République Algérienne Démocratique et populaire
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE YAHIA FARES –MEDEA
FACULTE DES SCIENCES

MEMOIRE DE FIN D'ETUDE

En vue de l'obtention du Diplôme de **Master**

En : Science de la nature et de la vie

Spécialité **:** **Immunologie et maladies infectieuses**

THEME

Etude épidémiologique, sérologique et clinique de Coronavirus Humaine et Animale

Présenté par :

DIFALLAH Yamina **HAMIANE Naima**

Devant le Jury composé de :

SALHI O	**M.C.A**	**Univ- Blida 1**	**Promoteur**
KAABOUB E	**MCB**	**Univ-Médéa**	**Co-promoteur**
BACHENE M.S	**MCA**	**Univ-Médéa**	**Examinateur**
MESSAI C.R	**MCA**	**Univ-Bordj Bouriridj**	**Examinateur**

Année universitaire : 2021/2022

REMERCIEMENT

*Nous remercions tout d'abord « **ALLAH** » tout puissant,*
de nous avoir la foi, la force, le courage et
la patience nécessaire pour mener
Ce travail à bout.

*Nos remerciements les plus sincères vont à notre promoteur de mémoire **Dr SALHI OMAR** pour ses conseils précieux et ses suivis qu'il nous 'a prodigué durant tout notre travail.*

Nous tenons à remercier également les membres de jury : Dr BACHENE et Dr MESSAI pour avoir accepté d'examiner ce travail.

Un grand remerciement à nos familles et nos amis pour leur support et leur soutien.

Enfin, nous remercions tous ceux qui ont collaboré, de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Dédicace

À mes parents
Pour votre amour…
Pour tous vos sacrifices…
Pour tout l'enseignement que vous m'avez transmis…
En témoignage de mon éternelle reconnaissance.

À mes frères ***Abdou, Islam, Midou,zaki***
À mes adorables sœurs, ***Zahida***, ***louiza***, ***Nezha***
Les mots ne suffisent guère pour exprimer l'attachement et l'amour que je porte pour vous.

À mes très chères amies ***Naima, siham, Feriel***
En souvenir d'agréables moments passés ensemble, et en témoignage de notre amitiés puisse l'amour et la fraternité nous unissent à jamais
Je vous souhaite la réussite dans votre vie, avec tout le bonheur qu'il faut pour vous comble
À tous mes tantes et oncles, mes cousines et cousins,
À toute ma famille
À tous mes amies et mes collègues le long de mes études

YAMINA

Dédicace

Je tiens à remercier ***ALLAH*** *le tout puissant, qui avec son aide j'ai pu accomplir mon mémoire.*

Je dédie ce mémoire :

A mes parents ***(Lakhder et Aicha)*** *vous représentez 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. Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que vous méritez.*

A mes sœurs, ***Faiza, Karima, Fatma zohra, Hayet*** *et* ***Amina*** *les mots ne suffisent guère pour exprimer l'attachement et l'amour que je porte pour vous.*

A mes frères, ***Karim, laid, Ramadane,Yassine*** *En témoignage de mon amour et de ma profonde admiration. Que Dieu vous protège et vous prête bonne santé et longue vie.*

A tous les membres de ma famille, petits et grands, je vous exprime toute mon affection.

A ma binôme et ma très chère amie ***Yamina****, En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous les moments que nous avons passé ensemble.*

Je vous souhaite un avenir plein de joie, de bonheur, de réussite et de sérénité.

Naima

Résumé

Notre travail a pour but l'évaluation du profil épidémiologique, sérologique et clinique de la Coronavirus Humaine et Animale dans la région de Médéa ainsi l'évaluation des facteurs de risque liés à ces pathologies.

Nos résultats sérologiques de COVID-19 montre que notre population étudiée était à prédominance masculine (52% hommes, 48% femmes). La tranche d'âge la plus Touchée est [26-60] ans avec une prédominance masculine. Une valeur maximale des résultats des tests sérologie IgM/IgG au mois d'Aout. Alors que d'après les résultats qu'on a trouvé les immunoglobulines M sont chez les hommes plus que chez les femmes, et les immunoglobulines G sont chez les femmes plus que chez les hommes. Les patients touche par COVID-19 dans la wilaya de Médéa sont des hommes plus que des femmes. Tandis que, les résultats d'analyse sérologique de coronavirus animale (aviaire) montrent que : Parmi les 30 élevages, 12 (40%) ont été testés positifs à la maladie de coronavirus animale (aviaire). En ce qui concerne les facteurs influençant l'apparition de la maladie, lorsque les élevages ont été échantillonnés au printemps, la séropositivité a été inférieure de 40% (OR = 0,60, p = 0,036) par rapport à l'été. Cependant, il n'y a pas de différence significative entre les élevages échantillonnés en automne et au printemps.

Nombreux des facteurs qui sont contribuent à l'aggravation de cette infection virale, soit pour les humaines ou pour les animaux, toutefois, il serait possible de limiter ses dégâts en améliorant les conditions d'élevage.

Mots clés : Epidémiologie, sérologie, clinique, facteurs de risque, Covid 19, Coronavirus animale, Médéa.

Abstract

Our work aims to evaluate the serological profile of the disease of COVID-19, on the one hand, in the region of Médéa, for this purpose, a study at the level of the medical analysis laboratory "CHIFA" in the Wilaya of Médéa, including a retrospective study carried out on a sample of 2794 patients during the period July 2021-March 2022. And on the other hand, the main objective of our work is sero-epidemiological of the animal (avian) coronavirus, which is considered as one of the main avian viral infections in northern Algeria, the study to be carried out in broiler chickens in the Médéa region (30 farms/1200 sera) by the ELISA method and to assess the influence of certain risk factors associated with this disease.

Our COVID-19 serological results show that our study population was predominantly male (52% male, 48% female). The most affected age group is [26-60] years with a male predominance. A maximum value of IgM/IgG serology test results in August. Whereas according to the results that we found the immunoglobulins M are in men more than in women, and the immunoglobulins G are in women more than in men. Patients affected by COVID-19 in the wilaya of Medea are more men than women. While, the results of serological analysis of animal (avian) coronavins show that Among the 30 farms, 12 (40%) tested positive for animal (avian) coronavirus disease.Regarding the factors influencing the appearance of the disease, when the farms were sampled in the spring, the seropositivity was 40% lower (OR=0.60, p=0.036) compared to the summer. However, there is no significant difference between farms sampled in autumn and spring.

Many of the factors that contribute to the aggravation of this viral infection, either for humans or for animals, however, it would be possible to limit its damage by improving the conditions of breeding.

Keywords: Coronavirus, serology, infection, transmission, epidemiology, immunoglobulins, broilers, Medea.

ملخص

يهدف عملنا إلى تقييم الملامح السيرولوجية لمرض كوفيد - 19 ، من جهة ، في منطقة المدية ، ولهذا الغرض ، قمنا بدراسة على مستوى معمل التحاليل الطبية " الشفاء" بولاية المدية ، بما في ذلك دراسة بأثر رجعي أجريت على عينة من 2794 مريضًا خلال الفترة من جويلية 2021 إلى مارس 2022. ومن ناحية أخرى ، فإن الهدف الرئيسي لعملنا هو القيام بدراسة حول علم الأوبئة المصلي لفيروس كورونا الحيواني (الطيور) ، والذي يعتبر واحدًا من أهم الإصابات الفيروسية للطيور في شمال الجزائر ، ستجرى الدراسة على دواجن اللاحم في منطقة المدية (30 مزرعة / 1200 مصل) أن COVID-19ولتقييم تأثير بعض عوامل الخطر المرتبطة بهذا المرض.تظهر نتائجنا المصلية لـ ELISAبطريقة مجتمع دراستنا كان في الغالب من الذكور (52٪ ذكور ، 48٪ إناث). الفئة العمرية الأكثر تضررا هي [26-60] سنة مع في أغسطس. في حين وفقًا للنتائج التي وجدناها ، فإن IgM / IgGغلبة الذكور. أقصى قيمة لنتائج اختبار المصل في النساء أكثر من الرجال. المرضى G في الرجال أكثر من النساء ، والغلوبولين المناعي Mالغلوبولين المناعي في ولاية المدية هم من الرجال أكثر من النساء. في حين أظهرت نتائج التحليل COVID-19المصابون بفيروس كورونا المصلي للكورونافينات الحيوانية (الطيور) أنه من بين 30 مزرعة ، ثبتت إصابة 12 مزرعة (40٪) بمرض فيروس كورونا الحيواني (الطيور). فيما يتعلق بالعوامل التي تؤثر على ظهور المرض ، فعند أخذ عينات المزارع في الربيع ، مقارنة بالصيف. مع ذلك، لا يوجد فرق معنوي بين (p = 0.036 ، OR = 0.60كانت الإيجابية المصلية أقل بنسبة 40٪ (المزارع التي تم أخذ عينات منها في الخريف والربيع.

العديد من العوامل التي تساهم في تفاقم هذه العدوى الفيروسية، سواء للإنسان أو للحيوانات، يمكن الحد من أضرارها من خلال تحسين ظروف التكاثر.

الكلمات المفتاحية: فيروس كورونا ، الأمصال ، العدوى ، الانتقال ، علم الأوبئة ، الغلوبولين المناعي ، الفراريج ، المدية.

Liste des illustrations

Figure 01: représentation chronologique des coronavirus humains……04

Figure02: Potential animal origins of human Coronavirus……..08

Figure 03: Taxonomie des coronavirus……..08

Figure 04 : la structure de SARS-COV-2…….…….10

Figure 05 : (a) Illustration de génome complet du SRAS-CoV-2 **; (b)** représentation schématique de la particule virale SARS-CoV-2 et de son interaction avec son récepteur cellulaire hôte, ACE2……11

Figure 06 : mode d'infection et de réplication de SARS-CoV-2 dans une cellule alvéolaire …….…..13

Figure 07 : représentation schématique de l'expression de l'ACE2 dans les organes humains…….....14

Figure 08 : Interaction entre le SARS-CoV-2 et le SRAA; effets des inhibiteurs du SRAA (ACE inhibitors = IEC ; ARBs = ARA II)……14

Figure 09 : A. Le virus et ses deux récepteurs membranaires possibles sur les cellules cibles **B.** La reconnaissance d'ACE2 est dynamique, CD147 pourrait faciliter la fixation du virus sur la membrane des cellules cibles. **C.** Entrée du virus dans la cellule, par fusion membranaire……..16

Figure 10 : Représentations schématiques des facteurs d'déterminant la transmission aéroportée de la COVID-19…….19

Figure 11 : Représentation schématique des différents modes de transmission du Covid-19……...19

Figure 12 : L'incubation de covid-19……..20

Figure 13 : physiopathologie et anomalies de l'hémostase chez les patients atteints de SARS-CoV-2……21

Figure 14 : Symptômes cliniques de la maladie infectieuse à coronavirus 2019……..22

Figure 15 : Manifestations extra-pulmonaires du COVID-19…….22

Figure 16 : Mécanismes possibles de la thrombose dans la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) et répercussions cliniques. **(A)** L'atteinte endothéliale déclenchée par l'entrée du SARS-CoV-2. **(B)** Complications thrombotiques veineuses et artérielles possibles associées à la COVID-19…….23

Figure 17 : A et **B**, **Pièces autopsiques de pneumonectomie**. A. Patiente diabétique, décédée brutalement, **B.** Patient ayant un diabète et une hypertension, décédée brutalement. Présence de thrombi (flèches) dans les vaisseaux pulmonaires (A et B)……24

Figure 18 : Liens potentiels entre l'infection par le SARS-CoV-2 et les atteintes cardiaques……..26

Figure 19 : Réponse immunitaire antivirale…….**.....**27

Figure 20 : Réponse immunitaire innée……...…28

Figure 21 : Réponse immunitaire adaptative……..……29

Figure 22 : Immunopathogenèse potentielle dans l'infection par le SRAS-CoV-2……...30

Figure 23 : Les facteurs de risque de Covid-19……...31

Figure 24 : Examens biologiques à faire des patients atteints de SARS-CoV-2…….31

Figure 25 : étape typiques requises pour la détection du SRAS-CoV-2 avec RT-PCR en temps réel…….32

Figure 26: A- Test antigénique, B- test rapide IgG/IgM……..33

Figure 27: Le niveau d'anticorps et sa détection au cours de l'infection viral au covid-19……...34

Figure 28: TDM thoracique détermine le pourcentage d'atteinte du parenchyme pulmonaire……35

Figure 29 : Un modèle d'infection et de réplication du SRAS-CoV-2 et les stratégies de traitement actuelles……...36

Figure 30 : Atlas mondial des maladies de l'élevage _ une analyse quantitative des donnée mondiales sur la santé animale (2006_2009)……41

Figure 31: Structure des coronavirus……..……43

Figure 32: Organisation génomique de l'VBI…….44

Figure 33 : Enquête épidémiologique des différentes souches de virus de l'IBV présentes en Europe 2002_2006……45

Figure 34 : Représentation schématique du cycle viral……46

Figure 35 : lésions d'IBV sur des embryons de 17 jours et 7 jours post-inoculation. Comparaison entre un embryon normal (droite) et deux embryons infectés (gauche). Les embryons infectés présentent un retard de croissance important…….. 48

Figure 36 : Lésion de la trachée lors de la bronchite infectieuse……50

Figure 37 : Ovaire fonctionnel mais les ovules matures libérés dans la cavité abdominale……50

Figure 38 : carte géographique de région d'étude……56

Figure 39 : réactif pour la sérologie Covid IgM / IgG…….57

Figure 40 : Système d'immuno-essai de chimiluminescence (CLIA), MAGLUMI 2000……58

Figure 41 : A- Zone d'échantillonnage **B-** Chargeur à cuve automatisé **C-** Pipettor……..58

Figure 42 : Zone de réactif de MAGLUMI 2000…….59

Figure 43 : Logiciel de fonctionnement……...59

Figure 44: laboratoire d'analyses médicales CHIFA……...60

Figure 45 : _à gauche, ordonnance d'une patiente atteinte de Covid-19

_à droite, tube EDTA utilisée dans la sérologie Covid (IgG/IgM). ……..…….61

Figure 46 : différentes étapes de prélèvement…….62

Figure 47 : Les types des bâtiments d'élevages……...65

Figure 48 : Diagramme schématique des protocoles de vaccination utilisés dans les élevages prélevés……66

Figure 49 : Technique de prélèvement…….67

Figure 50 : Chargement de sérum sur des plaques ELISA……..67

Figure 51 : Kit ELISA utilisé……...68

Figure 52 : Lecteur ELISA (lavage manuel)……...68

Figure 53 : Matériels utilisées……..70

Figure 54 : Répartition des patients selon le sexe (pourcentage) (Laboratoire de CHIFA)……75

Figure 55 : Présentation graphique de la répartition des patients selon le sexe et la période (laboratoire CHIFA)……..76

Figure 56 : Graphique qui montre la répartition de l'échantillon selon le sexe et l'âge…....76

Figure 57 : Graphique qui représente la répartition des résultats sérologiques (IgM/IgG) (Laboratoire CHIFA)……77

Figure 58 : Graphique qui représente les résultats de test sérologie IgM selon le sexe (Laboratoire CHIFA)……78

Figure 59 : Présentation graphique des résultats des tests sérologique IgM selon le sexe au cours du temps (laboratoire CHIFA)……78

Figure 60 : Présentation graphique des résultats des tests sérologie IgG selon le sexe (laboratoire CHIFA)……..79

Figure 61 : Présentation graphique des résultats des tests sérologique IgG selon le sexe au cours du temps (laboratoire CHIFA)……79

Figure 62 : Présentation graphique de la répartition des patients selon la période (Laboratoire CHIFA)……80

Figure 63 : Effet de facteurs de risqué pour coronavirus animale (aviaire) (A. suspicion clinique, C. saison, D. âge, E. densité)…….84

Liste des tableaux

Tableau 01 : Classification des coronavirus responsables d'infections humaines……..…04

Tableau 02 : Hôtes naturels et intermédiaires des coronavirus infectant l'homme…….09

Tableau 03 : Exemple de protocole de vaccination BI sur des poulettes futures pondeuses (d'après données personnelles)…….55

Tableau 04 : Les vaccins utilisés (souche vaccinale, type de vaccin et mode d'administration)……...65

Tableau 05 : Critères de l'interprétation des titres d'anticorps obtenus sur ELISA……72

Tableau 06 : Caractéristiques des élevages étudiés…….72

Tableau 07: Etude sérologique……80

Tableau 08 : Etude sérologique de coronavirus animale (aviaire)……...81

Tableau 09 : Sensibilité (%) et spécificité (%), avec intervalle de confiance à 95% (IC) et prévalence réelle du test sur la base des signes cliniques et lésionnels pour la détection de coronavirus animale (aviaire)……82

Tableau 10 : Effet de facteurs de risque pour coronavirus animale (aviaire)……83

Liste des Abréviations

ACE2 : Enzyme 2 de conversion de l'angiotensine.

