entant qu'un Ag et construit des lymphocytes T et des lymphocytes B qui se rappelleront comment combattre le virus et cela provoque la formation d'anticorps spécifiques. Si vous êtes infecté par le virus de la COVID-19, ces anticorps combattront le virus.

Après avoir donné des instructions, l'ARNm est immédiatement décomposé. Il n'entre jamais dans le noyau de nos cellules, où notre ADN est conservé. Les vaccins de Pfizer-BioNTech et de Moderna contre la COVID-19 utilisent cette technologie d'ARNm. L'ARNm est une plateforme émergente, non infectieuse et non intégrante qui ne présente pratiquement aucun risque de mutagénèse d'insertion. Actuellement, l'ARN non réplicatif et les ARN auto-réplicatifs dérivés du virus sont à l'étude. L'immunogénicité de l'ARNm peut être minimisée, et des modifications peuvent être apportées pour accroître la stabilité de ces vaccins.

De plus, l'immunité anti-vécteur est également évitée puisque l'ARNm est le vecteur génétique a immunogènicité minime, ce qui permet l'administration répétée du vaccin**.**

Cette plateforme a renforcé le programme de développement rapide de vaccins en raison de sa souplesse et de sa capacité à imiter la structure et l'expression des antigènes au cours d'une infection naturelle **(Simran.p et Kaur.v,2021)**

14.2.1.1 ARNm-1273 (Moderna TX, Inc.)

Il s'agit d'un vaccin composé d'ARNm synthétique encapsulé dans une nanoparticule lipidique (TNL) qui code pour la protéine (S) stabilisée avant la fusion complète du SRAS-CoV-2. Il a le potentiel d'obtenir une réponse antivirale spécifique à la protéine S. En outre, il est considéré comme relativement sûr, car il n'est ni composé de l'agent pathogène inactivé ni des sous-unités de l'agent pathogène vivant **.**Le vaccin a obtenu une approbation accélérée chez la FDA, pour mener les essais de phase II .L'entreprise a publié les données provisoires sur les anticorps de phase I de huit participants qui ont reçu diverses doses. Les participants du groupe de 25 µg ont donné des résultats comparables à ceux du sérum convalescent.

Alors que, chez les participants qui ont reçu la dose de 100 µg, les niveaux de nAb dépassaient essentiellement les niveaux trouvés dans le sérum convalescent. Le vaccin s'est révélé

principalement sécuritaire et bien toléré dans les cohortes de doses de 25 µg et de 100 µg, tandis que trois participants ont éprouvé des symptômes systémiques de grade 3 après l'administration de la deuxième dose de 250 µg **(Simran.p et Kaur.v,2021)**

14.2.1.2 BNT162b1 (BioNTech | FosunPharma | Pfizer)

BNT162b1 est un vaccin à ARNm optimisé pour le codon qui code pour le SRAS-CoV-2 RBD trimérisé, une cible critique des nAb anti SARS-COV2. Le vaccin présente une immunogénicité accrue en raison de l'ajout de T4 fibritin-derived foldon trimerization domain à l'antigène RBD. L'ARNm est encapsulé dans des nanoparticules de lipides cationiques ionisables de 80 nm, ce qui assure l'efficacité de son administration. Les essais cliniques de phase 1/2 ont révélé des niveaux élevés d'anticorps IgG spécifiques à la RBD avec une concentration moyenne géométrique pouvant atteindre 8 à 46,3 fois le titre du sérum de convalescence. Par contre, les titres moyens géométriques des anticorps neutralisants du SRAS-COV-2 étaient de 1,8 à 2,8 fois les titres du panel sérique convalescent. Des réactions locales modérées et transitoires et des événements systémiques ont été observés sans effet nocif. Toutefois, l'analyse des données n'a pas évalué l'innocuité et les réponses immunitaires au-delà de deux semaines après l'administration de la deuxième dose **. (Simran.p et Kaur.v,2021)**

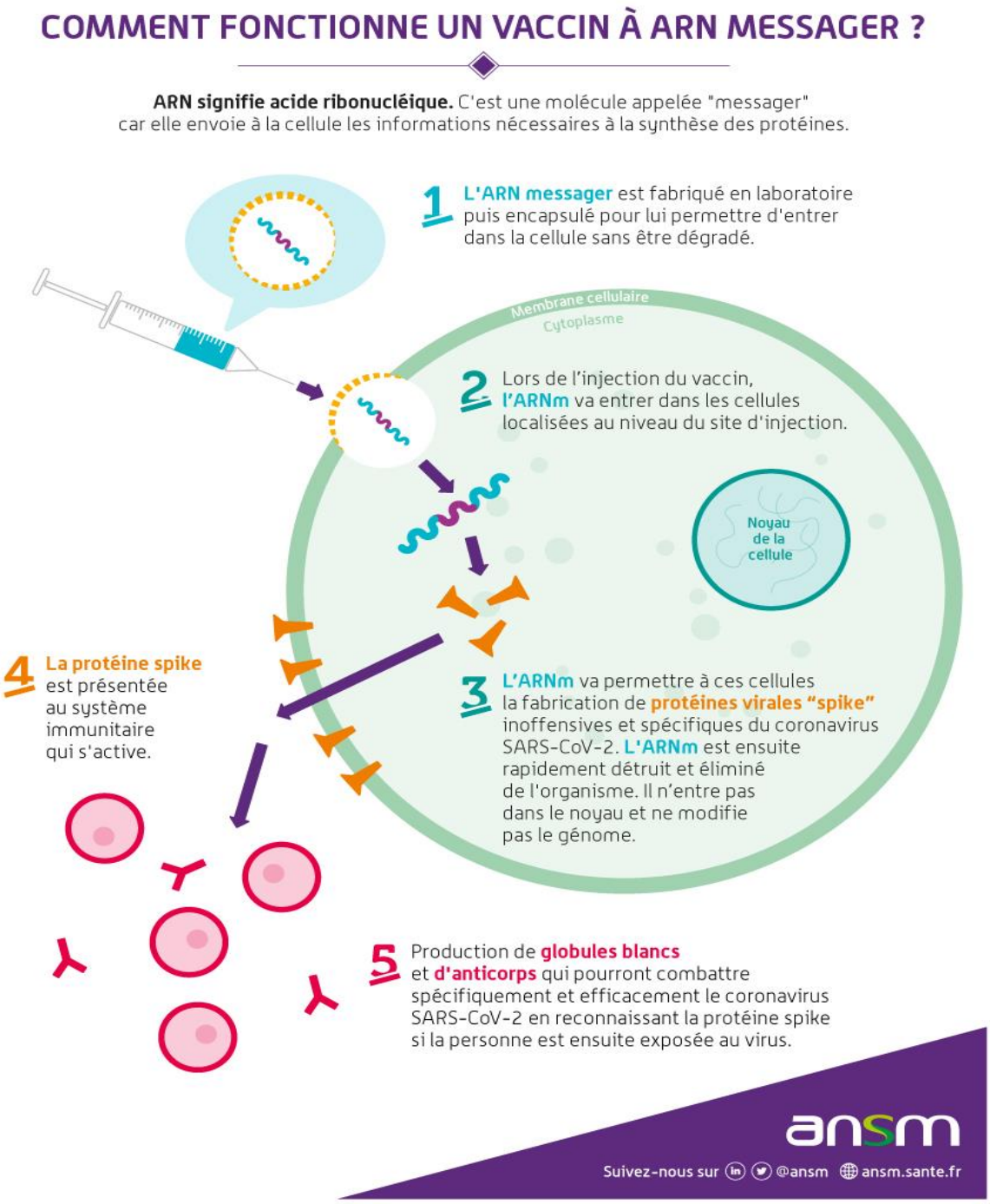


Figure13. Représentation schématique montrant le principe de fonctionnement d'un vaccin à ARN contre le SARS-COV-2.

14.2.2 Vaccin à vecteur viral

Dans ce type le vaccin contient une version modifiée d'un virus modifié et différent de celui qui cause la COVID-19(un ou deux adénovirus). À l'intérieur de l'enveloppe du virus modifié, il y a du matériel provenant du virus qui cause la COVID-19. C'est ce qu'on appelle un « vecteur viral

». Une fois que le vecteur viral est à l'intérieur de nos cellules, le matériel génétique donne aux cellules des instructions pour fabriquer une protéine unique au virus qui cause la COVID-19. En utilisant ces instructions, nos cellules font des copies de la protéine. Cela incite notre corps à synthétiser des anticorps spécifiques, des lymphocytes T, et des lymphocytes B, qui par suite a une infection ils seront dirigés pour luter ce virus. Un vaccin à base de vecteurs viraux est une solution prophylactique prometteuse contre un pathogène.

Ces vaccins sont très spécifiques dans la transmission des gènes aux cellules cibles, très efficaces dans la transduction des gènes induisant efficacement la réponse immunitaire (Ura et al., 2014). Ils offrent un niveau élevé et à long terme l'expression des protéines antigéniques et, par conséquent, ont un grand potentiel d'utilisation prophylactique, car ces vaccins déclenchent et amorcent les lymphocytes T cytotoxiques (CTL), ce qui mène ultimement à l'élimination des cellules infectées par le virus **. (Simran.p et Kaur.v,2021)**

14.2.2.1 Ad5-nCoV (CanSino Biologics Inc | Beijing Institute of Biotechnologies)

Il s'agit d'un vecteur recombinant de réplication adénovirus de type 5 (Ad5) qui exprime la protéine S recombinante du SRAS-CoV-2. Il a été préparé par clonage d'un gène entier optimisé de la protéine S sur toute la longueur du gène activateur du peptide de signal plasminogène dans le vecteur Ad5 dépourvu de gènes E1 et E3. Le vaccin a été fabriqué à l'aide du système Admax du biosystème Microbix.

Les essais cliniques de phase I ont établi une réponse anticorps positive ou une séroconversion. Une augmentation à quatre fois des anticorps neutralisants spécifique de la protéine RBD et S a été observé dans les 14 jours suivant l'immunisation et ont atteint le sommet au 28e jour, après la vaccination. De plus, la réponse des cellules T CD4 + et CD8 + a atteint le sommet au 14e jour suivant la vaccination. **(Simran.p et Kaur.v,2021)**

L'immunité préexistante anti-Ad5 limitait en partie les réponses des anticorps et des lymphocytes T (Zhu et al., 2020). L'étude permettra d'évaluer davantage la réponse anticorps chez les receveurs âgés de 18 à 60 ans et qui ont reçu l'une des trois doses à l'étude, et le suivi aura lieu 3 et 6 mois après la vaccination **. (Simran.p et Kaur.v,2021)**

14.2.2.2 Coroflu (University of Wisconsin-Madison | FluGen | Bharat Biotechnologie)

M2SR, une version auto-limitative du virus de la grippe, qui est modifiée par l'insertion de la séquence du gène de la protéine S du SARS-COV-2 de plus, le vaccin exprime la protéine hémagglutinine du virus grippal, induisant ainsi une réponse immunitaire contre les deux virus. Le M2SR est auto-limitatif et ne subit pas de réplication car il manque le gène M2. Il est capable d'entrer dans la cellule, ce qui induit l'immunité contre le virus. Il doit être administré par voie

intranasale, en imitant la voie naturelle de l'infection virale. Cette voie active plusieurs modes du système immunitaire et présente une immunogénicité plus élevée que les injections intramusculaires **. (Simran.p et Kaur.v,2021)**

14.2.2.3 LV-SMENP-DC (Shenzhen Geno-Immune Medical Institute)

Le vaccin LV-SMENP-DC est préparé par modification des cellules dendritiques (DC) avec le vecteur lentiviral exprimant les domaines conservés des protéines structurelles du SARS-CoV-2 et de la protéase à l'aide des minigènes SMENP. Apres inoculation sous-cutanée du vaccin les cellules présentatrices de l'antigène (APC) présentent l'antigènes aux cellules du system immunitaire, qui activent finalement les cellules T cytotoxiques et génèrent la réponse immunitaire **. (Simran.p et Kaur.v,2021)**

14.2.2.4 ChAdOx1 (Université d'Oxford)

Le vaccin recombinant d'adénovirus ChAdOx1 a été mis au point à l'aide du codon optimisé de la glycoprotéine S et synthétisé avec la séquence leader activatrice de plasminogène tissulaire (tPA) à l'extrémité 5'. La séquence du SRAS-COV-2 codant pour les acides aminés (2 à 1273) et le leader tPA ont été propagée dans un plasmide navette. Ce plasmide navette est responsable de l'encodage des principaux gènes précoces immédiats du cytomégalovirus humain (IE CMV) ainsi que des sites opérateur de tétracycline (TetO) et le signal de polyadénylation de l'hormone de croissance bovine (BGH) entre les sites de clonage de la passerelle de recombinaison.