ARN: acide ribonucléique

AVC : Accident vasculaire cérébral

CIVD : Coagulation intra-vasculaire disséminée

COVID: Coronavirus disease

COVID-19: Coronavirus disease 2019

DAD : Dommage alvéolaire diffus

EDS : syndrome chute de ponte

ELISA : Enzyme Linked Immunosorbent Assay.

IB: Bronchite infectieuse.

IBV : Virus de la bronchite infectieuse.

IFN: Interferon.

IgG: Immunoglobulin G**.**

IgM : Immunoglobulin M.

IL : l'interleukine

IL-1 : Interleukine 1

IL-6 : Interleukine 6

INF : Interféron

INSPQ : institut national de santé publique du Québec.

LTI : La laryngotrachéite

Mass: la souche Massachussetts

MCP : Protéine chimiotactique des monocytes

Mers-CoV : Syndrome Respiratoire Aigu Sévère-coronavirus.

MIP : Protéine inflammatoire des macrophages

MRC: maladies respiratoires

ND : la maladie de *Newcastl*

NK : La cellule natural killer

NSP : protéines non structurelles

OMS: Organisation mondial de santé.

Protéine E : Protéine enveloppe

Protéine M : Protéine membranaire

Protéine N : Protéine nucléocapside

Protéine S : Protéine Spike

PRRS : Pattern Recognition Receptors.

RaTG13 : Bat CoronaviruskaTG13

RBD: Region Binding Domain

RmYN02: Bat Coronavirus RmYN02

RT-PCR *:* Reverse Transcription – Polymerase Chain Reaction

RT-PCR: reverse transcription polymérase chaine réaction

Sars-CoV : Coronavirus du Syndrome Respiratoire du Moyen-Orient**.**

Sars-CoV-2: Syndrome Respiratoire Aigu Sévère-coronavirus2.

SDRA : Les détresses respiratoires

SRAA : système rénine angiotensine aldostérone.

TCV: Coronavirus de la dinde**.**

TMPRSS: Protéases transmembranaires serine

Sommaire

Introduction ***1***

Chapitre I : Coronavirus humaine .....

I. Historique : ***1***

II. Définition : ***2***

1. Le SRAS (Syndrome Respiratoire Aigu Sévère) : 3
2. Le MERS (Coronavirus du Syndrome Respiratoire du Moyen-Orient) : 3
3. Le SARS-CoV-2(Le coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère 2) : 3

III. Epidémiologie : ***3***

1. Sars-CoV: 3
2. Mers-CoV : 4
3. Sars-CoV-2 : 5

IV. Maladie à coronavirus (COVID-19) : ***6***

1) L'agent pathogène : ***6***

1. Taxonomie du virus: 6

2. Origine : 7

3. Structure : 7

4. Génome virale : 9

5. Cycle de vie : 10

1. Pénétration : 10
2. Réplication : 10
3. Libération : 10

6. Les récepteurs du virus : 11

1. Récepteur ACE2 : 11
2. Le co-récepteur TMPRSS2 : 12
3. CD147 : 13

7. Les variantes du SARS-CoV-2 : 14

1. Le variant britannique (B1.1.7) : 14
2. Le variant sud-africain (B1.3.51) : 15
3. Le variant brésilien (P.1) : 15
4. Le variant indien (B.1.617) : 15
5. Le variant algérien : 15

8. Pathogénicité : 16

a. Transmission : 16

b. Durée d'incubation : 17

c. Physiopathologie : 18
d. Les signes généraux : 19
e. Les manifestations cliniques : 20
1. Manifestations hématologiques : 21
2. Manifestations respiratoires : 22
3. Manifestations digestives : 22
4. Manifestations ORL : 22
5. Manifestations neurologiques : 23
6. Manifestations cutanés : 23
7. Manifestations ophtalmologiques : 23
8. Manifestations cardiaque : 23
9. Manifestations rénale : 24
9. Effets cytopathogènes et dysrégulation de la réponse immunitaire : 24
1. Réponse immunitaire innée : 25
2. Réponse immunitaire adaptative : 26
3. Réponse immunitaire humorale : 27
10. Facteurs de risque : 28
V. Diagnostic biologique de Covid-19 : ***..... 29***
V.1. Elément d'orientation : 29
V.2. Elément virologique de confirmation : 30
V.3. Diagnostic radiologique: 32
VI. Thérapeutique : ***..... 33***
- **Objectifs :** 33
- **Indications d'hospitalisation :** 33
- **Recommandations thérapeutiques de l'OMS :** 33

VII. Vaccination : ***..... 35***
VIII. Les mesures sanitaires: ***..... 37***
Chapitre II : Coronavirus animale .....
I. Historique : ***..... 38***
II. Définition : ***..... 38***
III. Epidémiologie de la bronchite infectieuse dans le monde et en Afrique : ***..... 39***
IV. Agent pathogène : ***..... 40***
1. Classification : 40
2. Structure : 41
3. Organisation génomique : 42
4. Diversité antigénique : 42
5. Cycle viral : 43

1. Réplication de virus : 44
2. Transmission : 45
3. Pouvoir pathogène : 45
4. Sources du virus : 45
6 Isolement et culture : 46
a. Culture sur des œufs embryonnés : 46
b. Culture cellulaire : 46
***V. Pathogénie* : 47**
V.1 Tropisme tissulaire : 47
V.2 Lésions : 47
V.2.1 Lésions de l'appareil respiratoire : 47
V.2.2 lésions de l'appareil génital : 48
V.2.3 lésions rénales : 49
***VI. Signes cliniques :* 49**
1. La forme respiratoire : 49
2. La forme génitale : 49
3. La forme rénale (avec certaines souches virales) : 49
***VII. Diagnostic :* 49**
a. Diagnostic clinique : 49
b. Isolement de l'agent : 50
1. Isolement du virus : 50
2. Détection de l'IBV par immuno-marquage, à l'aide d'anticorps spécifiques : 50
3. . Détection du génome viral : 50
c. Sérologie :. 50
d. Diagnostic différentiel : 51
***VIII. Traitement :* 51**
***IX. Prophylaxie :* 52**
IX.1. Prophylaxie sanitaire : 52
IX.2. Vaccination : 52
IX.2.a : Importance de la vaccination : 52
IX.2.b : Les différents types de vaccins : 52
Matériels et méthodes :
***1. Région d'étude :* 56**
***1.1. Coronavirus humaine :* 56**
- **Etude rétrospective:** 56
- **Objectifs de l'étude :** 56
***I. Matériels :* 57**

Le Système d'immuno-essai de chimiluminescence (CLIA), Modèle MAGLUMI 2000 :.. 57
- **Le principe de luminescence :** 57
- **Les caractéristiques du réactif :** 57
- **Les caractéristiques principales :** 57

II. Méthodes : ***59***
II.1. Etude rétrospective : 59
II.1.1. Laboratoire d'analyses médicales privé CHIFA: 59
II.2. Période et Lieu de stage : 60
II.3. Définition des variables (données collectés) : 60
- **Données sociodémographiques :** 60
- **Biologique :** 60

II.4. Collecte des données : 60
II.5. Consultation des documents : 61
II.6. Traitement des données : 61
II.7. Analyses statistiques : 61
II.8. Considérations éthiques : 61
II.9. Outils de collecte de données : 61
II.10. Limite de l'étude : 62
1.2. Coronavirus animale : ***62***
I. Problématique : 62
II. Objectif : 63
III. Matériels : 63
III.1. Durée d'étude : 63
III.2. La conduite expérimentale : 64
III.3. Animal : 64
III.4. Echantillonnage (Prélèvements) : 66
III.5. Méthode de laboratoire (Sérologie) : 67
III.6. Facteurs de risque : 72
III.7. Analyses statistiques : 73
2. Résultats : ***75***
2.1. Coronavirus humains : ***75***
1. Paramètre épidémiologique : 75
1.1. Répartition des cas selon le sexe : 75
1.2. Répartition des cas selon le sexe et la période : 75
1.3. Répartition des cas selon le sexe et l'âge : 76
1.4. Répartition des cas selon la sérologie : 77

1.5. Répartition des cas selon les résultats de sérologie pour les immunoglobulines M et le sexe..... 77
1.6. Répartition des cas selon les résultats de sérologie pour les immunoglobulines G et le sexe : 79
1.7. Répartition des cas selon le sexe :..... 80
2.2 Coronavirus animale :..... 80
1. Etude sérologique :..... 80
2. Coronavirus animale (aviaire) :..... 80
3. Etude de la fiabilité de diagnostic :..... 82
4. Les facteurs influençant l'apparition de coronavirus animale (aviaire) :..... 82
4.1. Le coronavirus animal (aviaire) :..... 82
3. Discussion :..... 85
3.1 Coronavirus humaine : 85
- **Répartition des cas selon le sexe :**..... 85
- **Répartition des cas selon le sexe et la période :** 86
- **Répartition des cas selon le sexe et l'âge :** 86
- **Répartition des cas selon les résultats de sérologie :** 87

o **Résultat des immunoglobulines M et G :**..... 87
- **Résultat des immunoglobulines M et G selon le sexe et au cours du temps :**..... 88
- **L'évolution de la pandémie :** 88

3.2. Coronavirus animal :..... 88
1. Etude sérologique : 88
2. Facteurs de risques :..... 89
Conclusion..... 91
Références bibliographique*s*

Introduction

Les coronavirus sont des virus à ARN, Leur nom vient de leur conformation avec la présence de spicules formant une sorte de couronne. Le premier coronavirus identifié fut celui du coronavirus animal aviaire (bronchite infectieuse) en 1931 aux États-Unis alors que les premiers coronavirus n'ont été décrits chez l'Homme que dans les années 1960 **(J.-L. Angot, J. Brugère-Picoux. 2021)**. Jusqu'à présent, six souches de CoV humains ont été identifies, et trios de ces souches sont hautement pathogènes (SARS-CoV, MERS-CoV, et SARS-CoV-2 [2019-nCoV]) et sont capable d'induire une pneumonie mortelle et des symptômes systématiques chez l'homme **(Yun-yu Zhang et al. 2020).**

L'OMS a déclaré en Janvier 2020, la COVID-19 comme la sixième urgence de santé publique de portée internationale avec plus de 43 000 cas confirmés et identifiés dans 28 pays/régions **(Organisation mondiale de la santé OMS, 2020).**

La sérologie est un moyen de traçage des infections passées et d'évaluation de l'impact global de ces infections sur la santé. Concernant le COVID-19, un plan de surveillance fiable basé sur la détection des protéines spécifiques appelées anticorps ou immunoglobulines produites en réponse à un ou plusieurs antigènes de l'agent pathogène. En outre, les tests de diagnostic à grande échelle basés sur les anticorps peuvent aider à recueillir des données épidémiologiques COVID-19, telles que des troubles cardiovasculaires, neurologiques et d'autres conditions physiopathologiques inconnues **(DahmaniAnfal, Gasmi Silia Imene 2021).** Tandis que pour les coronavirus animale aviaires Diverses méthodes de diagnostic telles que l'ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) ont été fréquemment utilisées dans le monde entier pour détecter les virus portés par les échantillons de terrain. L'avantage de ce test est de mesurer la réaction sérologique d'un oiseau à l'agent pathogène au fil du temps **(MAIZATI Nour El Houda, 2019).**

Notre travail a pour objectif de faire une étude séro-épidémiologique de COVID-19 et coronavirus animale aviaire au niveau de la wilaya de Médéa. Pour cela on a fait une étude rétrospective au niveau du laboratoire d'analyses médicales CHIFA de 2794 cas pendant la période juillet 2021_ mars 2022. Tandis que notre étude sur le coronavirus animale (aviaire) a été réalisée dans des fermes commerciales de poulet de chair situées au centre wilaya de Médéa sur une période de 5 mois, de Janvier 2022 jusqu'à Mai 2022.

Ce thème a été choisi à cause de la fréquence élevée des cas infectés et décès par Covid-19 dans la wilaya, ainsi a cause de la perte économique énorme des élevages de poulets de chair infectées par coronavirus animale (aviaire).

Outre l'introduction de ce travail sera scindé en deux parties :

- Une partie théorique : qui consiste à une synthèse bibliographique contient deux chapitres ; l'une présente des notions et des informations sur le COVID-19 et l'autre, présente les différents caractéristique et termes concernant le coronavirus animale (aviaire).

Une partie expérimentale : basée sur une étude sérologique au niveau du laboratoire d'analyses médicales CHIFA, et dans des fermes commerciales de poulet de chair situées les deux au centre wilaya de Médéa.

Chapitre I : Coronavirus humaine

I. Historique :

Les coronavirus (CoV) sont un grand groupe de virus qui infectent les mammifères et les oiseaux, dont certains peuvent infecter l'homme dont ; le HCoV-229E (Humain Coronavirus 229E) et le HCoV- OC43 (Humain coronavirus OC43), découverts dans les années 1960, le SRAS qui a commencé à se propager à partir de la province du Guangdong, en 2003 dans le sud de la Chine, mais son réservoir était inconnu (**OMS, 2020).**

Deux nouveaux autres coronavirus ont été découverts en 2004 et 2005, respectivement; le HCoV-NL63 et le HCoV-HKU1 (**Vabret A. et al 2009).** Des études en 2005 ont rapporté indépendamment que les chauves-souris (en particulier les chauves-souris fer à cheval) sont l'hôte naturel de coronavirus génétiquement divers et étroitement liés à ceux responsables de l'épidémie de SRAS **(Li W et al 2005)**.

Le MERS-CoV (*syndrome respiratoire Moyen Orient Cornavirus*) est apparu en 2012, en Arabie saoudite, lorsque des humains ont été infectés par des contacts indirects ou directs avec des dromadaires infectés. Cependant, l'analyse du génome a suggéré que le MERS-CoV pourrait également provenir de chauves-souris et avoir été transmis aux chameaux dans un passé lointain **(Semmani N, Tareb K, 2021).**

En décembre 2019, des cas de pneumonie grave de cause inconnue ont été signalés à Wuhan, en Chine, et une nouvelle souche de coronavirus a été détectée dans les voies respiratoires inférieures de 4 patients (**Semmani N, Tareb K, 2021)**. Les virus ont été isolés à partir de ces échantillons cliniques et leurs génomes ont été analysés par séquençage en profondeur. Il a été suggère que les chauves-souris sont peut-être les hôtes d'origine du 2019-nCoV, et le transmet soit directement à l'homme, soit par une hôte intermédiaire inconnu (**Zhu N et al, 2020) (Chan, Jasper Fuk Woo et al. 2020)**

L'analyse phylogénétique des génomes du nouveau coronavirus 2019 (2019-nCoV) et d'autres coronavirus a été utilisée pour établir l'histoire évolutive et les sources d'infection. Cela a indiqué que 2019-nCoV partage environ 79,5% et 55% d'identité de séquence nucléotidique avec SARS-CoV BJ01 et MERS-CoV respectivement. Malgré des similitudes de séquence élevées, quelques variations notables et conservées sont apparues dans les génomes du 2019nCoV qui n'avaient pas été observées auparavant dans les ***bétacoronavirus*** (**Semmani N, Tareb K, 2021)**.

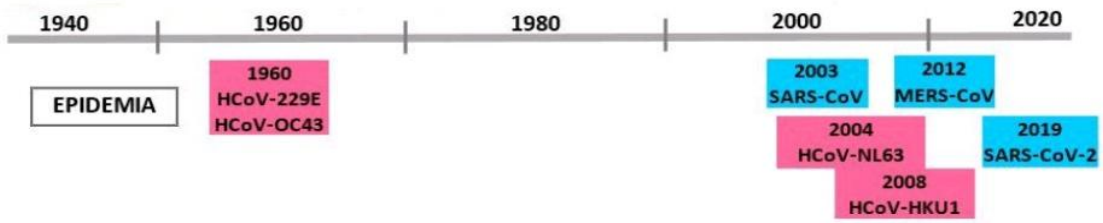


Fig.01 : représentation chronologique des coronavirus humains **(Maminiaina OF et al., 2020).**

II. Définition :

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

Ils provoquent des infections respiratoires modérées dans la population générale. Cependant, les infections peuvent être plus graves dans les populations sensibles. Ces coronavirus dits circulants doivent être distingués des coronavirus émergents, qui sont associés à des pathologies respiratoires plus sévères (**KIN N et VABRET A, 2016).**

Tableau 01 : Classification des coronavirus responsables d'infections humaines **(Corman VH et al 2018).**

Genres	Sous-genres	Espèces
Alphacoronavirus	*Duvinacovirus*	*HCoV-229E*
	Setracovirus	*HCoV-NL63*
Betacoronavirus	*Embecovirus*	*HCoV-OC43*
		HCoV-HKUI
	Merbecovirus	*Mers-CoV*
	Sarbecovirus	*Sars-CoV-1*
		Sare-CoV-2

1. Le SRAS (Syndrome Respiratoire Aigu Sévère) :

Elle représente la première maladie grave et transmissible à émerger au 21ème siècle. La recherche intensive menée au niveau international à permis d'identifier dès le mois de mars 2003 un nouveau virus présentant les caractéristiques morphologiques et génétiques des coronavirus et qui a été dénommé SARS-COV. L'épidémie a été contenue par des mesures d'isolement et de quarantaine **(Aber ghalia, Atti nesrine, 2021).**

2. Le MERS (Coronavirus du Syndrome Respiratoire du Moyen-Orient) :

C'est un virus qui s'avère plus dangereux que le SARS-COV de 2002, avec un taux de mortalité estimé à 35% chez l'homme. Le MERS-COV présente un degré de gravité encore plus marqué que le SRAS-COV et la mortalité associée au MERS-COV et trois fois plus élevée que celle liée au SARS. Une atteinte rénale, intestinale et hépatique est également observée dans le MERS-COV attaque les voies respiratoire. Elle peut provoquer de la fièvre et de la toux, ainsi qu'une pneumonie sévère dans les cas plus grave.il a infecté environ 2500 personne, dont plus de 800 morts (**Aber ghalia, Atti nesrine, 2021) (JUCKEL et al, 2020)**.

3. Le SARS-CoV-2(Le coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère 2) :

L'OMS a appris l'existence du nouveau virus le 31 décembre 2019 lorsqu'une épidémie de « pneumonie virale » a été signalée à Wuhan, en Chine **(OMS, 2020)**.

Au 3 janvier 2020,44 patients atteints de cette pneumonie ont été signalés dont 11 ils étaient gravement malades. il s'est rapidement avéré que ces pneumonies étaient causées par un nouveau coronavirus appelé SARS-COV-2 (**CHARFI, M.R, 2020)**.

La nouvelle maladie COVID-19 est causée par un nouveau coronavirus (SARS-CoV2). Les premières enquêtes ont suggéré que l'origine du SARS-CoV-2 pourrait être des chauves-souris. Des études montrent que le SRAS-CoV-2 a 96% d'identité nucléotidique avec le coronavirus de chauve-souris (**BULUT et al 2020).** Cependant, la (les) source(s) et les routines de la transmission du SARS-CoV-2 reste insaisissable **(Goumenou.M et al 2020).**

III. Epidémiologie :

1. Sars-CoV:

Au cours de l'année 2003, est apparue en Chine une épidémie d'atteinte respiratoire sévère, le **Sras** (*Syndrome respiratoire aigu sévère*) ou **Sars** (*Severe Acute Respiratory Syndrome*).

Les premiers cas sont apparus dans la province de Guandong en novembre 2002. Un rapport adressé à l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) en février 2003 faisait état d'une flambée de pneumonie atypique ayant affecté 305 personnes et entraîné cinq décès dans cette province. La maladie a été ensuite identifiée à Hong Kong où un médecin contaminé en Chine a été à l'origine d'une épidémie **(Lee N et al 2003).** Les principales zones de diffusion secondaire ont été Hong Kong, Hanoï, Singapour et Toronto, avec une augmentation rapide du nombre de cas, en particulier chez les professionnels de santé et leurs proches. Dans ces zones, le SRAS est d'abord implanté en milieu hospitalier où le personnel ne connaissant pas cette nouvelle maladie s'est trouvé exposé sans aucune protection.

La recherche intensive menée au niveau international a permis d'identifier dès le mois de mars 2003 un nouveau virus présentant les caractéristiques morphologiques et génétiques des coronavirus **(Drosten C et al 2003)** et qui a été dénommé Sars-CoV.

Début juillet 2003, on n'observait plus de transmission du virus et l'OMS considérait que l'épidémie était endiguée. Quatre cas isolés, dont deux en laboratoire, ont été identifiés entre septembre 2003 et janvier 2004, sans transmissions secondaires.

Au total, cette épidémie qui aura duré un semestre a affecté plus de 8 000 personnes dans 32 pays, essentiellement en Chine et Hong Kong, occasionnant environ 800 décès, avec donc un taux de létalité de l'ordre de 10 %. Il a été ensuite été établi que l'hôte naturel du virus à l'origine du Sars-CoV était une chauve-souris **(Wendong L et al 2005).** Le récepteur pour le virus chez l'homme a été identifié comme étant l'enzyme 2 de conversion de l'angiotensine (**ACE2**). Ce récepteur est présent sur l'épithélium respiratoire et se lie à la protéine S du Sars-CoV **(Kuba K et al 2005).**

2. Mers-CoV :

En juin 2012, un homme décédait de pneumonie en Arabie Saoudite et un nouveau coronavirus dénommé *Middle East Respiratory Syndrome coronavirus* (Mers-CoV) a été identifié chez ce patient **(Zaki AM et al 2012)**.

Un cluster de cas de pneumonies sévères était survenu au mois d'avril précédent en Jordanie et la responsabilité du Mers-CoV a pu être établie a posteriori.

En septembre de cette même année, un cluster de trois cas est survenu au Royaume Uni. Le virus a circulé dans la péninsule arabique avec des cas importés dans plusieurs pays.

En mai 2015, à partir d'un sujet revenant du Moyen Orient, une épidémie hospitalière a affecté 16 hôpitaux et 186 patients en Corée du Sud **(Korea Centers for Disease Control and Prevention 2015).** Depuis 2012 et jusqu'en mars 2020, le nombre d'infections à Mers-

CoV confirmées au niveau virologique et notifiées à l'OMS est de plus de 2 500 cas dont 866 décès (34 %).

Des coronavirus génétiquement très proches du Mers-CoV ont été identifiés chez des chauves-souris qui représentent le réservoir de virus. Les humains se contaminent au contact des dromadaires qui sont des hôtes intermédiaires **(Drexler JF et al 2014).**

3. Sars-CoV-2 :

La survenue de cas de pneumonies sévères a été observée en décembre 2019 dans la ville de Wuhan, en Chine. Un nouveau coronavirus associé à cette épidémie a été identifié au début janvier 2020 (**Zhu N et al 2020)**, et la maladie, apparue en 2019, a été appelée Covid (*Coronavirus disease*)-19.

L'épidémie s'est rapidement répandue hors de Chine pour affecter, en l'espace de quelques semaines, tous les pays du monde.

Neuf mois après le début de la pandémie (septembre 2020), ce sont 30 millions de cas et 900 000 décès qui ont été répertoriés. L'Europe, puis les États-Unis, l'Amérique du Sud et le sous-continent indien ont été particulièrement touchés. L'épidémie poursuit une progression active dans les différentes régions du monde **(Michel Segondy 2020).**

Le 01 juin 2021, l'OMS a décidé d'attribuer des noms de lettres grecques aux variantes du Covid-19 dont les noms scientifiques sont compliqués à retenir. Ainsi, le variant B.1.1.7, d'abord identifié au Royaume-Uni, a été baptisé Alpha, le B.1.351, identifié pour la première fois en Afrique du Sud, devient Beta, et le variant P.1, détecté au Brésil, Gamma. L'OMS a donné deux noms différents aux sous-lignées distinctes du variant B.1.617, qui a ravagé l'Inde et s'est étendu à des dizaines de pays : B.1.617.2 devient ainsi Delta, et B.1.617.1 devient Kappa **(Dahmani A et Gasmi S I, 2021).**

Le 01 juin 2021, L'OMS a validé le vaccin anti-Covid-19 SinovacCoronaVac pour une utilisation d'urgence. Ce vaccin est produit par le laboratoire pharmaceutique Sinovac, qui se trouve à Beijing **(Dahmani A et Gasmi S I, 2021).**

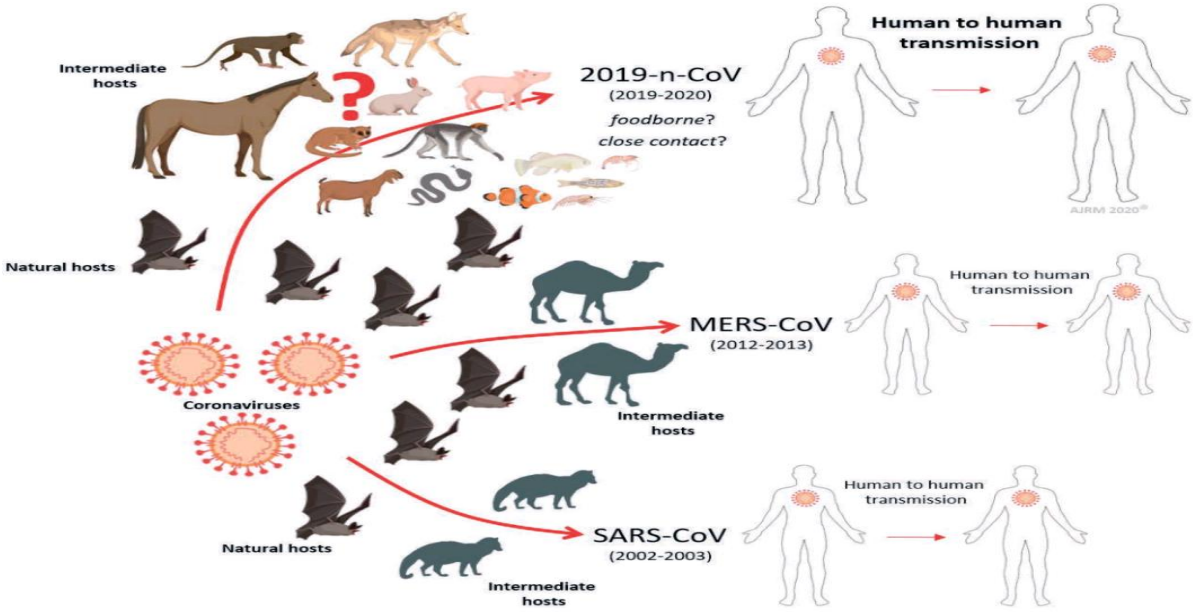


Fig.02: Potential animal origins of human Coronavirus **(Alfonso J et al 2019).**

IV. Maladie à coronavirus (COVID-19) :

1) L'agent pathogène :

1. Taxonomie du virus:

Les coronavirus sont regroupés en quatre Genre: *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus* qui sont les seuls genres peuvent infecter l'humain, *Gammacoronavirus* et *Deltacoronavirus*, il y a 14 principales espèces mais seuls six espèces sont connues chez l'humain, dont quatre sont bénignes; Hcov-229E, Hcov-oc43, Hcov-NL63 et Hcov-HKU1 et autres pathogène; SARS-cov, MERS-Cov et SARS-Cov2 qui font partie du genre *Betacoronavirus* **(Kashongwe, I. M et al 2020) (Shereen, M. A et al 2020).**