Le génome d'adénovirus vecteur est construit dans un chromosome bactérien artificiel par l'insertion du gène de la S protéine du SARS-CoV-2 dans le locus E1 du génome de l'adénovirus ChAdOx1. Le virus a ensuite été autorisé à se reproduire dans les lignées cellulaires T-Rex 293 HEK (rein embryonnaire humain 293) et purifié par l'ultracentrifugation par gradient CsCl. L'absence d'ARN sous-génomique (ARNsg) chez les animaux vaccinés par voie IM lors des essais précliniques est révélatrice de l'amelioration de la réponse immunitaire contre le virus **(Doremalen et al, 2020).** Les études précédentes ont suggéré qu'une seule dose devrait mobiliser la réponse immunitaire (**Ou et al., 2020).** Le vaccin est entré dans la phase II des essais cliniques, où il doit être évalué sur un vaste échantillon de la population. **(Simran.p et Kaur.v,2021)**

14.2.2.5 GamCOVID-Vac (sputnik)

Le vaccin comprend deux composants de vecteur, l'adénovirus recombinant de type 26 (rAd26) et l'adénovirus recombinant de type 5 (rAd5), tous deux porteurs du gène de la glycoprotéine S complète du SARS-COV-2 (rAd26-S et rAd5-S). Les deux composants ont été développés,

fabriqués et stockés par N F Gamaleya National Research Centre d'épidémiologie et de microbiologie (Moscou, Russie) conformément aux bonnes pratiques de fabrication.

Une dose complète du vaccin était de 10^{11} particules virales par dose pour les adénovirus recombinants et tous les participants reçus des doses complètes. La dose a été fixée en fonction des résultats des études précliniques (données non publiées). Le vaccin a été fabriqué en deux formulations, congelée (Gam-COVIDVac) et lyophilisée (Gam-COVID-Vac-Lyo). Le vaccin congelé a un volume de 0,5 mL (par dose) tandis que le vaccin lyophilisé doit être reconstitué avec 1·0 mL d'eau stérile pour injection (par dose) (55) **(Simran.p et Kaur.v,2021)**.

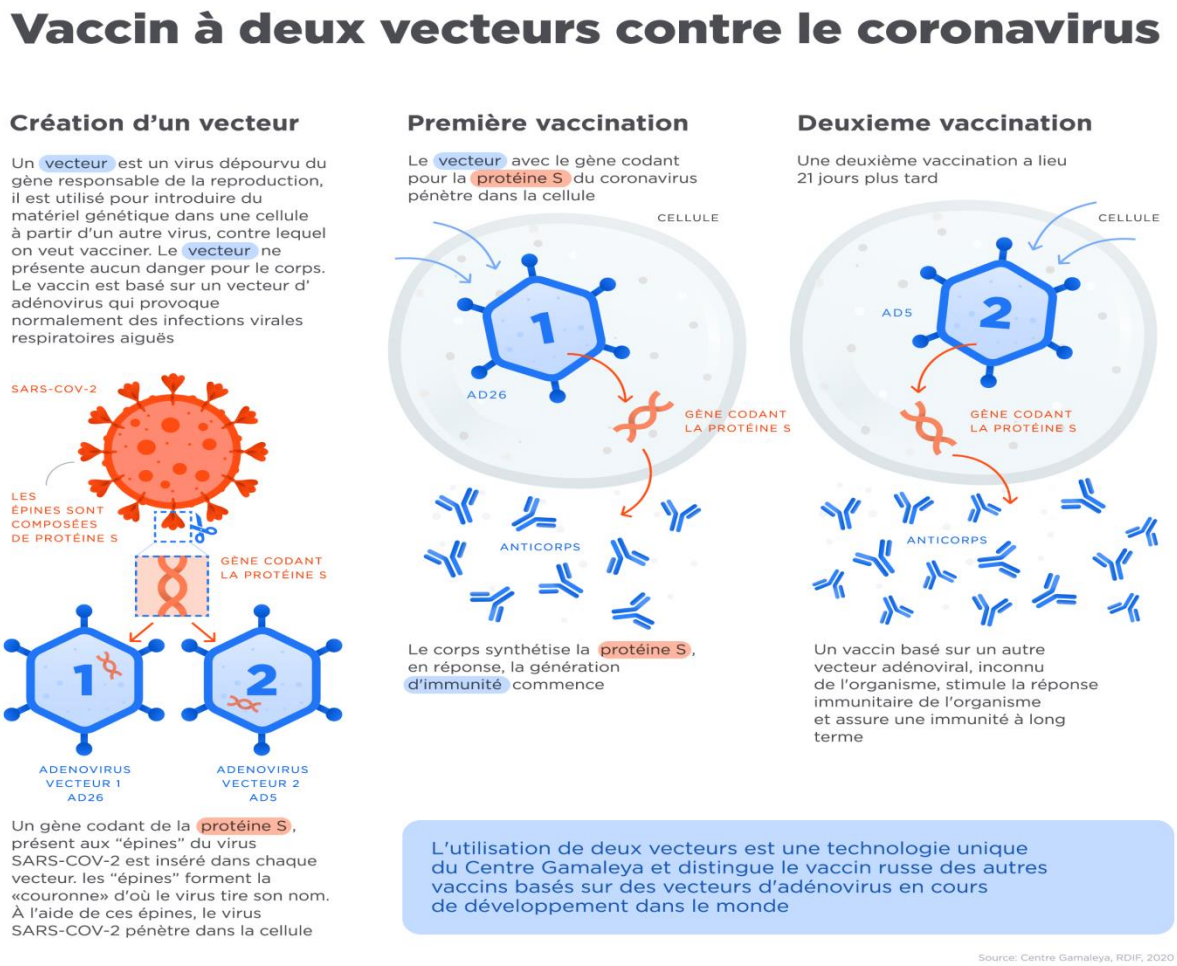


Figure14. Représentation schématique montrant le principe de fonctionnement d'un vaccin contre le SARS-COV-2 a deux adénovirus différents **(Simran.p et Kaur.v,2021)**

14.2.3 Vaccin à sous-unité protéique (en voie de développement)

Les vaccins à sous-unité comprennent seulement les parties d'un virus qui stimulent le mieux votre système immunitaire. Ce type de vaccin contre la COVID-19 contient des protéines S inoffensives. Une fois que votre système immunitaire reconnaît les protéines S, il crée des anticorps et des lymphocytes T qui seront diriges contre le virus SARS-COV2 qui cause la COVID-19en d'infection ou une réinfection. Un vaccin de sous-unité est celui qui est basé sur les peptides synthétiques ou les protéines antigéniques recombinantes, qui sont nécessaires pour tonifier la réponse immunitaire protectrice et/ou thérapeutique à long terme .

Toutefois, un vaccin de sous-unité présente une faible immunogénicité et nécessite le soutien auxiliaire d'un adjuvant pour potentialiser les réponses immunitaires induites par le vaccin. Un adjuvant peut améliorer la demi-vie biologique du matériel antigénique, ou il peut améliorer la réponse a cytokines immuno-modulatrices. L'ajout d'un adjuvant aide donc à combler les lacunes des vaccins à sous-unité protéique . La protéine S du SRAS-CoV-2 est l'antigène le plus approprié pour induire les anticorps neutralisants contre l'agent pathogène. La protéine S se compose de deux sous-unités. La sous-unité S1 comprend les domaines NTD, RBD et RBM, tandis que la sous-unité S2 comprend les domaines FP, HR1, &2 .

Le virus pénètre dans la cellule par endocytose par médiation de la liaison de la protéine S au récepteur hACE2. Par conséquent, la protéine S et ses fragments antigéniques sont les cibles principales pour l'institution du vaccin de sous-unité protéique . La glycoprotéine S est une protéine dynamique, possédant deux états conformationnels c.-à-d. l'état de pré-fusion et celui de post-fusion. Par conséquent, l'antigène doit maintenir sa composition biochimique de surface et le profil de la protéine S originale de pré-fusion pour préserver les épitopes pour déclencher des réponses d'anticorps de bonne qualité . De plus, les moyens de cibler le RBM masqué comme antigène amélioreront la réponse des anticorps neutralisants et l'efficacité globale du vaccin. **(Simran.p et Kaur.v,2021)**

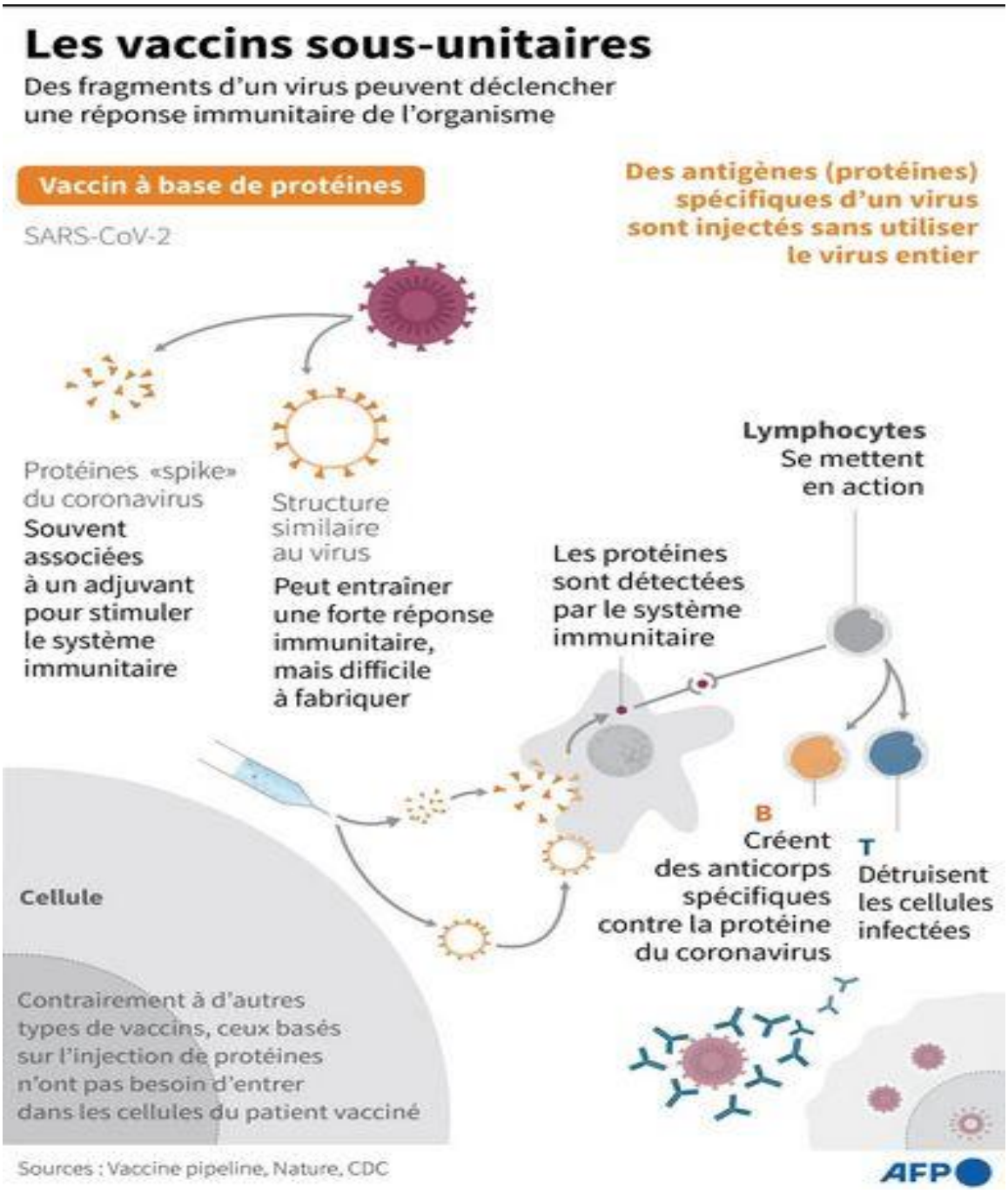


Figure15. Représentation schématiques montrant le mécanisme de fonctionnement d'un vaccin sous unitaire contre le SARS-COV-2