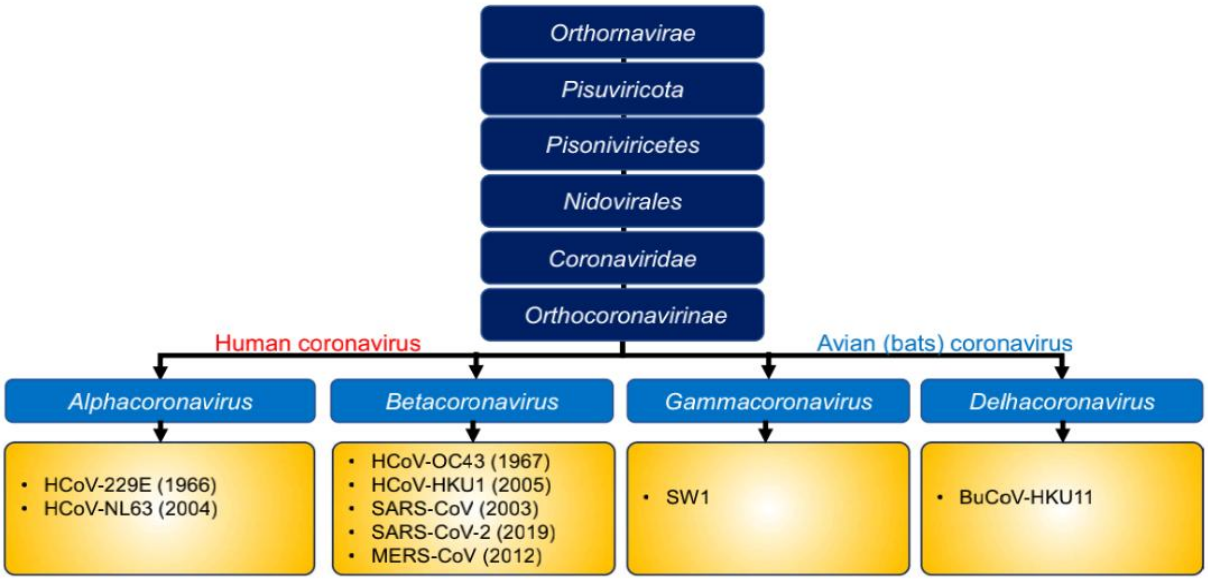


Fig.03 : Taxonomie des coronavirus **(Organization WH 2020).**

2. Origine :

Dès l'obtention des premières séquences, des arbres phylogénétiques ont été construit pour retrouver l'origine du SARS-CoV-2. Les coronavirus infectent plus de 500 espèces de chiroptères, qui représentent un réservoir important pour son évolution, permettant ainsi la recombinaison des génomes chez des animaux infectés simultanément avec les différentes souches virales **(Sallard E 2020).**

L'identité entre son génome et celui des virus de chauves-souris est d'environ 96% pour le RaTG13 et 93% pour le RmYN02 (Bat Coronavirus RmYN02), mais ce taux d'identité varie le long du génome. En particulier, il est assez faible (60%-70%) dans la région RBD (Région Binding Domain) de liaison à la protéine humaine ACE2 (*Angiotensin Converting Enzyme 2)*, qui permet l'entrée dans la cellule hôte **(Zhang T et al 2020)**. Cependant l'identité est de 90% avec le virus de pangolin, dont la région RBD est très proche du SARS-CoV-2, avec une seule mutation en acide aminé, contre une douzaine pour celui de la chauve-souris **(OMS 2020).**

En raison des similarités observées, il a été suggéré que le SARS-CoV-2 était un recombinant dans la région RBD du virus de chauve-souris de pangolin. Une observation de l'évolution de cette région dans les souches humaines a montré que celle-ci mute rapidement, avec une vingtaine de mutations en acides aminés. L'hypothèse alternative d'une adaptation du virus de chauve-souris dans cette région, plutôt qu'une recombinaison avec le virus du pangolin a été envisagée **(OMS 2020).**

Tableau 02 : Hôtes naturels et intermédiaires des coronavirus infectant l'homme (**Corman VH 2018).**

Coronavirus humains	Hôtes naturels	Hôtes intermédiaires
HCoV-NL63	Chauves-souris	?
HCoV-229E	Chauves-souris	Dromadaire
HCoV-OC43	Rongeurs	Bovins
HCoV-HKU1	Rongeurs	?
Sars-CoV-1	Chauves-souris	Civette palmiste masquée
Sars-CoV-2	Chauves-souris	Pangolin ?
Mers-CoV	Chauves-souris	Dromadaire

3. Structure :

Le SRAS-CoV-2 est un ß-coronavirus, avec un taux de mutation rapides **(Cascella M et al 2020).** Le virus est de forme sphérique, Il comprend les protéines structurales, y compris le

pic (S), l'enveloppe (E) et la membrane (M) qui composent la paroi virale, et la protéine de nucléocapside (N) **(AMIR I. J et al 2020).**

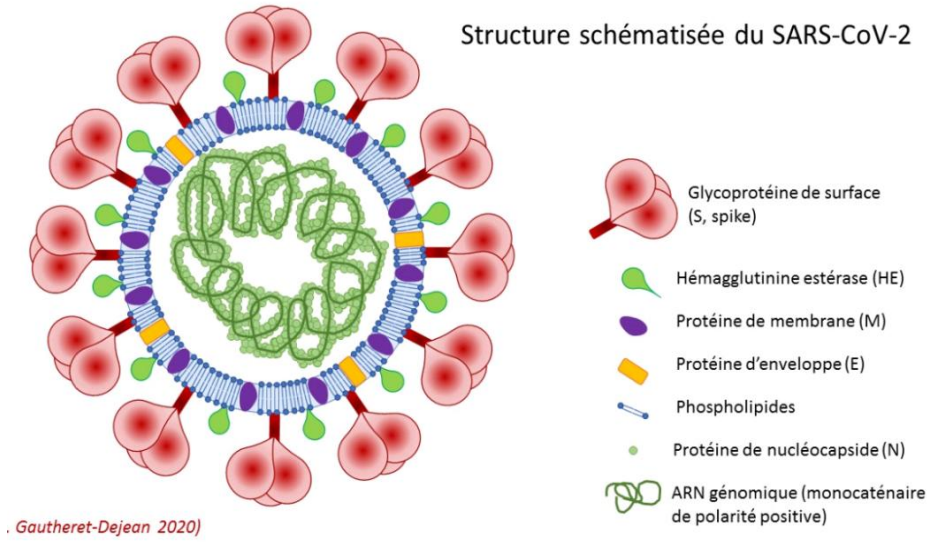


Fig.04 : la structure de SARS-COV-2 **(Haute Autorité de Santé 2020).**

Les protéines structurales du coronavirus s'assemblent et aident au bourgeonnement de nouveaux virions dans le compartiment du réticulum endoplasmique (RE) et du Golgi s'apprêtant à sortir de la cellule infectée par exocytose **(Klein, Steffen et al. 2020).**

- ***La protéine S*** : Il s'agit d'une glycoprotéine trimérique de fusion, tapisse la surface du virion lui donnant l'aspect d'une couronne d'où sa dénomination (corona) (**Belouzard 2012).** Contenant deux sous-unités S1 et S2, permettant l'attachement et la fusion des membranes virales et cellulaires respectivement. L'entrée virale se ferait par l'attachement de la sous-unité S1 au récepteur de la cellule hôte de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) via le domaine de liaison au récepteur S1 (RBD), tandis que la sous-unité S2 permettrait la fusion virus-cellule des membranes virales et cellulaires **(Hoffmann, Markus et al. 2020)**.
- ***La protéine E***: cette protéine serait impliquée dans le cycle de vie viral elle est essentielle à l'assemblage correct du virus, la pathogenèse et à la libération des particules par interaction avec la protéine M. L'inactivation ou l'absence de cette protéine est liée à la virulence altérée des coronavirus due à des changements de morphologie et de tropisme (**Schoeman et al 2019).**
- ***La protéine M:*** la protéine structurale la plus abondante dans le virion et joue un rôle majeur dans l'assemblage, participant à l'assemblage E et à l'attachement N au génome viral **(Neuman, Benjamin W. et al. 2011).**

- ***La protéine N:*** Les protéines de la nucléocapside (N) jouent un rôle important; elle intervient dans l'assemblage viral en interagissant avec le génome viral et la protéine M, qui sont utiles à l'augmentation de la transcription et de la réplication de l'ARN viral **(Abu, Ahmad et al. 2020).**
- ***Les protéines non structurales:*** 16 protéines non structurales (**Nsp**).

4. Génome virale :

Le SARS-CoV-2 est un virus enveloppé d'ARN simple brin polarisé positivement de 29,9 kb. Son génome commence par un cap 5′, suivi d'une séquence leader, 5′ UTR, ORF1ab codant pour la poly-protéine ORF1ab, 3′ extrémité possédant des gènes codant pour des protéines structurelles comme la pointe (S), la membrane (M), l'enveloppe (E), la nucléocapside (N) et d'autres protéines accessoires, 3′ UTR, se terminant par une queue poly-A (**Kim, D et al 2020).**

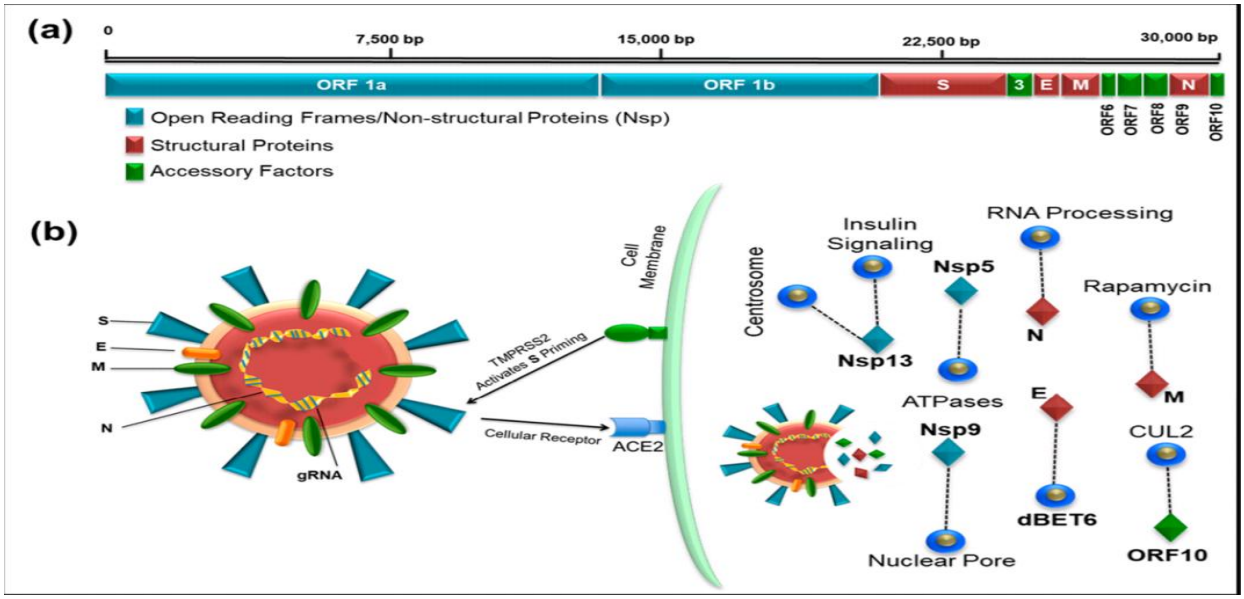


Fig.05 : (a) Illustration de génome complet du SRAS-CoV-2 : montrant l'emplacement des cadres de lecture ouverts **1a** et **1b** codant pour les protéines non structurelles, Nsp (bleu), les protéines structurelles (marron) et les facteurs accessoires (vert). Les nombres en haut font référence à l'ARN génomique ; **(b) représentation schématique de la particule virale SARS-CoV-2 et de son interaction avec son récepteur cellulaire hôte, ACE2** : La voie d'infection est montrée où après l'ancrage de la particule virale sur la surface cellulaire, la protéase cellulaire TMPRRSS2 active la protéine virale S permettant l'entrée du SRAS-CoV-2 dans les cellules humaines. La protéine codée par les gènes viraux et certaines des interactions notables (ligne pointillée) avec d'autre protéines hôtes sont montrées qui peuvent

potentiellement être ciblées par des médicaments (cercle bleu) (**Andersen, K.G et al 2020) (Kim, D et al 2020).**

5. Cycle de vie :

1. Pénétration :

La liaison de la sous-unité S1 à ACE2 entraine une modification conformationnelle de la protéine S, exposant S2 et permettant l'endocytose puis la fusion membranaire **(Wilde A.H et al 2018) (Wit E et al 2016)**. Cette fusion nécessite l'activation de S par le clivage au niveau de la jonction S1/S2, notamment réalisé par la protéase membranaire TMPRSS2 **(Hoffmann M et al 2020).**

Dans le cas du SARS-CoV-2, l'ajout d'un site de clivage furine **(Coutard B et al 2020)** permet un clivage des sous-unités S1/S2 dés la biosynthèse virale **(Walls A.C et al 2020)** et pourrait majorer le potentiel infectant du virus **(Wölfel R et al 2020).**

De façon intéressante, en dehors d'ACE2, le SARS-CoV-2 pourrait également utiliser d'autres récepteurs cellulaires de la protéine S pour infecter les cellules n'exprimant pas l'ACE2, ainsi que démontrée sur des lymphocytes T in vitro **(Wang X et al 2020).**

2. Réplication :

Après la fusion et le largage de la nucléocapside dans le cytosol de la cellule hôte, la machinerie cellulaire traduit le gène de la réplicase en deux polyprotéines (pp1a et pp1ab) clivées en nombreuses protéines indispensables au cycle viral (notamment deux protéases virales et une ARN-polymerase ARN-dépendant) s'assemblant en un large complexe de transcription et de réplication **(Wilde A.H et al 2018).** Ce complexe permet d'une part de reproduire l'ARN viral et d'autre part, par le biais de la formation de petits brins d'ARN anti-sens appelés ARN sous-génomiques, la production de protéines de structure des nouveaux

3. Libération :

Finalement les brins d'ARN synthétisés sont combinés avec la protéine N pour former la nucléocapside et l'assemblage avec les glycoprotéines d'enveloppe permet le bourgeonnement de nouvelles particules virales **(Wit E et al 2016).** Une fois libérées, les particules virales peuvent infecter les cellules dans les voies respiratoires inférieures (pneumocytes de type II) **(SHEREEN M et al 2020).**

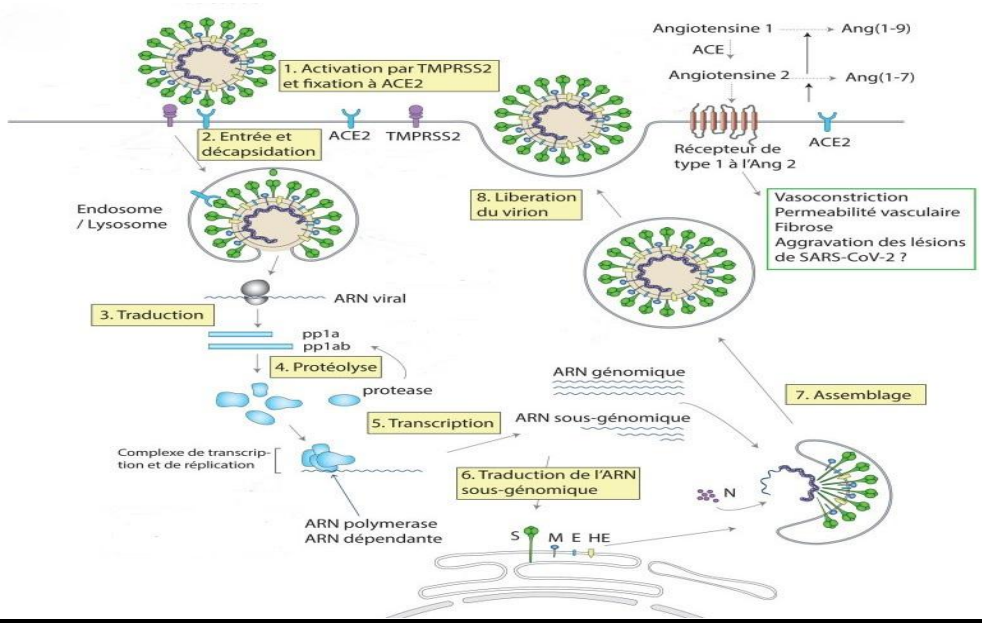


Fig.06 : Représentation de l'entrée du SARS-CoV-2 dans la cellule principalement le pneumocyte de type2, et de son cycle de réplication **(Wit E et al 2016).**

6. Les récepteurs du virus :

1. Récepteur ACE2 :

L'ACE2 est une protéine membranaire de type I qui participe à la maturation de l'angiotensine, une hormone peptidique qui contrôle la vasoconstriction et la pression artérielle **(Kuba, Keiji et al. 2005) (Dahmani A, Gasmi S I 2021).**

Le récepteur ACE2 est présent sur les membranes cellulaires de plusieurs organes, notamment les poumons, les artères, les reins, le cœur et les intestins. Les types de cellules et les organes à risque d'infection par le SRAS-CoV-2 à l'intérieur du corps humain peuvent être prédits sur la base des cellules exprimant le gène ACE2. L'étude de séquençage de l'ARN unicellulaire a révélé que les cellules alvéolaires de type II des poumons, les cellules du myocarde, les cellules épithéliales supérieures et stratifiées de l'œsophage et le système digestif (en particulier les entérocytes absorbants de l'iléon et du côlon) présentent une expression élevée d'ARNm d'ACE2 **(Boukhedimi N et al 2021).**

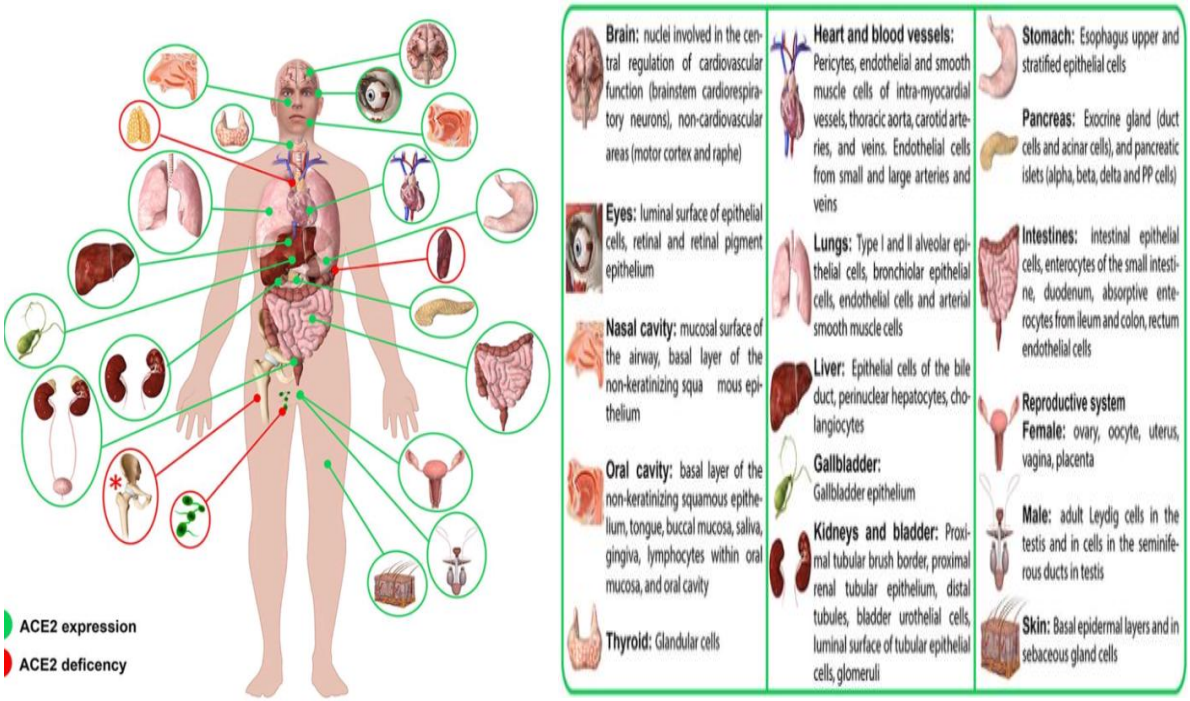


Fig.07: représentation schématique de l'expression de l'ACE2 dans les organes humains (**F. Salamanna et al 2020) (Dahmani A, Gasmi S I, 2020)**

Une expression réduite d'ACE2 est responsable de l'augmentation de l'angiotensine II et peut provoquer de l'hypertension. Ceci participerait à l'aggravation des patients atteints de la Covid-19 (**Bosso,Mira et al 2020) (Zhou et al, 2020) (Issam RAOUAK 2020).**Ces observations ont conduit à supposer un effet néfaste des inhibiteurs de l'enzyme de conversion utilisé pour l'hypertension sur le risque infectieux et à proposer une explication des complications hypertensives dans la Covid-19. En fait, ces hypothèses n'ont pas été confirmées et il n'est pas indiqué d'arrêter le traitement en cas d'infection **(Issam raouak 2020).**

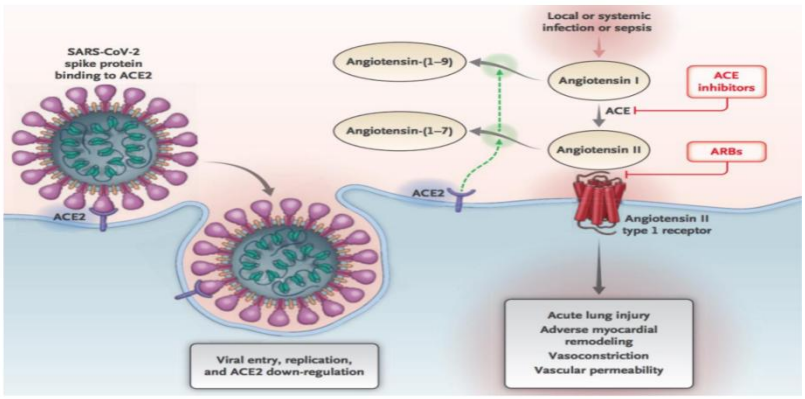


Fig.08 : Interaction entre le SARS-CoV-2 et le SRAA; effets des inhibiteurs du SRAA (ACE inhibitors = IEC ; ARBs = ARA II) **(Vaduganathan M et al 2020) (Léa cacoub, Patrice cacoub 2020)**.

2. Le co-récepteur TMPRSS2 :

TMPRSS2 a été identifiée pour la première fois chez des patients atteints de cancer de la prostate dont l'expression était anormalement élevée en réponse aux androgènes **(Lucas, J et al 2008) (Issam raouak 2020).**

C'est une protéine de surface cellulaire exprimée au niveau épithélial par différents organes et sa co-expression avec l'ACE2 facilite l'entrée et donc l'infection du sujet ayant contracté ce virus **(Lan et al 2020).** L'inhibition de cette protéine in vitro a montré une diminution d'entrée du SARS-CoV dans des cellules d'étude **(Hoffmann M et al 2020),** ce qui en fait une protéine essentielle dans la pathogénicité du SARS-CoV-2. C'est une sérine protéase transmembranaire de type 2 indispensable à l'infection par le SARS-CoV-2. Il permet la fusion avec la membrane cellulaire de l'hôte et donc son entrée (**Rabi FA et al, 2019)** en clivant la protéine S du virus **(Issam raouak 2020).**

3. CD147 :

CD147 (ou basigine) est connu pour être un récepteur pour l'infection par le plasmodium des globules rouges. Il est évoqué dans une publication « on line » une interaction entre la glycoprotéine S et CD147 en utilisant un anticorps anti-CD147 dans un modèle d'infection in vitro. Cette interaction pourrait être responsable de l'entrée du virus et ainsi expliquer comment des cellules qui ne contiennent pas l'ACE2 ou le binôme ACE2/TMPRSS2 simultanément peuvent être infectées quand même par ce virus. Il est proposé que ceci expliquerait la lymphopénie du fait que les lymphocytes n'expriment ni ACE2, ni TMPRSS2 **(Issam raouak 2020)..**

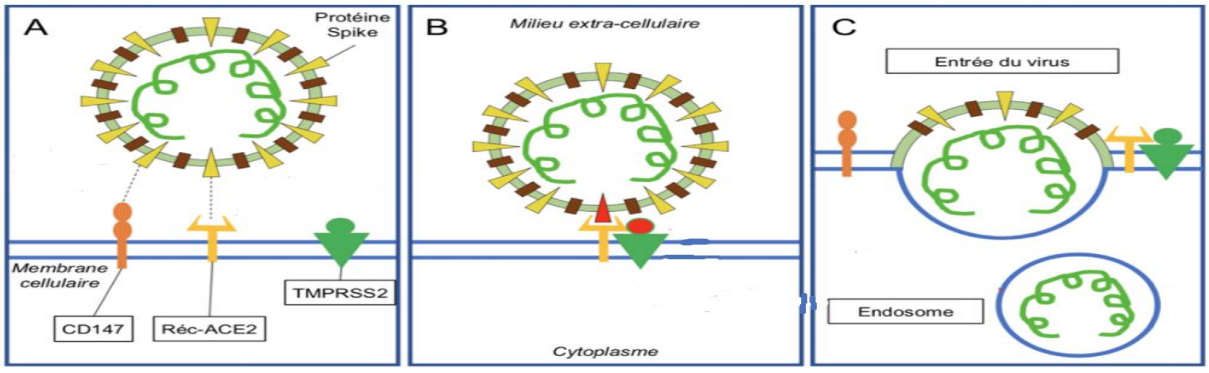


Fig.09 : A. Le virus et ses deux récepteurs membranaires possibles sur les cellules cibles**. B.** La reconnaissance d'ACE2 est dynamique, CD147 pourrait faciliter la fixation du virus sur la membrane des cellules cibles**. C.** Entrée du virus dans la cellule, par fusion membranaire (**A. Rousseaua,b 2020).**

7. Les variantes du SARS-CoV-2 :

Depuis le début de la pandémie, de très nombreuses mutations du SARS-CoV-2 ont été décrites dans la littérature. Le plus souvent, il s'agit de la modification d'un seul nucléotide, mais des délitions de gène sont aussi rapportées. La vaste majorité de ces mutations ne présente aucune caractéristique préoccupante. Toutefois, depuis la fin 2020, plusieurs lignées de virus qui présente des modifications problématiques sont apparues **(OMS 2020) (Semmani Naoual , Tareb Kahina, 2020).**

1. **Le variant britannique (B1.1.7) :**
   - Plus contagieux que la souche virale et responsable de formes sévère de Covid-19
   - Il est de 1,4 à 1,8 fois plus transmissible et de 1,1 à 1,7 fois plus virulente que les variants communs,
   - Cause des infections d'une durée plus longue
   - Associé à une charge virale plus élevée dans les voies respiratoires supérieures, ce qui pourrait contribuer à sa transmissibilité accrue.
   - Il n'entraine pas de changement dans les manifestations cliniques de la Covid-19 ni un risque accru de réinfection comparativement aux variants communs **(Semmani Naoual , Tareb Kahina, 2020).**
2. **Le variant sud-africain (B1.3.51) :**

Les études sur la transmission et les impacts de ce variant sur les manifestations cliniques, les hospitalisations, les décès et les réinfections sont limitées, par contre il est associé à une augmentation de la létalité dans ce pays. Cependant, les vaccins et traitements par anticorps monoclonaux approuvés par les agences réglementaires ont été signalés comme moins efficaces contre ce variant que contre les variants communs, notamment le vaccin d'Oxford Astra Zeneca. De plus, ce variant est considéré comme moins sensible aux anticorps neutralisants du plasma de convalescence pour la COVID-19 (ou évasion immunitaire), ce qui soulève des inquiétudes quant aux risques accrus de réinfection et de résistance à la vaccination pour ce variant **(Semmani Naoual , Tareb Kahina, 2020).**

3. **Le variant brésilien (P.1) :**

Il est de 1,8 à 2,5 fois plus transmissible et de 1,1 à 1,8 fois plus virulent que les variants communs et est associé à des infections avec une plus haute charge virale comparativement à celles causées par les variants communs. Un faible risque de

réinfection a été estimé avec ce variant (6,4 %) pour les personnes qui ont déjà été infectées durant la première vague. Les études sur la transmission et les impacts de ce variant sur les manifestations cliniques, les hospitalisations, les décès, les réinfections et la vaccination sont limitées. En raison de mutations partagées avec le variant B.1.351, une diminution de l'efficacité des vaccins et traitements par anticorps monoclonaux a été estimé pour le variant P.1 **(Semmani Naoual , Tareb Kahina, 2020).**

4. Le variant indien (B.1.617) :

Selon l'OMS, (2020) il peut être plus contagieux et moins sensible à l'immunité acquise. A partir du début mars 2021, l'Inde a enregistré une recrudescence massive du nombre de cas. Cette reprise épidémique a été observée dans tout le pays, impliquant différents lignages viraux, en particulier le variant UK dans certaines régions. Mais sont également apparus différents lignages, B.1.617.1, B.1.617.2 et B.1.617.3, ayant en commun une mutation L452R sur la protéine de spicule pouvant être associée à une augmentation de la transmissibilité du virus, mais présentant également des caractéristiques différentes. Ces trois lignages ont été regroupés sur le nom générique de variants dits « indiens », appelés « double mutant » **(Semmani Naoual , Tareb Kahina, 2020).**

5. Le variant algérien :

Depuis septembre-octobre 2020 un sous variant algérien est apparu dans le pays avec un enregistrement des cas contaminations arrivant à une moyenne de 350 cas positifs par jour. Ce variant mute en fonction de l'environnement, étant donné qu'il existe plusieurs biotopes en Algérie. Au niveau d'Alger, seulement, quatre sous-variants différents ont été détectés mais sont moins virulents que les variants importés **(OMS, 2020)**

D'autres variants sont également identifiés, mais ne font pas l'objet d'une surveillance rehaussée pour le moment, dont ceux des lignées B.1.525 et A.23.1 qui ont émergé en Afrique et des lignées B.1.429 et B.1.526 qui ont émergé aux États-Unis **(Semmani Naoual , Tareb Kahina, 2020).**

8. Pathogénicité :

a. Transmission :

La connaissance des modes de transmission constitue l'un des éléments les plus importants pour la prévention des infections respiratoires virales, et cela d'autant plus qu'il n'existe pas encore de traitement spécifique pour beaucoup d'entre elles (**Van Elden LJ, 2004).**

Le temps de doublement du nombre de personnes infectées était compris entre 2,2 et 3,2 jours au début de l'épidémie avec un intervalle sériel, c'est-à-dire le temps séparant deux cas successifs, de sept à huit jours (**Sanche S et al 2020).** La durée d'incubation est de l'ordre de cinq jours (extrêmes : deux à douze jours). En raison de la forte affinité de la protéine S pour le récepteur ACE2, le virus se réplique activement avec une charge virale élevée au niveau rhino-pharyngé et une excrétion virale par les microgouttelettes respiratoires précède l'apparition des symptômes (**Stokes EK et al 2020).**