14.2.3.1 NVX-CoV2373 (Novavax, Inc.| Emergent BioSolutions)

NVX-CoV2373 est un vaccin immunogène à base de nanoparticules qui est basé sur l'expression recombinante de la forme stable de pré-fusion de la protéine S du coronavirus **.**

La protéine a été exprimée de façon stable dans le système de L'entreprise prévoit utiliser l'adjuvant Matrix-M pour améliorer la réponse immunitaire contre la protéine S SARS-COV-2 par l'augmentation du niveau d'induction des anticorps neutralisants. Dans les modèles animaux,

une immunisation unique a donné lieu à un niveau élevé d'anticorps anti-protéine S qui vont bloquer le domaine de liaison des récepteurs hACE2 et pourraient provoquer par suite la synthèse des anticorps neutralisants de type sauvage du SRAS-COV-2. **(Simran.p et Kaur.v,2021)**

14.2.3.2 Molecular Clamp Stabilized spike protein vaccine candidate

Il est développé par l'Université du Queensland en collaboration avec GSK et Dynavax. L'Université aura accès à la technologie de plateforme d'adjuvant vaccinal (système d'adjuvant AS03), qui est censée renforcer la réponse au vaccin et réduire au minimum la quantité de vaccin nécessaire par dose (Lee, 2020). L'Université est en train de mettre au point un vaccin à sous-unité de protéine S en pré-fusion stabilisée recombinante qui est basé sur la technologie de la pince moléculaire. Il a été prouvé que cette technologie induit la production des anticorps neutralisants . **(Simran.p et Kaur.v,2021)**

14.2.3.3 PittCoVacc (Université de Pittsburgh)

Il s'agit d'un vaccin recombinant contre le SRAS-COV-2 à base de réseau de micro-aiguilles (MNA) qui implique l'administration de r SARS-COV-2 S1 et de r SARS-COV-2-S1fRS09 (immunogènes recombinants). Une augmentation substantielle des anticorps spécifiques à l'antigène avec une signification statistique a été observée dans les essais précliniques à la fin de deux semaines chez les souris modèles. En outre, l'immunogénicité du vaccin a été maintenue même après la stérilisation par rayonnement gamma. Les titres des anticorps significatifs statistiquement aux premiers stades et aussi avant le boost donnant soutient à la faisabilité du vaccin MNA-SRAS-CoV-2. **(Simran.p et Kaur.v,2021)**

14.2.3.4 Vaccin triple antigénique (Premas Biotech, Inde)

Il s'agit d'un vaccin VLP multi-antigénique prototype contre les protéines recombinantes de la proteine S, de la membrane et de l'enveloppe du SRAS-CoV-2, ces proteines ont été co-exprimées dans une plateforme d'expression à Saccharomyces cerevisiae modifiée (D-Crypt™). Les protéines subissent alors l'auto-assemblage comme le VLP. Le TEM et les données analytiques connexes ont fourni simultanément la caractérisation biophysique du VLP. Ce prototype a le potentiel d'entrer dans les essais précliniques en tant qu'un vaccin candidat après la recherche et le développement. De plus, on pense qu'il est sécuritaire et facile à fabriquer à l'échelle de la masse, de façon rentable . **(Simran.p et Kaur.v,2021)**

14.2.4 Vaccins à ADN

L'approche la plus révolutionnaire de la vaccination est l'introduction des vaccins à ADN qui code pour l'antigène et l'adjuvant qui induit la réponse immunitaire adaptative. Les cellules

transfectées expriment le transgène qui fournit un approvisionnement régulier des protéines spécifiques de transgène qui est assez similaire au virus vivant. En outre, le matériel antigénique est endocyté par les cellules dendritiques immatures qui, en fin de compte, présentent l'antigène complexé avec les molécules MHC 2 et MHC 1 la surface aux cellules T CD4+ et CD8+, stimulant ainsi les réponses immunitaires effectives humorale et a médiation cellulaire **. (Simran.p et Kaur.v,2021)**

14.2.4.1 INO-4800 (Inovio Pharmaceuticals)

Il s'agit d'un vaccin à ADN prophylactique contre le SRAS-COV-2 **.**Il utilise la séquence codant pour la protéine S optimisée de SARS-COV-2 à laquelle une séquence leader IgE est apposée. La séquence d'amplification des IgE du SRAS-COV-2 a été synthétisée et digérée à l'aide de BamHI et de XhoI. L'ADN digéré a été incorporé dans l'expression plasmide pGX0001 sous la gouvernance de IE CMV, et le signal de polyadénylation BGH. La présence d'anticorps fonctionnels et la réponse des cellules T dans les essais précliniques suggèrent que le vaccin peut produire une réponse immunitaire efficace dans les 7 jours suivant la vaccination **(Smith et al, 2020).** Le vaccin est entré dans les essais cliniques de phase I (phase I : NCT04336410) et on estime que cette phase des essais cliniques sera terminée d'ici juillet, date à laquelle les participants ont reçu une dose de 1,0 mg d'INO-4800 par électroporation au moyen du dispositif CELLECTRA® 2000 par visite. L'essai évaluera le profil immunologique, l'innocuité et la tolérabilité du vaccin candidat lors de l'injection intradermique et de l'électroporation chez des humains adultes en bonne santé **. (Simran.p et Kaur.v,2021)**

14.2.5 Vaccins vivants atténués

14.2.5.1 DelNS1-SARS-CoV2-RBD (Université de Hong Kong)

Ce LAV est une souche de vaccin antigrippal avec une délétion dans le gène NS1. Il est réorganisé pour exprimer le domaine RBD de la protéine S du SRAS-CoV-2 sur sa surface et, est cultivé dans l'embryon de poussin et/ou Madin Darby Canine Kidney Cells (MDCK) cells. Il est potentiellement plus immunogène que la version sauvage du virus de la grippe et peut être administré en vaporisateur nasal **(Simran.p et Kaur.v,2021)**

Chapitre III : matériel et méthodes

MATERIEL ET METHODES

Dans notre étude épidémiologique rétrospective à l'hôpital Mohamed Boudiaf de la willaya de Médéa, qui se déroulera au niveau des services des urgences sur des personnes non programmées consultant, nous chercherons à Connaître la proportion de personnes infectées par le SARS-COV-2 et de recenser le pourcentage de vaccination contre la COVID-19 sur le dit échantillon .

OBJECTIFS

L'objectif principal de l'étude

- L'estimation de la prévalence du virus SARS COV 2 dans la population de la ville de MEDEA tranchée par sexe, par tranches d'Age, par niveau d'instruction, par professions à risque, et par comorbidité .

Les objectifs secondaires sont de :

- Estimer la couverture vaccinale dans la population de la ville de MEDEA.

TYPE D'ETUDE

Il s'agit d'une étude transversale par interrogatoire sur la prévalence des anticorps anti SARS COV2 qui se déroulera au niveau des services des urgences de l'EPH MOUHAMED BOUDIAF de MEDEA sur un échantillon de 260 personnes des deux sexes au cours du dernier trimestre de l'année 2021.

POPULATION CIBLE

La population cible est représentée par les personnes non programmées consultant au niveau des services des urgences de l'EPH MOUHAMED BOUDIAF de MEDEA, âgées de 14ans et plus

Critères d'inclusion

- ✓ Consentement des personnes impliquées dans l'étude (consultant en urgence de l'EPH)

Critères de non inclusion

- ✓ Personnes se présentant aux urgences non conscientes (comas)
- ✓ Personnes accompagnant le patient.

ECHANTILLON

1. ***Principes***

La constitution de l'échantillon obéit aux principes suivants :

- Il s'agit d'un échantillon représentatif de la population de la ville de Médéa. Il a été constitué de manière à pouvoir interpréter les résultats en fonction de
- L'âge.
- Le genre (m/f) :
- Le niveau d'instruction
- Les professions à risque
- La présence de comorbidité (ou association).

FACTEURS ETUDIES

1. Facteur principal

Le facteur étudié est la notion d'une infection au Sars - COV- 2 antérieure, soit confirmée par un test basé sur la RT - PCR , soit par un test antigénique , soit diagnostiquée par la tomodensitométrie thoracique . Quel que soit le test diagnostic utilisé , on précisera la date de confirmation diagnostique (au moins le mois et l'année) .

La population ayant présenté une infection symptomatique au Sars - COV- 2 sera déclinée en fonction :

- Par tranches d'âge :
- par genre :
- par niveau d'instruction
- par profession à risque.
- de la présence d'une comorbidité ou association

2.Facteurs secondaires

2.1 Facteurs liés à l'objectif secondaire 1

Le facteur étudié é est la vaccination, pour cela on recherchera la notion d'une vaccination contre le Sars -COV2 , on précisera parmi cette population la proportion ayant été complètement vaccinée et celle n'ayant reçue qu'une seule dose de vaccin .

- Un sujet vacciné s'il a reçu au moins une dose du vaccin administré indépendamment du délai entre la dernière dose et le jour de l'enquête.
- Un sujet est complètement vacciné si il a reçu les deux doses du vaccin administré indépendamment du délai entre les doses et entre la dernière dose et le jour de l'enquête.

La population vaccinée sera déclinée en fonction

- du genre
- des tranches d'âge
- du niveau d'instruction ,
- de la présence d'une profession à risque
- de la présence d'une comorbidité

CRITERES DE JUGEMENT

en décrira dans un premier temps la population d'étude : par âge , sexe , motif de consultation aux urgences.

1.Critère de jugement principal

Proportion de personnes ayant présenté une infection symptomatique au SARS - COV - 2 dans la ville de MEDEA et en fonction :

- du sexe ,
- des tranches d'âge ,
- du niveau d'instruction ,
- des professions à risque ,
- des comorbidités : globalement et pour chaque type de comorbidité

. 2. Critères de jugement secondaires

2.1 Critères de jugement secondaire correspondant à l'objectif secondaire 1

Proportion de personnes entièrement vaccinées contre le SARS - COV - 2 dans la ville de MEDEA en fonction :

- du sexe ,
- des tranches d'âge ,
- du niveau d'instruction ,
- des professions à risque ,
- des comorbidités : globalement et pour chaque type de comorbidité ,

Proportion de personnes ayant reçu au moins une dose de vaccin contre le SARS - COV - 2 dans la ville de MEDEA et en fonction :,

- du sexe ,
- des tranches d'âge ,
- du niveau d'instruction ,

- des professions à risque ,
- des comorbidités : globalement et pour chaque type de comorbidité ,

On comparera la population :

entièrement vaccinée à celle n'ayant reçu aucune dose de vaccin sur l'ensemble des variables étudiées , ayant reçu au moins une dose de vaccin à celle n'ayant reçu aucune dose de vaccin pour l'ensemble des variables étudiées . Une analyse multi variée (régression logistique) sera réalisée pour expliquer la vaccination

ANALYSE STATISTIQUE[1]

Présentation des résultats

Les statistiques descriptives usuelles seront utilisées pour décrire chaque paramètre étudié

- Variables qualitatives : pourcentage et nombre de sujets considérés .
- Variables quantitatives : moyenne arithmétique , déviation standard de la variable minimum , maximum , médiane , quartiles et nombre de sujets considérés .