Alors, Le principal mode de transmission est la voie aérienne par les gouttelettes émises par les voies respiratoires des patients principalement en toussant et en éternuant (**Davenne E et al 2020).**

Des particules de plus petite taille peuvent aussi être émises sous formes d'aérosols au cours de la parole, ce qui expliquerait que le virus puisse persister en suspension dans l'air dans une pièce non ventilée (et justifie dans ces circonstances le port du masque) **(Bouguelli malak Guermat yousra ,2020).**

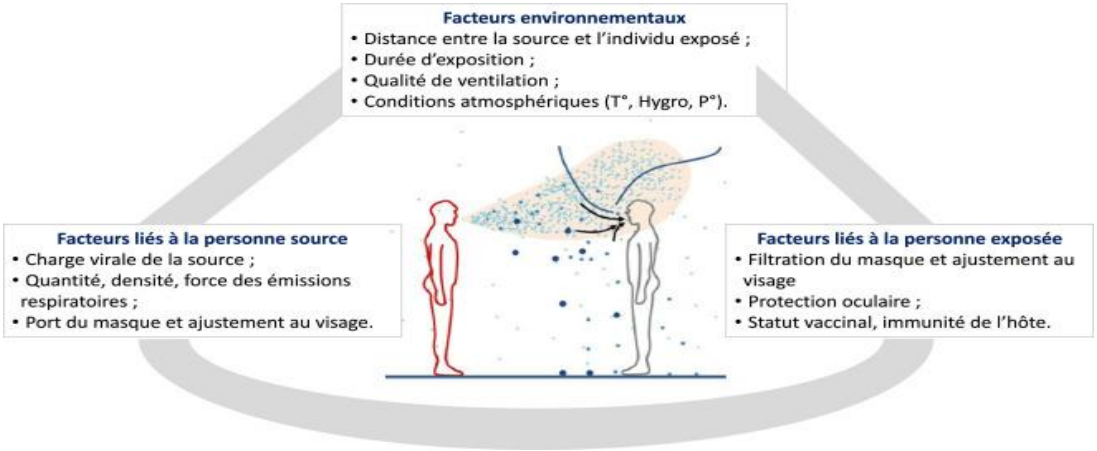


Fig.10: Représentations schématiques des facteurs d'déterminant la transmission aéroportée de la Covid-19 (**Gabrial Birgand et al 2021).**

Le virus peut pénétrer dans l'organisme par contact avec les yeux, le nez, la bouche et les mains contaminés, par inhalation de gouttelettes / sécrétions d'une personne malade ou par contact avec des surfaces infectées. Jusqu'à présent, la transmission verticale n'a pas été confirmée, mais plusieurs cas de transmission postnatale ont été signalés **(Davenne E et al 2020).** Enfin le virus peut conserver un infect site pendant quelques heures sur des surfaces inertes d'où il peut être transporté par les mains ce qui justifie une bonne hygiène des mains (**Bouguelli malak, Guermat yousra, 2020).**

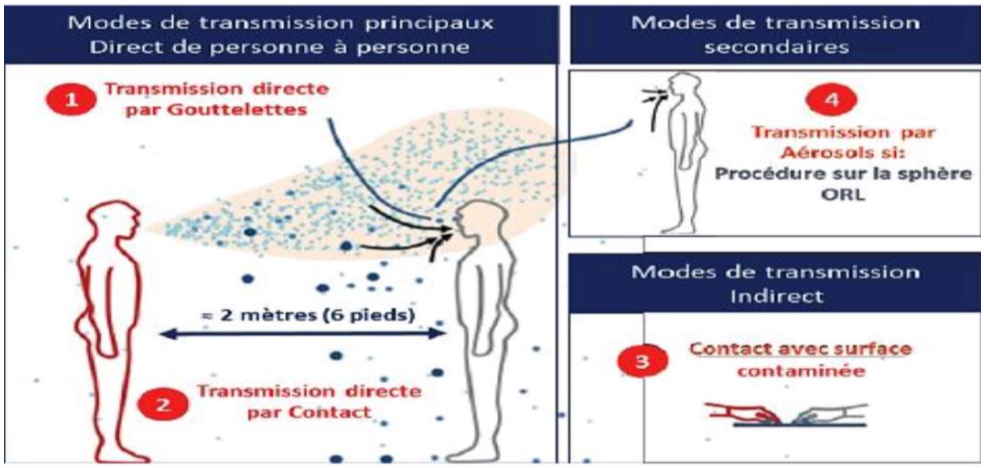


Fig.11: Représentation schématique des différents modes de transmission du Covid-19 **(OMS, 2020).**

b. Durée d'incubation :

Il se déroule en moyenne 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. 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 H et al 2020).**

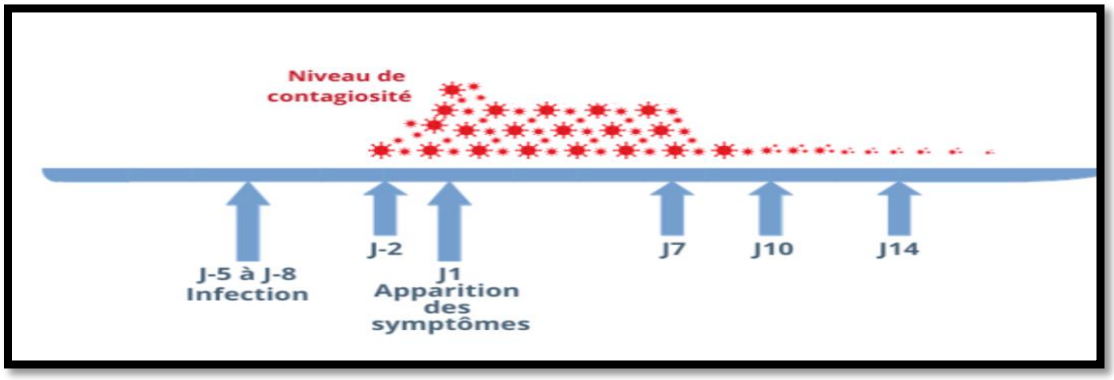


Fig.12: L'incubation de Covid-19 **(Belinda L, Benjamin B, 2020)**.

c. Physiopathologie :

Les principaux mécanismes qui peuvent jouer un rôle dans la physiopathologie des lésions multi-organes secondaires à l'infection par le SRAS-CoV-2 comprennent la toxicité virale directe, les lésions des cellules endothéliales et la thrombo-inflammation, la

dérégulation de la réponse immunitaire et la dysrégulation du Système rénine angiotensine aldostérone (RAAS).

Le SRAS-CoV-2 a un tropisme pour les voies respiratoires, compte tenu de la forte expression de l'ACE2. Plus tard dans l'évolution de la maladie, une réplication virale peut se produire dans les voies respiratoires inférieures, qui se manifestent dans les cas graves comme la pneumonie et le SDRA (**Abdessamad daoui 2021).**

Les Lésions endothéliales d'origine infectieuse retrouvée dans de multiples lits vasculaires (y compris les poumons, les reins, le cœur, l'intestin grêle, et le foie) chez les patients atteints de Covid-19, peut déclencher une production excessive de thrombine, inhiber la fibrinolyse qui peut être en partie due à une production élevée de PAI1, inhibiteur de l'activation du plasminogène, et activer les voies du complément, déclenchant une thrombo-inflammation et aboutissant finalement à un dépôt de micro-thrombus et un dysfonctionnement micro vasculaire (**Abdessamad daoui 2021).**

L'entrée du virus à l'intérieur de la cellule hôte va déclencher la réponse immunitaire, qui se fait initialement via l'immunité innée à travers les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) : (macrophages et cellules dendritiques). D'autre part, Les CPA activées par les cytokines, expriment l'antigène du SARS-CoV-2 aux lymphocytes pour reconnaitre le virus et le détruire (**Rabi FA et al 2020) (Abdessamad daoui 2021).**

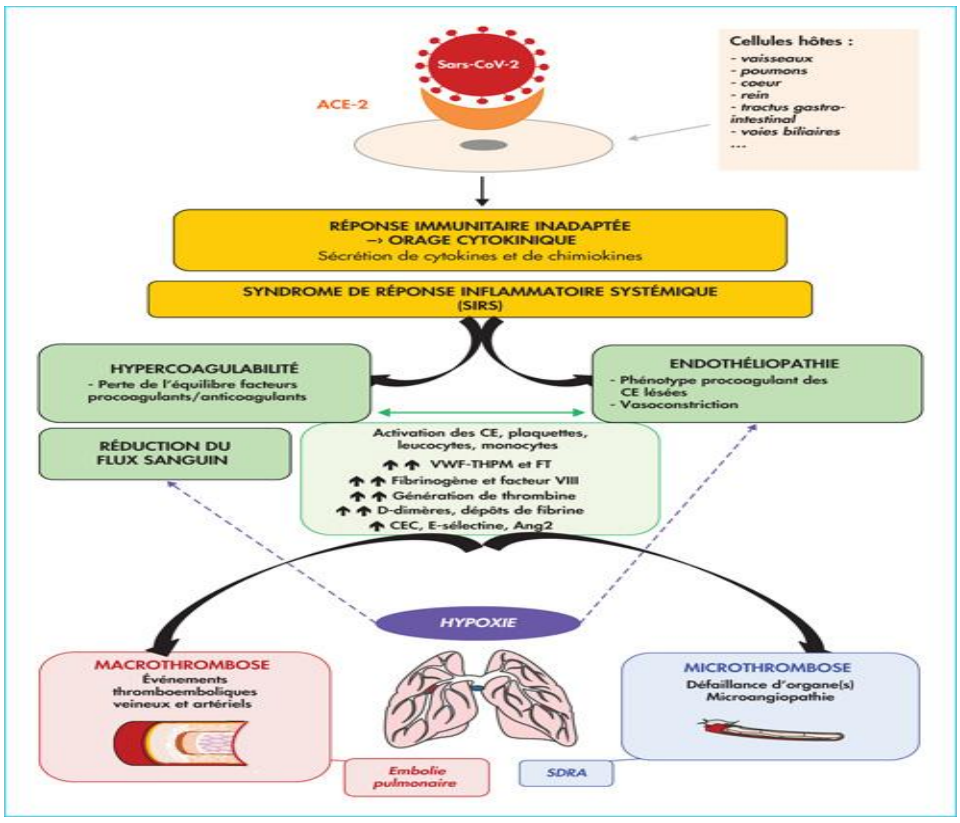


Fig.13 : physiopathologie et anomalies de l'hémostase chez les patients atteints de SARS-CoV-2 **(Bérangère Joly et al 2021).**

d. Les signes généraux :

Le SARS-CoV-2 est souvent asymptomatique (**Schoeman et al 2019)**, ou à l'inverse, entraîne des signes infectieux des voies aériennes supérieures plus marqués (rhinorrhée, douleurs de gorge ou rétro-sternales) dans un contexte pseudo-grippal assez franc (fièvre, frissons, asthénie, avec éventuellement diarrhées, douleurs abdominales, myalgies et arthralgies**).** Dans la grande majorité des cas, ces signes sont spontanément résolutifs en quelques jours, au prix d'une fatigue persistante **(A. Rousseaua,b et al 2020)**

Mais toute la gravité de cette épidémie tient aux formes très sévères que l'on retrouve essentiellement chez les patients âgés, ou fragiles (immunodépression, asthme, hypertension artérielle, obésité, diabète), surtout les hommes. D'autres signes associés ont été décrits, dont des atteintes neurologiques, des signes cutanés et vasculaires **(A. Rousseaua,b et al 2020).**

Dans les formes les plus sévères, se développe un syndrome de défaillance multi-viscérale majeure, associant des signes pulmonaires pouvant nécessiter une assistance respiratoire, des anomalies de l'hémostase (hypercoagulabilité responsable, notamment d'embolies pulmonaires) et des fonctions hépatiques et rénales **(A. Rousseaua,b et al 2020).**

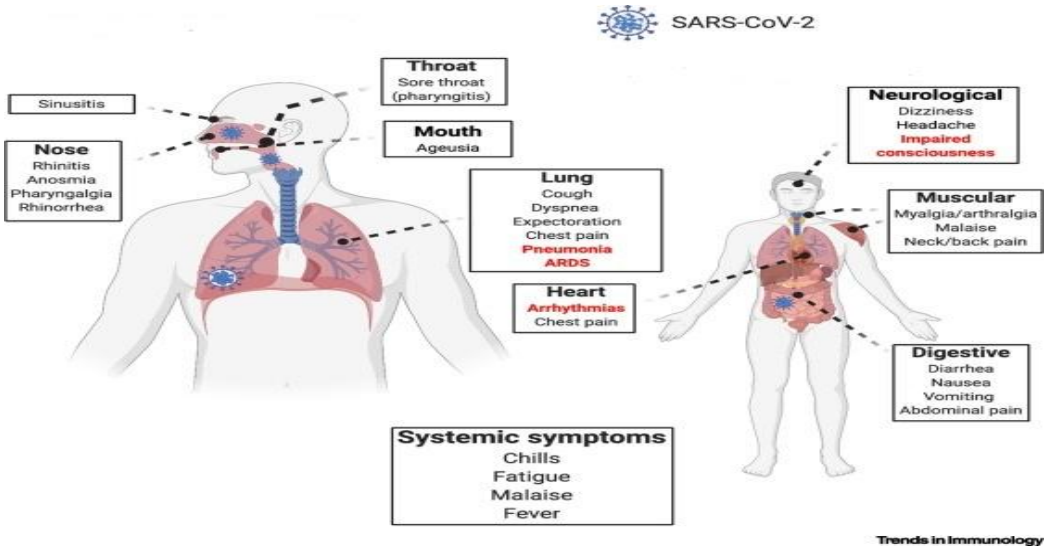


Fig.14 : Symptômes cliniques de la maladie infectieuse à coronavirus 2019 **(Andrew G et al 2020).**

e. Les manifestations cliniques :

Bien que le Covid-19 soit surtout connu pour provoquer une pathologie respiratoire importante, il peut également entraîner plusieurs manifestations extra-pulmonaires. Ces conditions comprennent les complications thrombotiques, le dysfonctionnement myocardique

et l'arythmie, les syndromes coronariens aigus, les lésions rénales aiguës, les symptômes gastro-intestinaux, les lésions hépatocellulaires, l'hyperglycémie et la cétose, les maladies neurologiques, les symptômes oculaires et les complications dermatologiques. De plus, les lésions endothéliales et la thrombo-inflammation, la dérégulation des réponses immunitaires et la mauvaise adaptation des voies liées à l'ACE2 pourraient toutes contribuer à ces manifestations extra-pulmonaires du Covid-19 **(Aakriti Gupta et al 2020).**