Les différents paramètres seront donnés avec leur intervalle de confiance à 95 % .

le choix des seuils de classes s'appuiera préférentiellement sur des données de physiopathologie si elles existent , dans le cas contraire sur les quartiles .

Tests statistiques

Pour l'ensemble des tests , un seuil de significativité à 5 % sera retenu . Tous les tests seront réalisés en situation bilatérale.

La comparaison des groupes de sujets fera appel :

au test du x2 dans le cas de la comparaison de deux variables qualitatives (tranches d'âge , sexe ...) ou au test exact de Fisher ;

au test d'analyse de la variance pour la comparaison d'une variable quantitative et d'une variable qualitative (taux d'infection) et au test de Kruskal - Wallis dans le cas d'inégalité des variances

au test de corrélation .

Population analysée

tous les sujets enquêtés inclus dans l'étude avec signature du consentement éclairé et ayant bénéficié d'un prélèvement seront considérés pour l'analyse .

Chapitre IV: Résultats discussions

Résultats et discussions

Résultats

Cette étude a été menée sur 260 personnes sur deux types de caractéristiques.

I /Le nombre des personnes vaccinées contre le COVID-19.

Sur les 260 personnes que nous avons trouvées, 56 ont été vaccinées contre la COVID-19**.**

Après l'analyse des données, on a remarqué que les hommes sont plus vaccinées que les femmes avec un pourcentage et un nombre de cas de (57 %); 32 cas et (43 %) ; 24 cas respectivement

1.Répartition des cas vaccinées selon le sexe.

Tableau 3..répartition d'un statistique des cas vaccinées selon le sexe.

sexe	nombre des cas vaccinée	pourcentage
masculin	32	57,14 %
Féminin	24	42,86 %
Total général	**56**	100,00 %

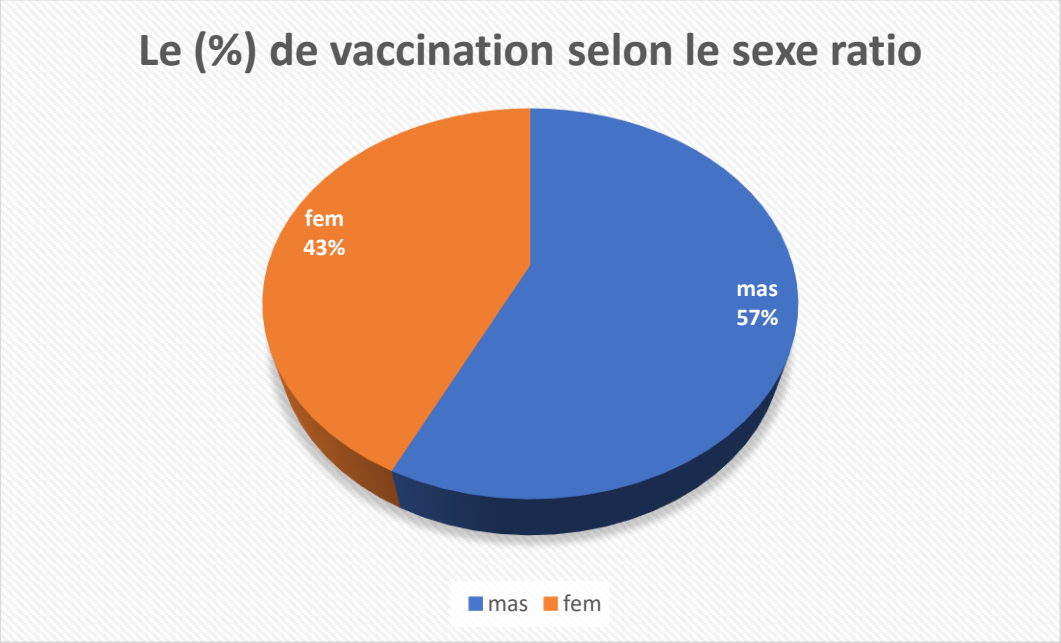


Figure16.Représentations graphique d'un Pourcentage des cas vaccinés solen le sexe.

2.Répartition des cas vaccinées solen le tanche d'âge

Après l'analyse des données ,Le nombre des cas vaccinées des tranches d'âge a donc été représenté dans la **figure** D'après les résultats obtenus, on constate que la vaccination varie avec les tranches d'âge en partant de la moins vaccinée qui est la tranche de]74.5-79.5[(1cas vacciné)et la tranche >79.5 avec 1cas vaccinée, et la tranche d'âge le plus vaccinée que est la tranche de]64.5-69.5[(8 cas vacciné). Il est noté qu'il n'existe pas de relation significative entre la vaccination et la tranche d'âge ($p > 0,05$).

Tableau 4..répartition d'un statistique des cas vaccinées solen le tranche d'âge.

Classes	centre des classes	nombre des cas vaccinée	pourcentage
[14,5-19,5[	17	5	8,93 %
[19,5-24,5[	22	4	7,14 %
[24,5 -29,5[	27	3	5,36 %
[29,5-34,6[	32	2	3,57 %
[34,5-39,6[	37	3	5,36 %
[39,5 -44,6[	42	4	7,14 %
[44,5-49,5[	47	5	8,93 %
[49,5-54,5[	52	6	10,71 %
[54,5 -59,5[	57	3	5,36 %
[59,5-64,5[	62	4	7,14 %
[64,5-69,5[	67	8	14,29 %
[69,5-74,5[	72	7	12,50 %
[74,5-79,5[	77	1	1,79 %
>79,5		1	1,79 %

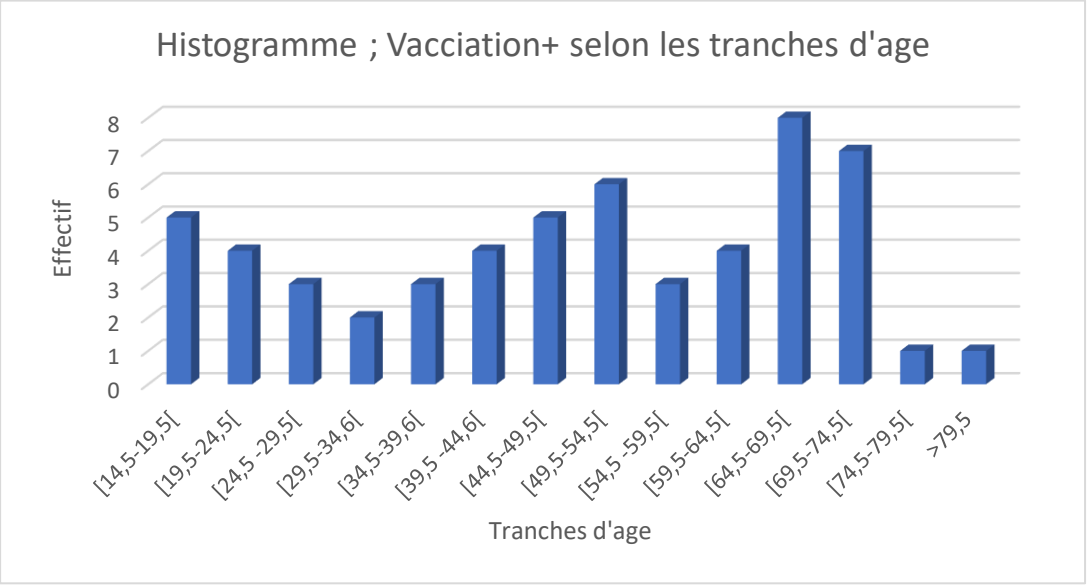


Figure17 . Représentations graphique d'un Pourcentage des cas vaccinée solen les tranche d'âge.

3.Répartition des cas vaccinées solen le niveau d'instruction .

Après l'analyse des données, on a remarqué que le degré d'instruction le plus vacciné est le degré secondaire(25%) ; 14 cas vaccinés, et le degré supérieur (25%) ; 14 cas vaccinés, ensuite le degré d'instruction primaire (20%) ; 11 cas, qui se place en troisième position le degré d'instruction de l'analphabète (18%) ; 10 cas vaccinés, Enfin, le degré d'instruction moins vacciné est le moyen (12%) ; 7 cas vaccinés.

Tableau 5..Répartition d'un statistique des cas vaccinées solen le niveau d'instruction.

Degré d'instructions	Nombre des cas vaccinée	Pourcentage
analphabète	10	17,86 %
1er	11	19,64 %
moyen	7	12,50 %
secondaire	14	25,00 %
Supérieur	14	25,00 %
Total général	56	100,00 %

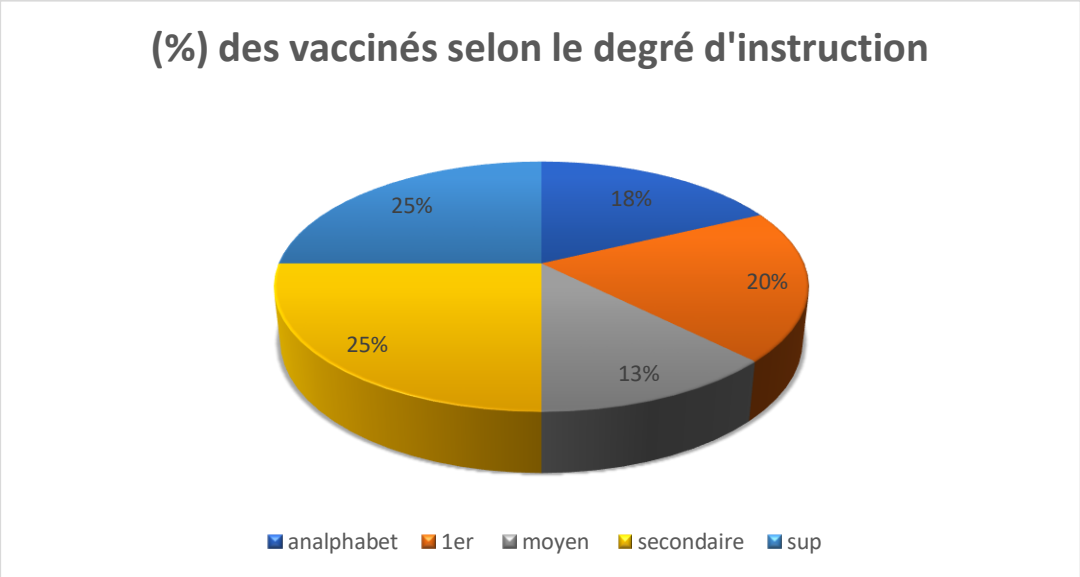


Figure18. Représentations graphique d'un Pourcentage des cas vaccinée solen le degré d'instruction .

4.Répartition des cas vaccinées selon leurs pathologie

Les résultats obtenus ont montré que les personnes atteintes de maladie de L'hypertension artérielle (HTA)sont les plus vaccinées avec un nombre de 18 Person et un pourcentage de 32,14%. Les diabétiques et les cardiovasculaires viennent en deuxième position (14 Person vaccinée et un pourcentage de 25%) pour chaque maladie ,suivis par les maladie respiratoires(10 Person vaccinée et un pourcentage de 17.86%) , Cependant, les maladie rénale (7 Person vaccinée et un pourcentage de 12.5%), En outre, les maladie de cancer (4 Person vaccinée et un pourcentage de 7.14%), Enfin, les outres maladie (5 Person vaccinée et un pourcentage de 8.93%) .

Tableau 6..Répartition d'un statistique des cas vaccinées solen les pathologies .

Pathologies	nombre des cas vaccinée	pourcentage
L'hypertension	18	32,14 %
diabétiques	14	25,00 %
les cardiovasculaires	14	25,00 %
respiratoires	10	17,86 %
rénale	7	12,50 %
cancer	4	7,14 %
autre	5	8,93 %

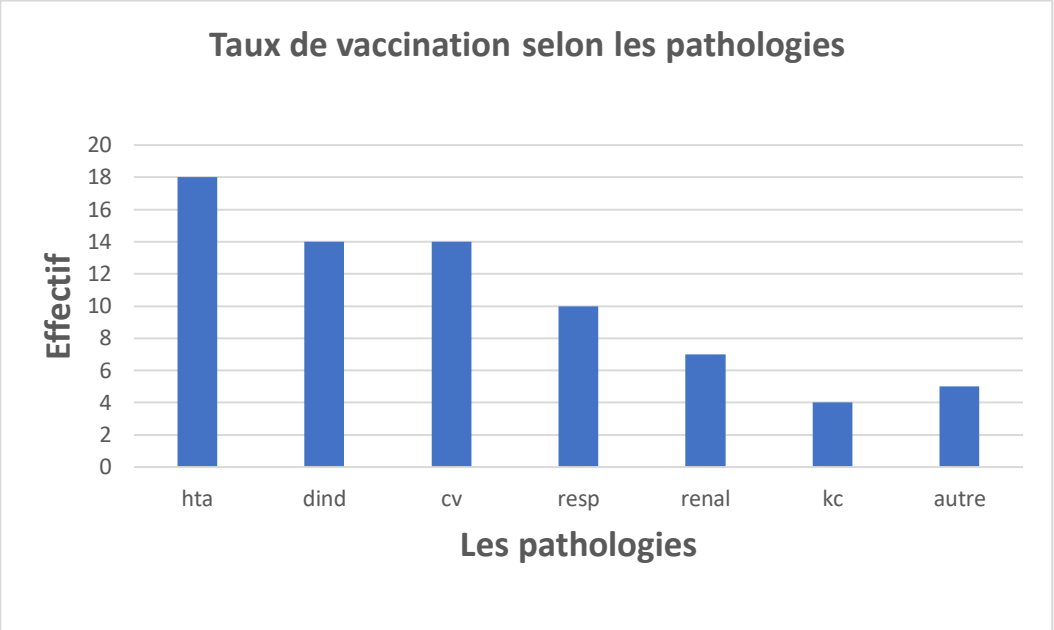


Figure19 . Représentation graphique des cas vaccinée solen les pathologie

IV. 5. Répartition des cas vaccinées selon la périodes.

Les statistiques ont montré que le nombre des Person vaccinée est varie d'un mois à un autre, D'après le graphique il y a trois pics le premier pic du mois de **aout** avec 14 Person vaccinée (25 %). Deuxième pic durant de mois **juillet** avec 13 Person vaccinée (23.21%) et la troisième pic durant du mois **septembre** avec 10 Person vaccinée (17.86%), ensuite ,les mois de **,mai** (6 Person et un pourcentage de 17.86%) , **juin**(4 Person et un pourcentage de 7.14%) ,**mars**(3 Person et un pourcentage de 5.36%),**novembre** (3 Person et un pourcentage de 5.36%),**octobre**(2 Person et un pourcentage de 3.57%) , **avril**(1 Person et un pourcentage de 1.79 %) respectivement. Il est noté qu'il n'existe pas de relation significative entre la vaccination et la chronologie ($p > 0,2$).

Tableau 7..Répartition d'un statistique des cas vaccinées solen la périodes.*

chronologie	nombre des cas vaccinée	pourcentage
mars	3	5,36 %
avril	1	1,79 %
mai	6	10,71 %
juin	4	7,14 %
juillet	13	23,21 %
août	14	25,00 %
septembre	10	17,86 %
octobre	2	3,57 %
novembre	3	5,36 %
Total général	**56**	100,00 %

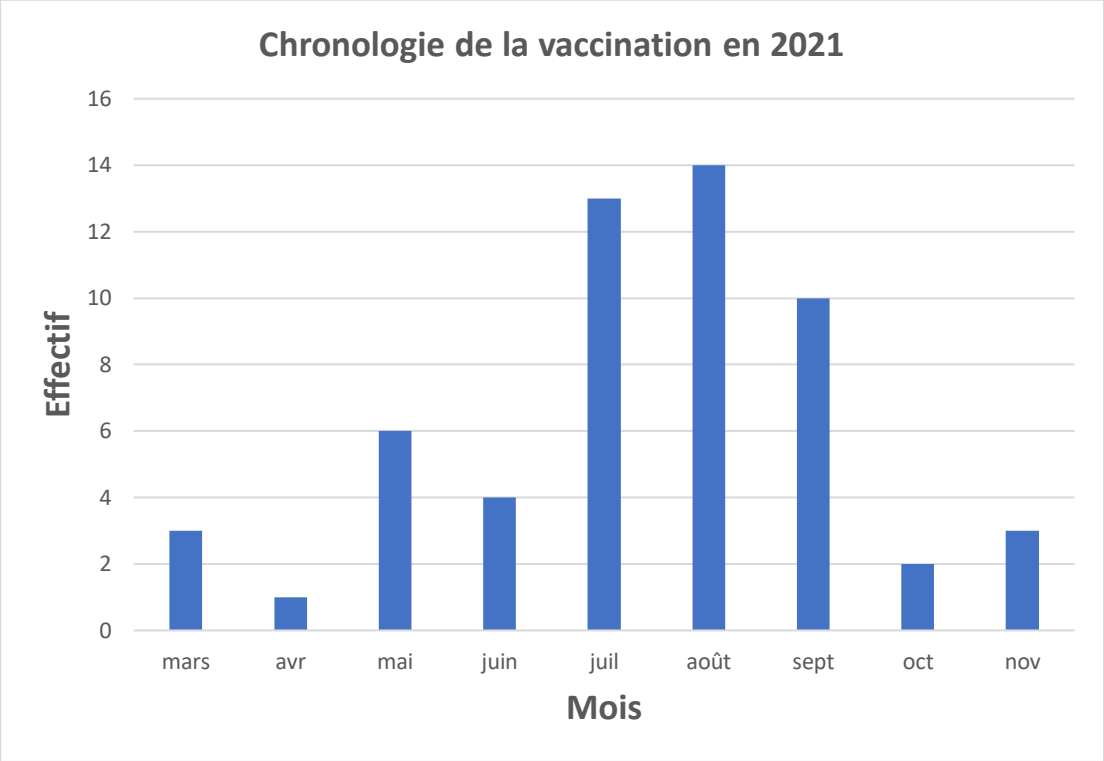


Figure 20 . Représentations graphique des cas vaccinée solen la période .

II /Le nombre de personnes infectées par le COVID-19

Sur les 260 personnes que nous avons trouvées, 43 étaient infectées par le covid-19

1.Répartition des cas touché par COVID-19 solen le sexe

Après l'analyse des données, on a remarqué que les femmes sont plus infectées que les hommes avec un pourcentage et un nombre de cas de (53.49%); 23 cas et (46.51 %) ; 20 cas respectivement

Tableau 8..Répartition d'un statistique des cas touché par covid 19 solen le sexe.

sexe	effectif	pourcentage
masculin	20	46,51 %
féminin	23	53,49 %
Total général	43	100 %

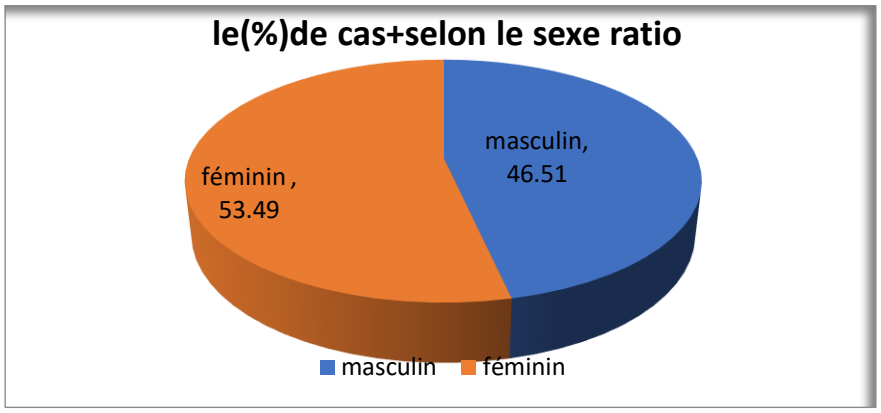


Figure 21. Représentations graphique d'un Pourcentage des cas touché par la COVID-19 solen le sexe .

2.Répartition des cas touché par COVID-19 solen la tranche d'âge.

Le pourcentage des tranches d'âge touchées par la COVID-19 a donc été calculé et est représenté dans la **figure .** D'après les résultats obtenus, on constate que l'infection varie avec les tranches d'âge en partant de la moins touchée qui est les tranches de]44,5-49,5] et]49,5-54,5] et]64,5-69,5] et >79,5 avec 1 cas+ et un pourcentage de 2.33% pour chaque tranche, et les tranche d'âge le plus touchées que est les tranche de]14,5-19,5] et]59,5-64,5] avec 7 cas+ et un pourcentage de 16,28%. Il est noté qu'il n'existe pas de relation significative entre la cas+ et la tranche d'âge ($p > 0,02$).

Tableau 9..répartition d'un statistique des cas touché par covid 19 solen la tranche d'âge .

tranche d'âge	nombre	pourcentage
[14,5;19,5[	7	16,28 %
[19,5;24,5[	2	4,65 %
[24,5;29,5[	3	6,98 %
[29,5;34,5[	4	9,30 %
[34,5;39,5[	2	4,65 %
[39,5;44,5[	4	9,30 %
[44,5;49,5[	1	2,33 %
[49,5;54,5[	1	2,33 %
[54,5;59,5[	5	11,63 %
[59,5;64,5[	7	16,28 %
[64,5;69,5[	1	2,33 %
[69,5;74,5[	3	6,98 %
[74,5;79,5[	2	4,65 %
>79,5	1	2,33 %
Total général	**43**	100 %

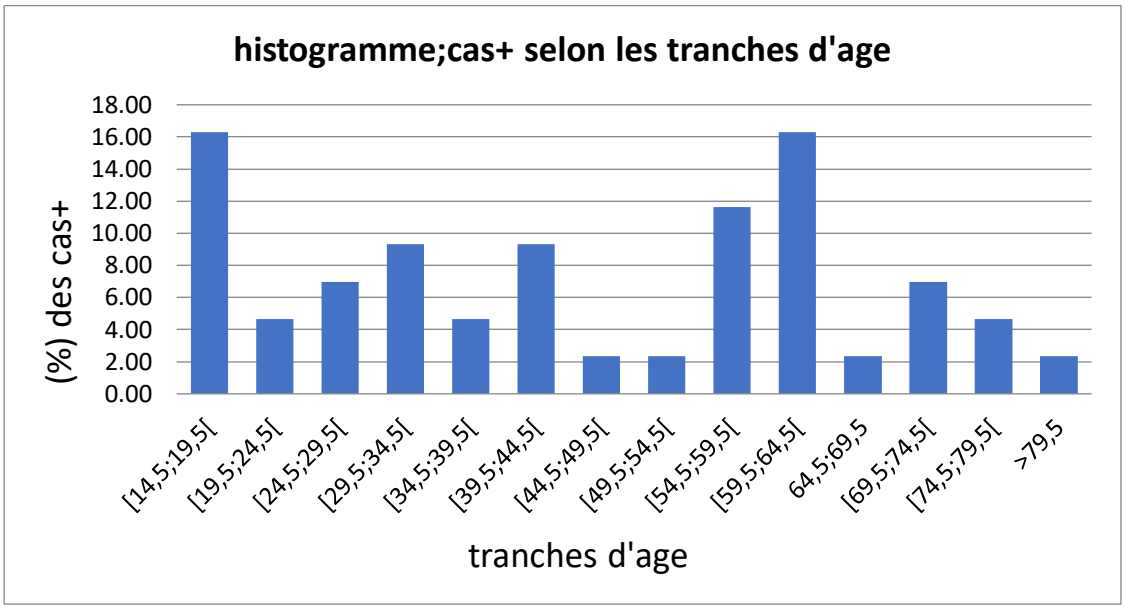


Figure22. Représentations graphique d'un Pourcentage des tranches d'âges touchées par la COVID-19.