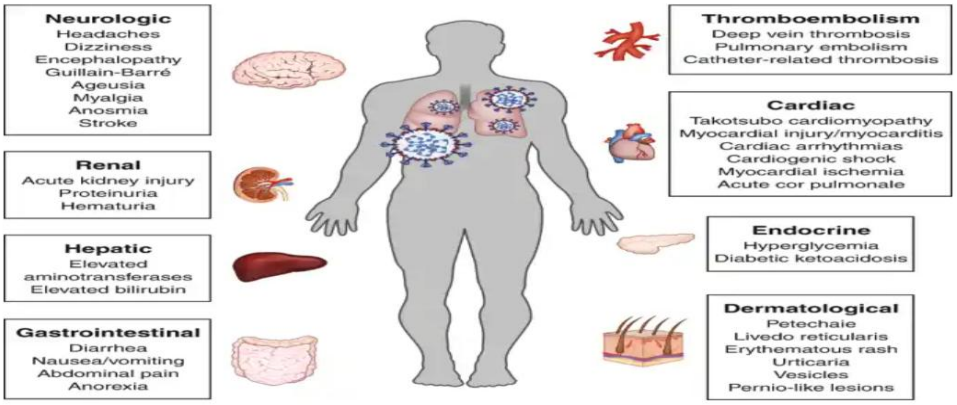


Fig.15 : Manifestations extra-pulmonaires du COVID-19 **(Aakriti Gupta et al 2020).**

1. Manifestations hématologiques :

Les patients atteints de Covid-19 peuvent présenter plusieurs anomalies comme : la lymphopénie, leucocytose, neutrophilie, thrombocytopénie, fièvres élevées, hypotension et dysfonctionnement de plusieurs organes. Ainsi, la coagulopathie et des complications thrombotiques artérielles et veineuses (thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire) **(Aakriti Gupta et al 2020).**

- **Maladie thrombotique liée à la COVID-19 :** De nombreuses études ont constatées chez les patients atteints d'une forme sévère de la Covid-19, une augmentation du taux des D-dimères, un allongement du taux de prothrombine et une thrombopénie. Les troubles de la coagulation sont parmi les manifestations les plus fréquentes et une des principales causes de mortalité par la Covid-19 **(Mustapha Sodqi, Latifa Marih 2020).** Elles touchent aussi bien la micro que la macro-circulation avec parfois des répercussions catastrophiques sur l'évolution du patient ; embolies pulmonaires, CIVD (Coagulation intra-vasculaire disséminée), AVC (Accident vasculaire cérébral) **(Malas N et al 2020) (semmani naoual ,tareb kahina 2020).** Les mécanismes physiopathologiques, pouvant prédisposer à la survenue de ces événements thrombotiques, sont probablement multifactoriels. Les patients avec Covid-19 peuvent combiner plusieurs facteurs (un âge potentiellement élevé, une mobilisation réduite,

un état infectieux et une décompensation respiratoire). D'autre part, la tempête de cytokines pro-inflammatoires à valence pro-coagulante, le SDRA, l'hypoxie, et peut-être l'action directe du virus sur les cellules endothéliales **(Mustapha Sodqi, Latifa Marih 2020).**

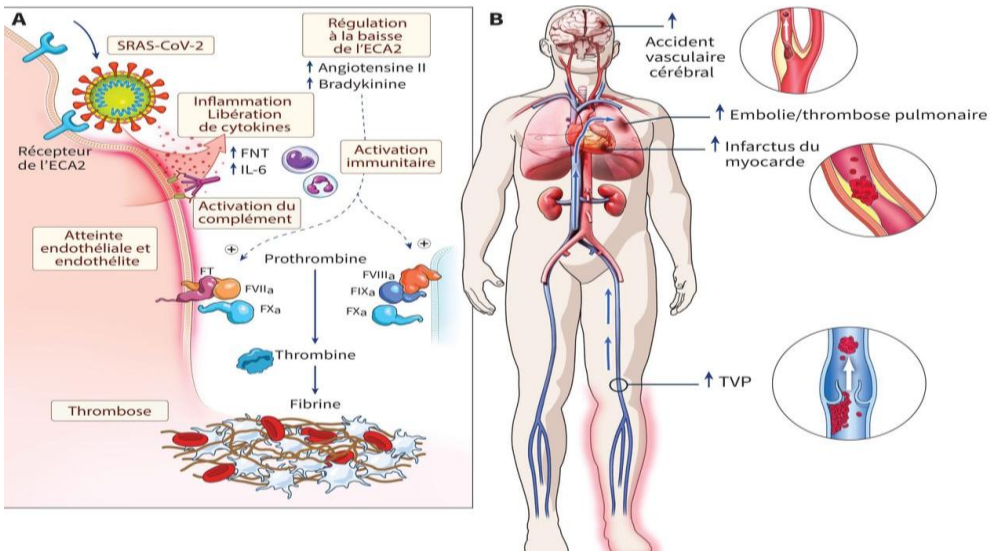


Fig.16 : Mécanismes possibles de la thrombose dans la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) et répercussions cliniques. **(A)** L'atteinte endothéliale déclenchée par l'entrée du SARS-CoV-2. **(B)** Complications thrombotiques veineuses et artérielles possibles associées à la Covid-19 (**Lucas C et al 2020).**

2. Manifestations respiratoires :

La pneumopathie semble être la manifestation de l'infection la plus fréquente, caractérisée principalement par de la fièvre, une toux généralement sèche, une dyspnée et des infiltrats bilatéraux à l'imagerie thoracique (**Abdessamad daoui 2021)**. Avec des lésions liées à une atteinte broncho-pulmonaire par le SARS-CoV-2 (des lésions de dommage alvéolaire diffus (DAD) et de pneumopathie organisée fibrineuse aigue). Ces lésions se sont avérées en fait peu ou pas spécifiques de cette infection virale car pouvant se voir dans d'autres étiologies d'origine virale ou non **(Paul Hofmana et al 2020).**

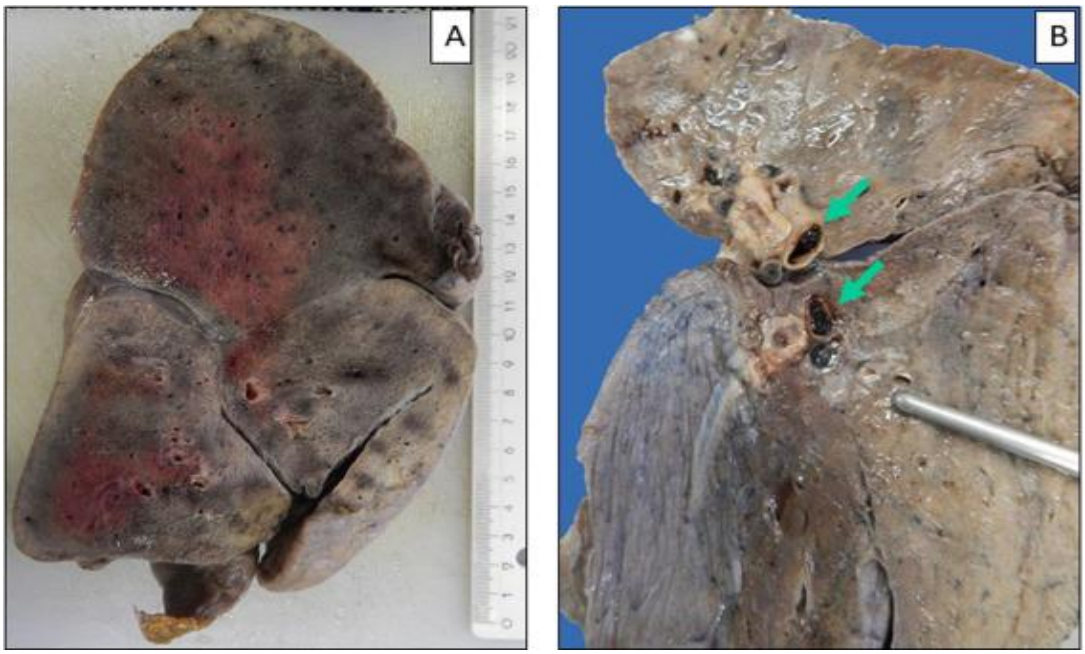


Fig.17 : A et **B**, **Pièces autopsiques de pneumonectomie**. A. Patiente diabétique, décédée brutalement, **B.** Patient ayant un diabète et une hypertension, décédé brutalement. Présence de thrombi (flèches) dans les vaisseaux pulmonaires (A et B) **(Paul Hofmana et al 2020).**

3. Manifestations digestives :

Plusieurs études convergent depuis peu, dans la description des signes digestifs liés à Covid-19. Les différentes manifestations décrites sont : l'anorexie rapportée dans 10 à 41 % des cas, les nausées, les vomissements la diarrhée chez 1 à 14% des cas. Des douleurs abdominales auraient été rapportées chez près de 2% des patients (**Abdessamad daoui 2021).**

4. Manifestations ORL :

Une augmentation des consultations médicales pour anosmie/agueusie sans obstruction nasale a également été rapportée dans le contexte de la pandémie provoquée par le SARS-CoV-2 **(Andrew G et al 2020).** Ces troubles de l'odorat surviennent soit avant l'apparition des symptômes généraux et ORL (dans 12% des cas), soit pendant (65% des cas) ou soit après (23% des cas) (**Abdessamad daoui 2021).**

5. Manifestations neurologiques :

Les manifestations neurologiques associées à la Covid-19 sont généralement bénigne, principalement des céphalées observées en moyenne dans 25% des cas et des étourdissements dans environ 10 à 15% des cas. Une altération de la conscience (somnolence, confusion, coma) peut aussi être présente lors de l'admission des patients à l'hôpital, et est généralement associée à un mauvais pronostic (**Abdessamad daoui 2021).**

6. Manifestations cutanés :

Des lésions vésiculeuses semblables à la varicelle, ainsi que des lésions cutanées de nature non spécifique (exanthème, urticaire prurigineux ou non) semblables à celles observées dans d'autres infections virales ont été constatées chez certains patients ayant été diagnostiqués Covid-19 (**Abdessamad daoui 2021).**

7. Manifestations ophtalmologiques :

Des atteintes ophtalmologiques à type de conjonctivite ont également été décrites, dont une a été objectivée par RT-PCR sur prélèvement conjonctival. Elles semblent associées aux formes sévères de la maladie (**Plaçais, L. Richier Q 2020)** (**Abdessamad daoui 2021).**

8. Manifestations cardiaque :

L'atteinte cardiaque du SARS-CoV-2 avait déjà été observée avec le SARS 1. Cette atteinte est aussi plus souvent présente chez les patients avec des comorbidités de type diabète ou hypertension. L'insuffisance cardiaque figurait parmi les premières complications liées au Covid-19. L'arythmie et l'arrêt cardiaque sont également des manifestations observées chez les atteints de la Covid-19. Chez les patients sans fièvre ni toux, les palpitations cardiaques sont les manifestations les plus significatives. Les traitements antibiotiques et antiviraux testés sur les patients peuvent induire des arythmies **(Issam raouak 2020).**

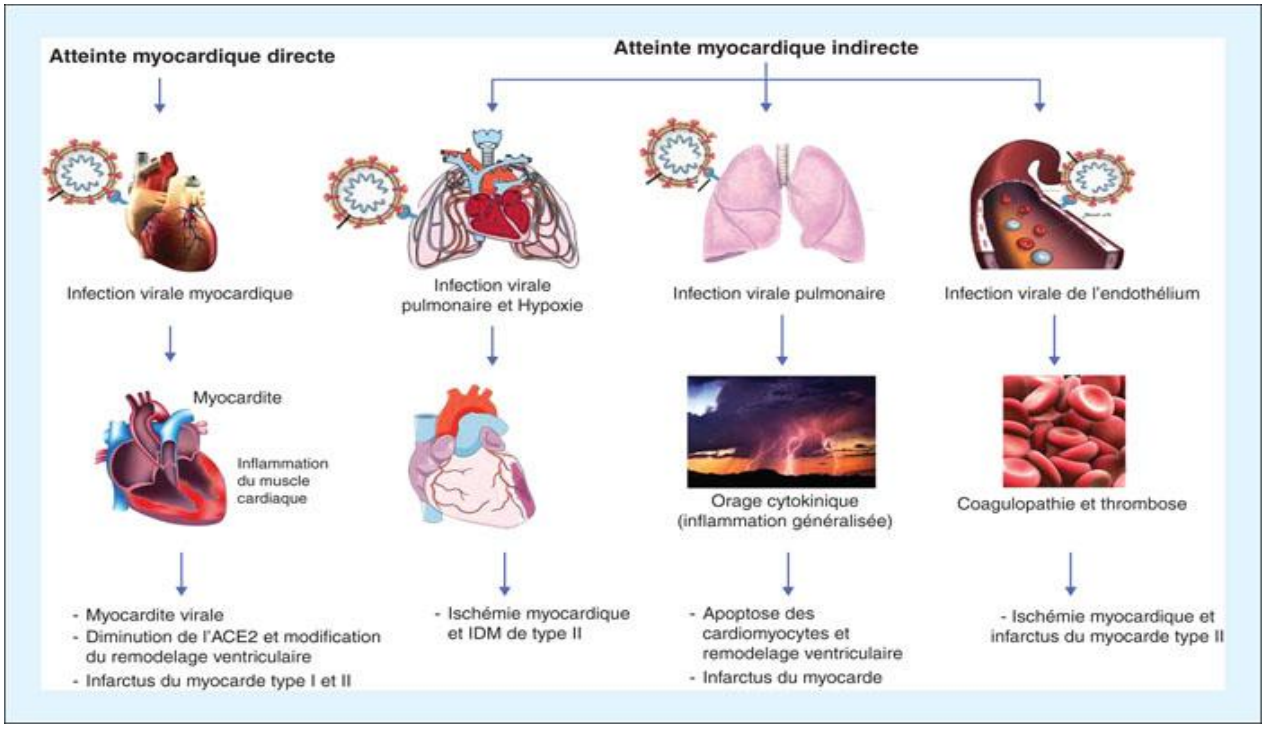


Fig.18 : Liens potentiels entre l'infection par le SARS-CoV-2 et les atteintes cardiaques (**Said Kamel et al 2021).**

9. Manifestations rénale :

Une atteinte rénale directe du virus a dès lors été fortement suspectée de par la forte concentration de récepteur ACE2 au niveau rénale notamment au niveau du tubule proximal et des podocytes. Une étude immuno-histochimique de rapports d'autopsie de 26 patients chinois atteints du SARS-CoV-2 a confirmé la présence du virus au niveau du tube contourné proximal avec perte de la bordure en brosse, voire nécrose des cellules. En revanche, dans cette étude, il n'a pas été retrouvé de vascularité, ni d'atteinte interstitielle (**Lucie Darriverre et al 2020)**.

Les tubulopathies proximales se traduisent par une polyurie, une excrétion augmentée de sodium, potassium, chlore, bicarbonates, glucose et protéines de bas poids moléculaires, pouvant entraîner déshydratation, hyponatrémie, hypokaliémie, hypophosphatémie et acidose hyperchlorémique, ainsi qu'une insuffisance rénale (**Lucie Darriverre et al 2020)**.