3.Répartition des cas touché par la COVID-19 solen le degré d''instruction

Après l'analyse des données, on a remarqué que le degré d'instruction le plus touchées est le degré d'instruction supérieur (39,53%) ; 17 cas+ touchées, ensuite le degré d'instruction secondaire (20,93%) ; 9 cas+, qui se place en troisième position le degré d'instruction moyen (18,60%) ; 8 cas+,ensuite le degré d'instruction analphabète(13.95%) ; 6 cas+ , Enfin, le degré d'instruction moins vacciné est le primaire (6.98%) ; 3 cas +.

Tableau 10..répartition d'un statistique des cas touché par covid 19 solen le degré d''instruction.

Niveau d'instruction	**Nombre**	**Pourcentage**
analphabète	6	13,95 %
1er	3	6,98 %
moyen	8	18,60 %
secondaire	9	20,93 %
sup	17	39,53 %
Total	**43**	100 %

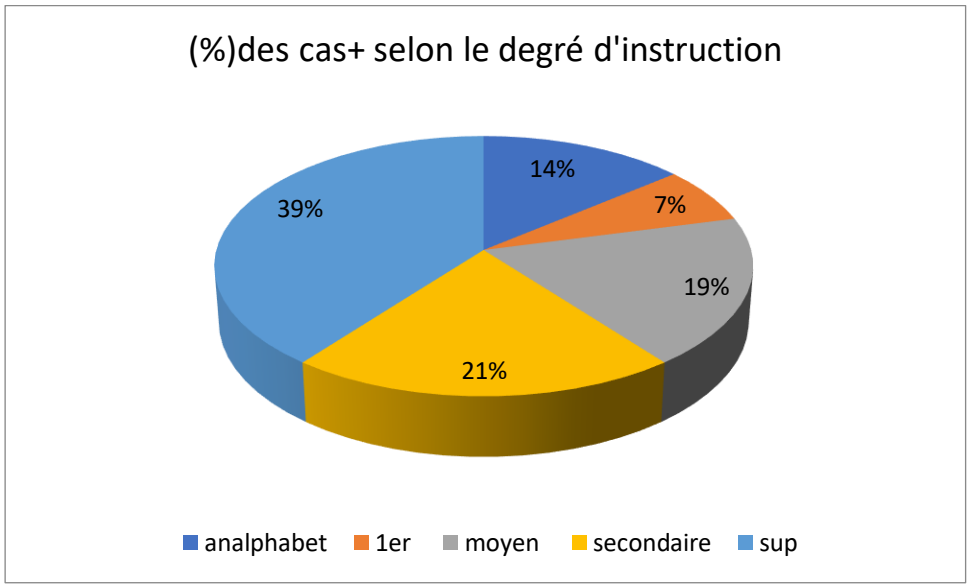


Figure23 . Représentations graphique d'un Pourcentage de la population infecté par COVID-19 solen le degré d''instruction.

4.Répartition des tests utilisés pour diagnostiquer les cas+.

On a mis quatre propositions qui sont: (le PCR, le test antigénique, le test sérologique, et le TDM).

La répartition des individus infectés selon le type de diagnostique rapportée en (figure) montre que 63% des personnes ont été diagnostiqués par le PCR et le TDM (Tomodensitométrie). Ces deux tests sont utilisés avec un pourcentage de 32,56 %, et de 32,23 % respectivement.. Ensuite les tests sérologiques et le test antigénique avec pourcentage de 18,60% pour chaque test.

Tableau 11..Répartition d'un statistique des tests utilisés pour diagnostiquer les cas+.

DIAGNOSTIC	nombre	pourcentage
PCR	14	32,56 %
Test antigène	8	18,60 %
TDM	13	30,23 %
test sérologique	8	18,60 %
Total général	43	100 %

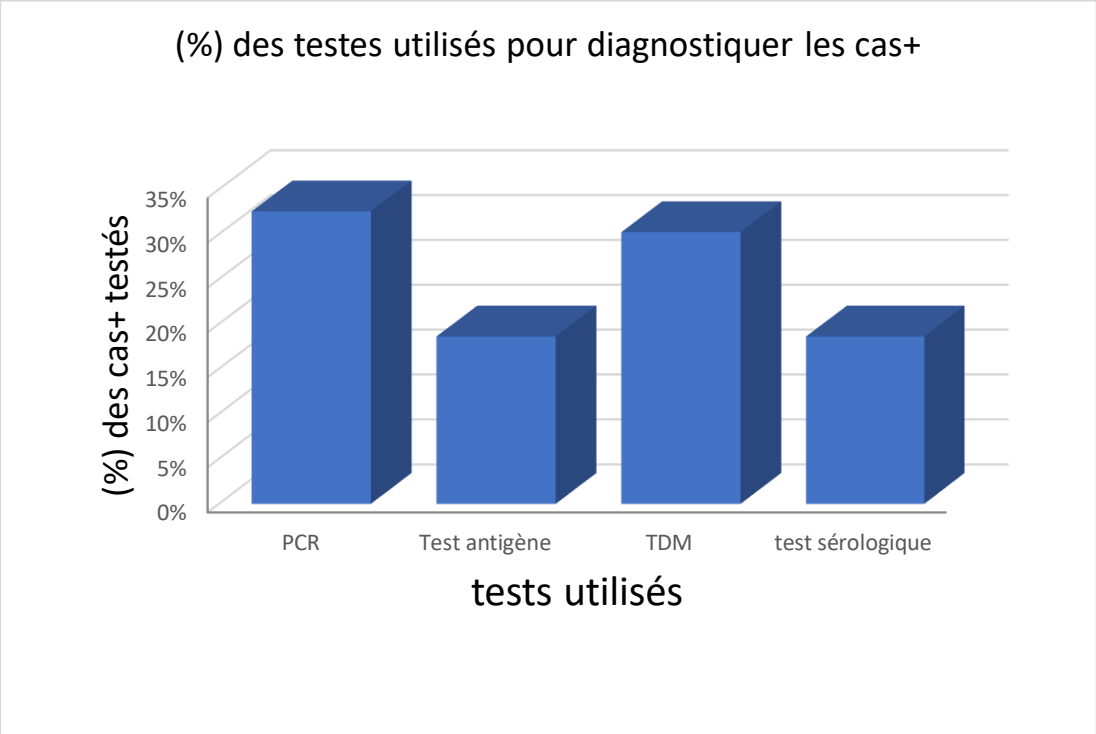


Figure 24.Représentations graphique d'un Pourcentage des tests utilisés pour diagnostiquer les cas+.

5.Répartition des cas touché par covid 19 solen la période.

Les statistiques ont montré que le nombre des Person infectés est varie d'un mois à un autre, D'après le graphique il y a trois pics le premier pic du mois de novembre avec pourcentage 9.30% ;4 Person infecté, Deuxième pic durant de mois mai avec pourcentage 13.95% ; 6 Person infecté , et la troisième pic durant du mois juillet avec pourcentage 20,93% ;9 Person infecté .. Il est noté qu'il existe de relation significative entre les cas+ et la chronologie ($p< 0,24$)

Tableau 12..Répartition d'un statistique des cas touché par covid 19 solen la période.

CHRONOLOGIE	nombre	pourcentage
février	1	2,33
mai	1	2,33
juin	2	4,65
juillet	2	4,65
août	2	4,65
octobre	2	4,65
novembre	4	9,30
décembre	2	4,65
janvier	1	2,33
mars	2	4,65
avril	1	2,33
mai	6	13,95
juin	1	2,33
juillet	9	20,93
août	4	9,30
septembre	2	4,65
novembre	1	2,33

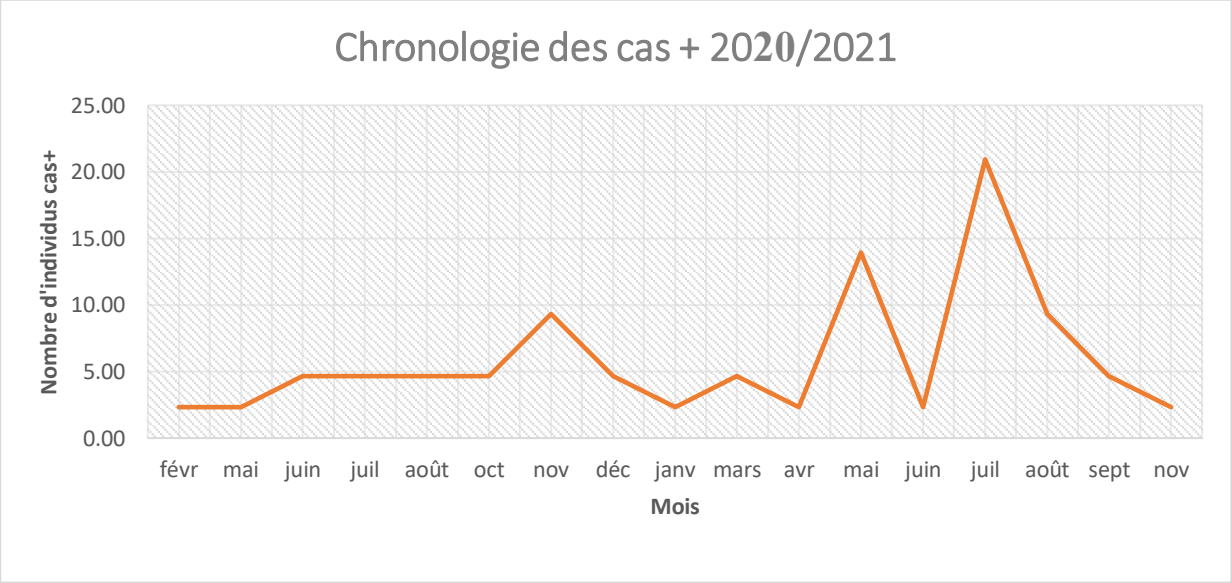


Figure 25. Représentations graphique des cas infecté par COVID-19 selon la période.

6.Répartition des cas touché par COVID-19 hospitalisée.

La majorité des patients dans notre série étaient non hospitalisée soit 93.02%(40 Person) , alors que 6.98%(3 Person) avaient hospitalisé de la population étudiée.

Tableau 13..répartition d'un statistique des cas touché par covid 19 hospitalisée.

HOSPITALISATION	nombre	pourcentage
NON	40	93,02 %
OUI	3	6,98 %
Total général	43	100 %

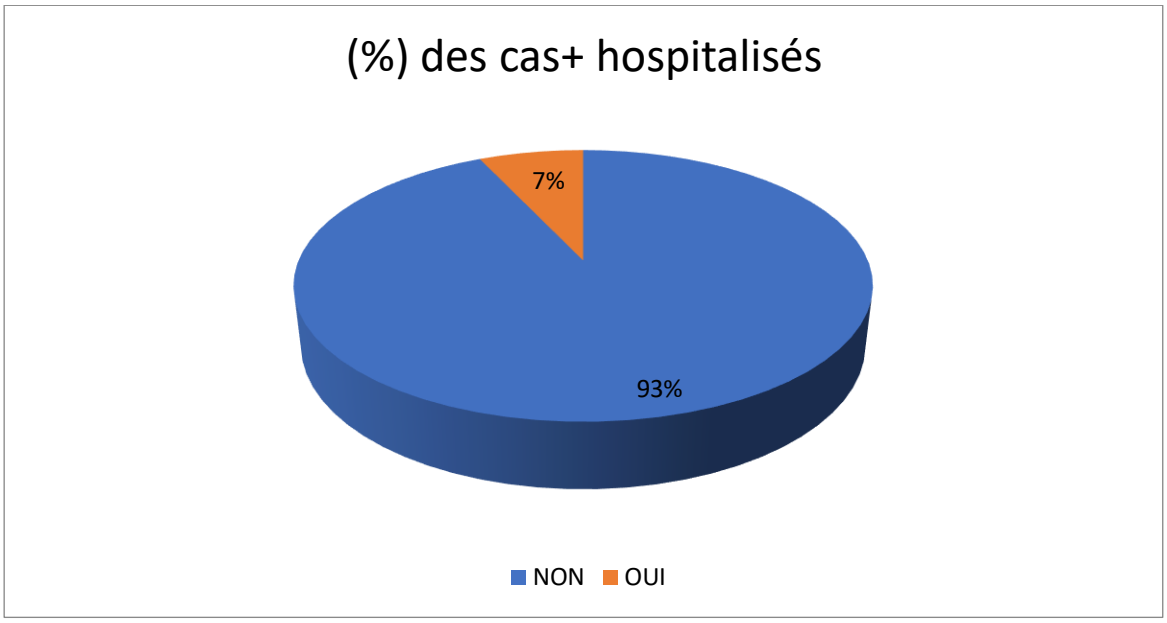


Figure26. Représentations graphique d'un pourcentage des cas infecté par COVID-19 hospitalisée.

✓ Discussions

➢ Les cas+

- Dans notre étude, les résultats indiquent une égalité entre les femmes et les hommes ,(53%) pour les femmes et (47%) pour les homme, ou il n'y a pas une relation entre le sexe et la contamination par le COVID-19, autre étude aux États-Unis depuis 22 janvier 2020 jusqu'au 30 mai 2020 qui a révélé que l'incidence des cas était similaire entre les femmes et les hommes avec un pourcentage de 48,9% qui étaient des hommes et 51,1% étaient des femmes [55]. Ceci est en accord avec nos résultats confirmant que il ya aucune relation entre le sexe et la contamination par le COVID-19.

- Dans notre étude, les résultats indiquent que la tranche d'âge le plus touché par COVID-19 et la Trache d'âge de (54.5-64.5) , Cette tranche d'âge est aussi plus susceptible d'être fragile et sensible aux maladies avec un système immunitaire beaucoup moins efficace que pour des personnes plus jeunes, elles sont aussi plus aptes à avoir des antécédents tel que le diabète et des problèmes de tension artérielle. Ceci est en accord avec nos résultats. L'autre tranche d'âge plus touché est (14.5-19.5), Cette tranche aussi touchée que les autres tranches d'âge mais ils n'en ont pas conscience car ils ne développent pas de symptômes, et donc ne sont pas testés contrairement aux personnes âgées qui ressentent plus violemment les symptômes liés au COVID 19 et se font testées s'avérant être positifs. Et ce résultat ne nous convient pas.

- Dans notre étude, que le degré d'instruction le plus touchées est le degré d'instruction supérieur avec pourcentage de (39,53%), c'est un résultat logique ,Parce que cette catégorie est la plus active dans notre société et nous les trouvons dans tous les endroits (Hôpitaux, Écoles ,Universités ,Entreprises……) de sorte qu'ils sont les plus connectés et mélangés avec les gens dans les lieux publics. le degré d'instruction moins vacciné est le primaire avec pourcentage de (6%), Cette degré d'instruction aussi touchée que les autres tranches d'âge mais ils n'en ont pas conscience car ils ne développent pas de symptômes. Ceci est en accord avec nos résultats.

- Dans notre étude, montre que 63% des personnes ont été diagnostiqués par le PCR et le TDM, Ces deux tests sont utilisés avec un pourcentage de 32,56 %, et de 32,23 % respectivement, Utilisez le PCR parce que son résultat est valide à un taux élevé bien qu'il

soit un peu cher et d'utilisez de TDM parce qu'il d'une grande aide afin d'évaluer la maladie, et ceci dans la période cruciale, surtout dans la crise sanitaire et le manque en nombre des tests PCR ou d'autres, en le comparant avec le nombre de cas infectés ou probablement infectés.

- Dans notre étude ,il y a trois pics le premier pic du mois de novembre avec pourcentage 9.30% ., Deuxième pic durant de mois mai avec pourcentage 13.95% , et la troisième pic durant du mois juillet avec pourcentage 20,93% , Il représente les trois vagues qui ont touché l'Algérie durant cette période, bien que l'État ait effectué des migrations pour réduire les effets de ces vagues, la forte proportion de blessés durant cette période est due, les gens n'ont pas respecter la quarantaine obligatoire, cela a causé une hausse des cas infectés pour atteindre le pic de la pandémie en Algérie.

- Dans notre étude ,La majorité des patients dans notre série étaient non hospitalisée soit 93.02%, Il s'agit d'un résultat logique par rapport au nombre de personnes qui ont contracté la COVID-19 et la proportion de personnes hospitalisées dans le monde n'a pas dépassé 15 %.

➢ **Vaccination .**

- Dans notre étude, montre que les hommes sont plus vaccinées que les femmes avec un pourcentage de 57 % et 43 % respectivement, Bien qu'il y ait une différence entre les sexes, elle est plutôt faible car il n'y a pas de relation entre le sexe et le taux de vaccination contre le Covid 19, ce qui est relativement cohérent avec le résultat obtenu.

- Dans notre étude, montre que la vaccination varie avec les tranches d'âge , et la tranche d'âge le plus vaccinée que est la tranche de (64.5-74.5) , Cette tranche d'âge elle est plus susceptible d'être fragile et sensible aux maladies avec un système immunitaire beaucoup moins efficace que pour des personnes plus jeunes, elles sont aussi plus aptes à avoir des antécédents tel que le diabète et des problèmes de tension artérielle, Ceci est en accord avec nos résultats.

- Dans notre étude, on a remarqué que le degré d'instruction le plus vacciné est le degré secondaire et le degré supérieur avec pourcentage de 25% pour chaque niveau , Parce que Ce groupe est le plus conscient de notre société, et il est aussi le plus actif, et il connaît le

danger de cette maladie, il est donc le plus vacciné pendant cette pandémie. Ceci est en accord avec nos résultats.

- Dans notre étude, Les résultats obtenus ont montré que les personnes atteintes de maladie de L'hypertension artérielle (HTA)sont les plus vaccinées avec un pourcentage de 32,14%. Les diabétiques et les cardiovasculaires viennent en deuxième position avec pourcentage de 25% pour chaque maladie, Puis d'autres maladies viennent dans une moindre mesure, Cette classe a un système immunitaire faible beaucoup moins efficace que les autre maladie est par rapport les personnes non maladie Ces groupes ont été les plus touchés pendant la pandémie, avec un système immunitaire, donc elle est plus vaccinée pendent cette pandémie Par rapport aux autres catégories, Ceci est en accord avec nos résultats.

- Dans notre étude, montré que le nombre des Person vaccinée est varie d'un mois à un autre, D'après le graphique il y a trois pics le premier pic du mois de aout avec pourcentage de 25 %. Deuxième pic durant de mois juillet avec 13 pourcentage de 23.21% et la troisième pic durant du mois septembre avec pourcentage de 17.86%, Cette hausse du taux de vaccination durant cette période était appropriée avec la troisième vague en Algérie, et aussi avec les campagnes de sensibilisation que l'Etat menait pour vacciner contre ce virus.

ChapitreV : conclusion

Conclusion

La pandémie de SARS-CoV-2 qui a causé la maladie de COVID-19 est le plus grand défi que l'humanité ait eu à relever au cours de ce siècle, elle se place parmi l'une des plus grands fardeaux sanitaires et économiques des 100 dernières années, mais il est possible de faire beaucoup pour éviter que la catastrophe n'ait un impact beaucoup plus profond, car nous avons dans notre histoire des preuves abondantes du nombre de vies que les épidémies ont emportées ,et bien sûr, de la manière dont elles ont été surmontées. C'est maintenant à notre tour d'utiliser tous ces outils dont nous ne disposions pas dans le passé.

Notre contribution à travers ce travail, vise à rechercher des relations probables entre certains facteurs et la Covid-19, et la vaccination contre covid-19 , et de dégager le profil épidémiologique à partir d'un échantillon représentatif d'une population, des deux sexes âgés de plus de 14 ans, dans la localité Médéa qui est une agglomération urbaine située à Nord de l'Algérie.

Le rôle des différents facteurs liés à l'incidence du Covid-19, indique que la pandémie n'est pas marquée par un effet de sexe, et la chronologie des infections .Le risque est en outre essentiellement lié à l'âge, et la degré d'instruction , Dans notre étude, montre que 63% des personnes ont été diagnostiqués par le PCR et le TDM, et La majorité des patients dans notre série étaient non hospitalisée.

Notre étude, montre que, le rôle des différents facteurs liés à l'incidence de la vaccination, indique que la vaccination n'est pas marquée par un effet de sexe, et la tranche d'âge, la relation est en outre essentiellement, liée au degré d'instruction et la pathologie des populations, aussi la période.

En fin, l'ensemble de ces résultats restent une première étape dans la recherche et encourageant des études supplémentaires et plus approfondies.

Reference bibliographique

Afonso P. O. Impacto da Pandemia COVID-19 na Saúde Mental [The Impact of the COVID-19 Pandemic on Mental Health]. Acta Med Port. 2020 May 4;33(5):356-357

Al Giwa, L. L. B. (2020). Novel 2019 Coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19): An Overview for Emergency Clinicians .

Abrami, L., et al. (1998) The pore-forming toxin proaerolysin is activated by furin. J. Biol. Chem. 273, 32656-32661.

Belinda L., Benjamin B., 2020. COVID-19 vaginal delivery–a case report *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology 60 (3), P : 465-466.*

Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu W-C, Uhl S, Møller R, Jordan TX, et al. Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19. Cell. 2020.

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

B. Coutard et al The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furinlike cleavage site absent in CoV of the same clade.

Cinaud, A., Sorbets, E., Blachier, V., Vallee, A., Kretz, S., Lelong, H., & Blacher, J. (2021). Hypertension artérielle et COVID-19. *La Presse Médicale Formation* **1**, 25-32

Collin, M.; Bigley, V. Human dendritic cell subsets: An update. Immunology **2018**, 154, 3–20.

Combes, A.J.; The UCSF COMET Consortium; Courau, T.; Kuhn, N.F.; Hu, K.H.; Ray, A.; Chen,W.S.; Chew, N.W.; Cleary, S.J.;Kushnoor, D.; et al. Global absence and targeting of protective immune states in severe COVID-19. Nat. Cell Biol. **2021**, 591,124–130

Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn SC, Di Napoli R. 2020. "Features, Evaluation andTreatment Coronavirus (COVID-19)." *StatPearls, Treasure Island (FL)*.

Chan, C.M., et al., 2008. Spike protein, S, of human coronavirus HKU1: role in viral life cycle and application in antibody detection. Exp. Biol. Med. 233, 1527–1536. https:// doi.org/10.3181/0806-RM-197

Cheng, J., et al., 2019. The S2 subunit of QX-type infectious bronchitis coronavirus spike protein is an essential determinant of neurotropism. Viruses 11. https://doi.org/10.3390/ v11100972

Dharmaraj, S., Ashokkumar, V., Hariharan, S., Manibharathi, A., Show, P. L., Chong, C. T., &Ngamcharussrivichai, C. (2021). The COVID-19 pandemic face mask waste : A blooming threat to the marine environment. Chemosphere, 272, 12960110.CEBM

Daniel H., *Berit L., Nils S., Siegbert R., Winfried V ., 2020. Anosmia in COVID-19 patientsDirk Wagner* Clinical Microbiology and Infection.

Derruau, S., Bouchet, L., , Nassif, A., Baudet, A.,Yasukawa, K., Lorimier, S., Prêcheur, I., Bloch-Zupan, A., Pellat, B., , Chardin, H., & Jung, S. (2021). COVID-19 and Dentistry in 72 Questions: An Overview of the Literature. *Journal Clinical Medecin* **10**, 779.

DeWilde AH, Snijder EJ, Kikkert M, van Hemert MJ. Host factors in coronavirus replication. Curr Top Microbiol Immunol 2018;419:1–42.

De Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. Nat Rev Microbiol 2016;14:523–34

Feng, Z.; Diao, B.;Wang, R.;Wang, G.;Wang, C.; Tan, Y.; Liu, L.;Wang, C.; Liu, Y.; Liu, Y.; et al. The Novel Severe Acute RespiratorySyndrome Coronavirus 2 (Sars-Cov-2) Directly Decimates Human Spleens and Lymph Nodes. medRxiv **2020**

F., Li, W., Farzan, M., Harrison, S.C., 2005. Structure of SARS coronavirus spike receptor-binding domain complexed with receptor. Science 309, 1864–1868. https:// doi.org/10.1126/science.1116480.

Gralinski LE, Sheahan TP, Morrison TE, Menachery VD, Jensen K, Leist SR, et al. Complement Activation Contributes to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Pathogenesis. mBio . 2018;9(5):e01753-18

Gao T, Hu M, Zhang X, Li H, Zhu L, Liu H, et al. Highly pathogenic coronavirus N protein aggravates lung injury by MASP-2-mediated complement over-activation. MedRxiv. 2020

Ganji A, Farahani I, Khansarinejad B, Ghazavi A, Mosayebi G. Increased expression of CD8 marker on T-cells in COVID-19 patients. Blood Cells Mol Dis. 1 juill 2020;83:102437

Glowacka, I et al, (2011) Evidence that TMPRSS2 Activates the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Spike Protein for Membrane Fusion and Reduces Viral Control by the Humoral Immune Response. J. Virol. 85, 4122-4134.

Hozhabri, H., Piceci Sparascio, F., Sohrabi, H., Mousavifar, L., Roy, R., Scribano, D., ... & Sarshar, M. (2020). The global emergency of novel coronavirus (SARS-CoV-2): an update of the current status and forecasting. *International journal of environmental research and public health*, *17*(16), 5648.

Hosseini, M., Behzadinasab, S., Benmamoun, Z., & Ducker, W. A. (2021). The viability of SARS-CoV-2 on solid surfaces. *Current Opinion in Colloid & Interface Science*, *55*, 101481.

Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. Cell 2020 [S0092867420302294].

Heald-Sargent, T., and Gallagher, T. (2012) Ready, Set, Fuse! The Coronavirus Spike Protein and Acquisition of Fusion Competence. Viruses 4, 557-580.

Henrich, S., et al. (2005) Proprotein convertase models based on the crystal structures of furin and kexin: Explanation of their specificity. J. Mol. Biol. 345, 211-227.

Henrich, S., et al. (2003) The crystal structure of the proprotein processing proteinase furin explains its stringent specificity. Nat. Struct. Mol. Biol. 10, 520-526.

Jaimes, J. A., et al. (2020) Phylogenetic Analysis and Structural Modeling of SARS-CoV-2 Spike Protein Reveals an Evolutionary Distinct and Proteolytically Sensitive Activation Loop. J. Mol. Biol. 432, 3309-3325

Jean Kaoru Millet, Gary R. Whittaker, Host cell proteases: Critical determinants of coronavirus tropism and pathogenesis 2014.

Khan M, Adil SF, Alkhathlan HZ, Tahir MN, Saif S, Khan M, Khan ST. COVID-19: A Global Challenge with Old History, Epidemiology and Progress So Far. Molecules. 2020 Dec 23;26(1):39.

Konno, Y.; Kimura, I.; Uriu, K.; Fukushi, M.; Irie, T.; Koyanagi, Y.; Sauter, D.; Gifford, R.J.; USFQ-COVID19 Consortium; Nakagawa, S.; et al. Sars-Cov-2 Orf3b Is a Potent Interferon Antagonist Whose Activity Is Increased by a Naturally Occurring Elongation Variant. Cell Rep. **2020**, 32, 108185.

LYDIA, L. M., FATMA, M., INES, A., & REDA, D. (2020). Mécanismes immunopathologiques au cours de l'infection au SARS-CoV-2. *REVUE ALGERIENNE D'ALLERGOLOGIE*, *5*(1), 8-18.

Liao M, Liu Y, Yuan J, Wen Y, Xu G, Zhao J, et al. The landscape of lung bronchoalveolar immune cells in COVID-19 revealed by single-cell RNA sequencing. medRxiv. 26 févr 2020;2020.02.23.20026690

Li H, Liu L, Zhang D, Xu J, Dai H, Tang N, et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. The Lancet. avr 2020.

Li, W., Moore, M.J., Vasllieva, N., Sui, J., Wong, S.K., Berne, et al, 2003. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. Nature 426, 450–454. https://doi.org/10.1038/nature02145.

Lu, G., Wang, Q., Gao, G.F., 2015. Bat-to-human: spike features determining "host jump" of coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV, and beyond. Trends Microbiol. https://doi. org/10.1016/j.tim.2015.06.003.

Millet, J. K., and Whittaker, G. R. (2014) Host cell entry of Middle East respiratory syndrome coronavirus after two-step, furinmediated activation of the spike protein. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 111, 15214-15219.

Pierre C. L'envolée des publications scientifiques en temps de Covid-19. 2021. Med Sci ; 37 : 315–316

Parackova, Z.; Zentsova, I.; Bloomfield, M.; Vrabcova, P.; Smetanova, J.; Klocperk, A.; Meseznikov, G.; Mendez, L.F.C.; Vymazal, T.;Sediva, A. Disharmonic Inflammatory Signatures in Covid-19: Augmented Neutrophils' but Impaired Monocytes' and DendriticCells' Responsiveness. Cells **2020**, 9, 2206.

Park, J. E., Li, K., et al. (2016) Proteolytic processing of middle east respiratory syndrome coronavirus spikes expands virus tropism. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 113, 12262-12267.

Ricci, D., Etna, M. P., Rizzo, F., Sandini, S., Severa, M., & Coccia, E. M. (2021). Innate immune response to SARS-CoV-2 infection: from cells to soluble mediators. *International Journal of Molecular Sciences*, *22*(13), 7017.

Reinke, L. M., et al. (2017) Different residues in the SARS-CoV spike protein determine cleavage and activation by the host cell protease TMPRSS2. PLoS One 12 (6), No. e0179177.

Sardon, J. P. (2020). De la longue histoire des épidémies au Covid-19. *Les Analyses de Population Avenir*, (8), 1-18.

Sallard E, Halloy J, Casane D, van Helden J,et, Decroly É.,2020. Retrouver les origines du SARS-COV-2 dans les phylogénies de coronavirus. médecine/sciences. (Paris), Vol. 36. p783-796 2020;36(8-9):783-96.

Seyed Hosseini E, Riahi Kashani N, Nikzad H, Azadbakht J, Hassani Bafrani H, Haddad Kashani H. The novel coronavirus Disease-2019 (COVID-19): Mechanism of action, detection and recent therapeutic strategies. Virology. 2020 Dec;551:1-9.

Seksik, P. (2020). Infection à SARS-CoV-2: ce que doit savoir l'hépato-gastroentérologue. *Hépato-Gastro & Oncologie Digestive*, *27*(5), 475-482.

Sivori, S.; Vacca, P.; Del Zotto, G.; Munari, E.; Mingari, M.C.; Moretta, L. Human NK cells: Surface receptors, inhibitory checkpoints, and translational applications. Cell. Mol. Immunol. **2019**, 16, 430–441.

Shulla, A., Heald-Sargent, T., Subramanya, G., Zhao, J., Perlman, S., and Gallagher, T. (2011) A Transmembrane Serine Protease Is Linked to the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Receptor and Activates Virus Entry Downloaded from. J. Virol. 85, 873-882.

Simmons, G., et al. (2005) Inhibitors of cathepsin L prevent severe acute respiratory syndrome coronavirus entry. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 102, 11876-11881.

Taleghani N, Taghipour F. Diagnosis of COVID-19 for controlling the pandemic: A review of the state-of-the-art. Biosens Bioelectron. 2021 Feb 15;174:112830.

Tsang, H. F., Chan, L. W. C., Cho, W. C. S., Yu, A. C. S., Yim, A. K. Y., Chan, A. K. C., ... & Wong, S. C. C. (2021). An update on COVID-19 pandemic: the epidemiology, pathogenesis, prevention and treatment strategies. Expert Review of Anti-infective Therapy, 19(7), 877-888.

Toor, D.; Jain, A.; Kalhan, S.; Manocha, H.; Sharma, V.K.; Jain, P.; Tripathi, V.; Prakash, H. Tempering Macrophage Plasticity forControlling Sars-Cov-2 Infection for Managing Covid-19 Disease. Front. Pharmacol. **2020**, 11, 570698.

Tiffany Tang, et al 2021 Proteolytic Activation of SARS-CoV-2 Spike at the S1/S2 Boundary: Potential Role of Proteases beyond Furin, ACS Infect. Dis. 2021, 7, 264-272.

VELLAS, C., DELOBEL, P., DE SOUTO BARRETO, P., & IZOPET, J. (2020). *COVID-19, VIROLOGY AND GEROSCIENCE: A PERSPECTIVE. Journal Nutr Health Aging* ***24****, 689-690.*

Vardhana SA, Wolchok JD. The many faces of the anti-COVID immune response. J Exp Med. 1 juin 2020; 217(6):e20200678 .

Velazquez-Salinas L, Verdugo-Rodriguez A, Rodriguez LL, Borca MV. The Role of Interleukin 6 During Viral Infections. Front Microbiol. 10 mai 2019;10:1057.

Wang, F.; Nie, J.; Wang, H.; Zhao, Q.; Xiong, Y.; Deng, L.; Song, S.; Ma, Z.; Mo, P.; Zhang, Y. Characteristics of PeripheralLymphocyte Subset Alteration in COVID-19 Pneumonia. J. Infect. Dis. **2020**, 221, 1762–1769.

Wang F, Nie J, Wang H, Zhao Q, Xiong Y, Deng L, et al. Characteristics of Peripheral Lymphocyte Subset Alteration in COVID-19 Pneumonia. J Infect Dis. 2020.

Wang Q, Zhang Y, Wu L, Niu S, Song C, Zhang Z, et al. Structural and functional basis of SARS-CoV-2 entry by using human ACE2. Cell 2020,.

White, J. M., and Whittaker, G. R. (2016) Fusion of Enveloped Viruses in Endosomes. Traffic 17, 593-614.

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. https://doi.org/10.1128/JVI.00127-20..

Wrapp, D., et al. (2020) Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. Science 367, 1260-1263.

Ziegler CGK, Allon SJ, Nyquist SK, Mbano IM, Miao VN, Tzouanas CN, et al. SARS-CoV-2 receptor ACE2 is an interferon-stimulated gene in human airway epithelial cells and is detected in specific cell subsets across tissues. Cell. avr 2020;S0092867420305006.

Zhou Y, Fu B, Zheng X, Wang D, Zhao C, qi Y, et al. Pathogenic T cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storm in severe COVID -19 patients. Natl Sci Rev. 13 mars 2020.