9. Effets cytopathogènes et dysrégulation de la réponse immunitaire :

Le mécanisme pathogénique exact du SARS-CoV-2 n'est pas encore bien élucidé. En général lorsqu'un virus pénètre dans l'organisme, le système immunitaire met en place l'immunité innée non spécifique capable de détruire les agents infectieux. Ensuite c'est l'immunité spécifique adaptative qui intervient via les lymphocytes T et B (**Mustapha Sodqi Latifa Marih, 2020).**

Dans environ 80 % des cas le système immunitaire parvient à juguler l'infection. Par contre, dans 15 à 20 % des cas une deuxième phase peut débuter environ 10 jours après le début des symptômes. Elle est caractérisée par une forte réaction inflammatoire appelée orage cytokinique responsable de complications sévères. Des études réalisées chez les patients ayant une forme sévère de la COVID-19, ont montré une baisse drastique des lymphocytes TCD4, TCD8, Cellules B et les NK ainsi qu'une diminution du pourcentage des monocytes, éosinophiles et basophiles (**Mustapha Sodqi Latifa Marih, 2020).**

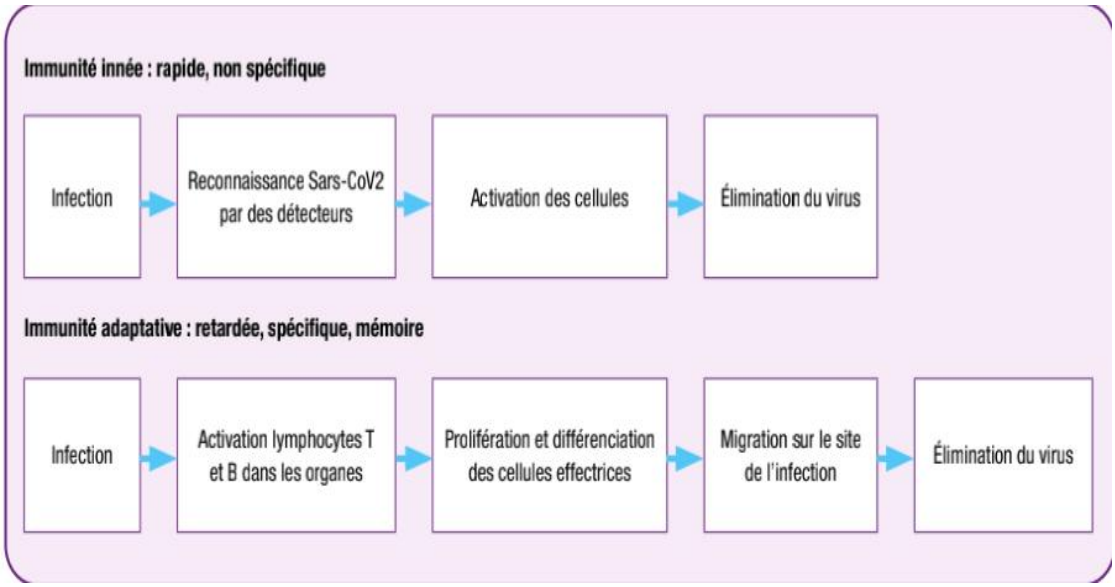


Fig.19 : Réponse immunitaire antivirale **(Chantal bertholom, 2020).**

1. **Réponse immunitaire innée :**

L'infection des cellules épithéliales et immunitaires du tractus respiratoire génère plusieurs signaux de danger, reconnus par différents récepteurs (Pattern Recognition Receptors, ou **PRRs**) liant l'ARN viral. Ces récepteurs vont ensuite activer des facteurs de transcription (IRF-3, IRF-7, AP-1, NF-kb). L'activation de ces facteurs entraine une sécrétion cytokinique initiale par les cellules infectées (Interférons, TNF-α, IL-1, IL-6, chémokines). La voie des interférons de type I est centrale dans la réponse antivirale innée permettant l'inhibition de la réplication virale et la protection des cellules non infectées (**Mustapha Sodqi Latifa Marih, 2020).**

Dans un premier groupe de patients il a été noté une sécrétion d'INF-1 élevée, participant à entretenir l'inflammation et augmentant l'expression d'ACE2 sans réussir à contrôler l'infection mais s'associant à une diminution partielle de la réplication virale. Dans le second groupe de patients la réponse IFN-1 est faible favorisant la réplication virale (**Mustapha Sodqi Latifa Marih, 2020)**.

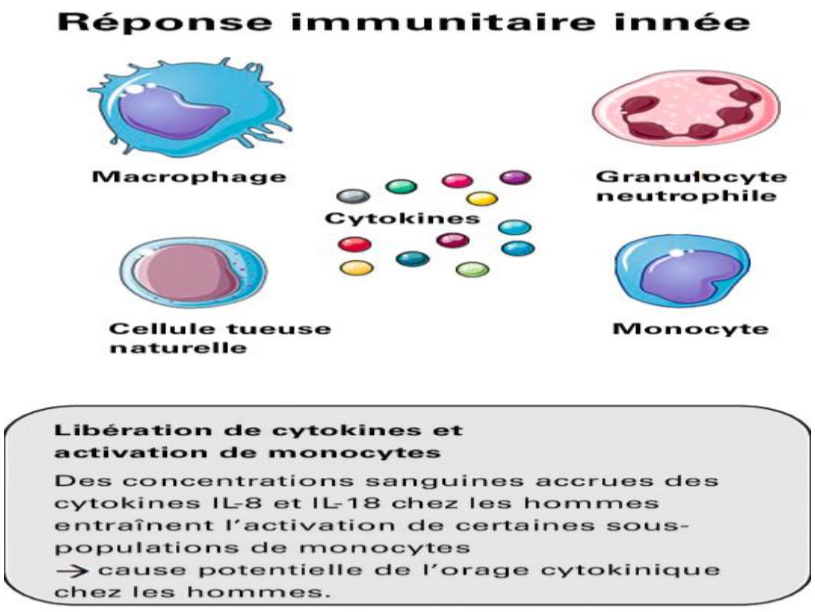


Fig.20 : Réponse immunitaire innée **(Steck Nicole et al 2021).**

2. Réponse immunitaire adaptative :

La réponse adaptative démarre une semaine après l'infection, grâce à l'activation des lymphocytes T spécifiques CD4 et CD8 par les cellules présentatrices de l'antigène représentées essentiellement par les cellules dendritiques et via le complexe majeur d'histocompatibilité. Cette réponse spécifique est toujours mixte et associe des effecteurs cellulaires notamment la différenciation de cellules TCD4 effecteurs, TCD8 cytotoxiques et la production d'anticorps spécifiques (**Mustapha Sodqi Latifa Marih, 2020)**.

En cas de réponse immunitaire amplifiée, il se produit une réaction inflammatoire excessive qui est due à une hypersécrétion cytokinique. Des taux élevés de cytokines circulants ont été rapportés chez les patients atteints de Covid-19 sévère (IL2, IL6, IL7, IL10, GSCF, IP10, MCP1, MIP1A, et TNF- α). De même, un taux élevé de La C-réactive protéine (CRP) et des D-dimères ont été trouvés. Ces cytokines pro-inflammatoires peuvent conduire à un état de choc cytokinique avec une atteinte multi-viscérale. Cette hypersécrétion des cytokines pourrait s'expliquer par l'activation des gènes de la voie de NF-kB et par l'hémo-phagocytose lympho-histiocytaire (**Mustapha Sodqi Latifa Marih, 2020)**.

Le taux plasmatique d'IL-6, considéré comme une cytokine importante contribuant au syndrome d'activation macrophagique, augmente de façon plus significative chez les patients sévères de Covid-19. Ce qui souligne l'intérêt de l'utilisation du Tocilizumab (inhibiteur du récepteur de l'IL-6) comme traitement des formes graves et critiques de la Covid-19 (**Mustapha Sodqi Latifa Marih, 2020)**.

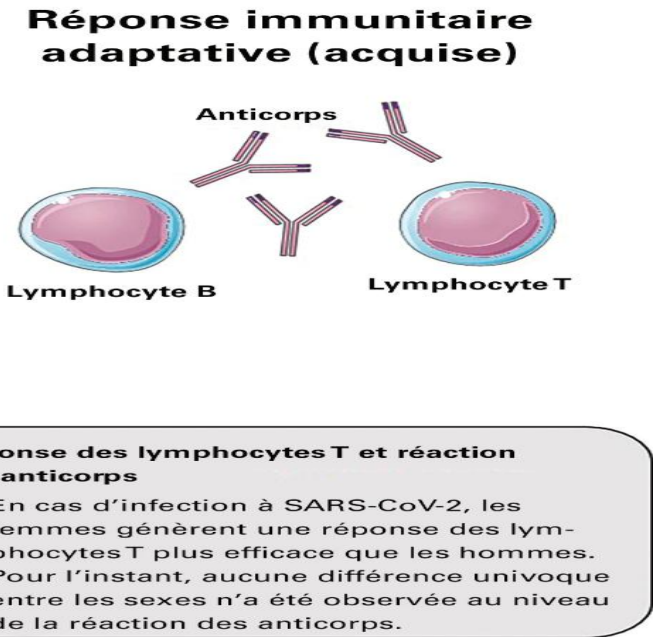


Fig.21 : Réponse immunitaire adaptative **(Steck Nicole et al 2021).**

3. Réponse immunitaire humorale :

Plusieurs protéines virales du SARS-CoV-2 peuvent induire une réponse humorale. Dans la phase précoce de la maladie, les anticorps **IgM** commencent à apparaître, de manière inconstante, dans les 5 à 7 premiers jours suivant l'apparition des symptômes avec un temps moyen de séroconversion de 10 à 11 jours. Ils sont habituellement bien détectables après 15 jours, avec un taux de séroconversion proche de 100 %, mais ils diminuent ensuite assez rapidement pour disparaître après 6 à 7 semaines (**Mustapha Sodqi Latifa Marih, 2020)**.

Les **IgG** sont généralement détectables 15 jours après le début de l'infection, et leur taux s'accroît progressivement jusqu'à la 5ème ou 6ème semaine après le début des symptômes.

Le pouvoir neutralisant de ces anticorps induits a été démontré mais des questions restent posées quant à leur durée de protection. e plus, un traitement à base de sérum de patients guéris de l'infection a été associé à une récupération clinique des patients avec forme sévère. Il a aussi été décrit la production des anticorps dits facilitant permettant l'entrée du virus dans les cellules et aggravent la maladie. D'autre part, une réponse lymphocytaire B mémoire spécifique semble pouvoir être induite par l'infection, cette question cruciale est au cœur des

travaux de recherche (**Mustapha Sodqi Latifa Marih, 2020**).

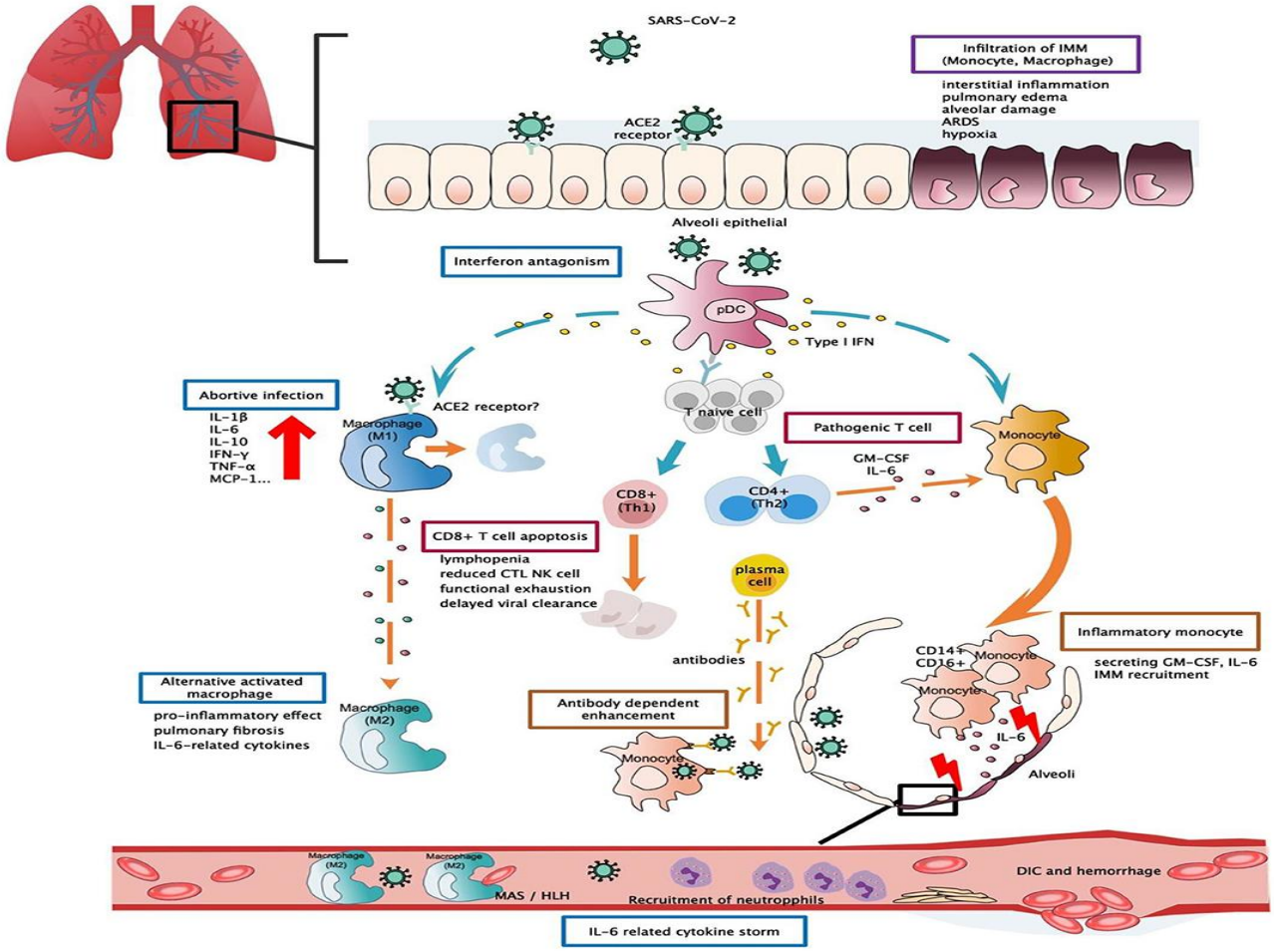


Fig.22 : Immunopathogenèse potentielle dans l'infection par le SRAS-CoV-2 **(Yun-yu Zhang et al 2020).**

10. Facteurs de risque :

Les facteurs de risque de Covid-19 sévère sont actuellement: un âge supérieur à 60 ans (le risque augmente de façon proportionnelle avec l'âge), les maladies chroniques sous-jacentes, telles que le diabète, l'hypertension artérielle, les cardiopathies, la maladie pulmonaire chronique, les maladies vasculaires cérébrales, les troubles neurocognitifs majeurs, la maladie rénale chronique (et particulièrement le patient dialysé), l'immuno - suppression, l'obésité et le cancer. Le tabagisme est également reconnu comme un facteur de risque de développer une Covid-19 sévère **(C. Waechter 2020).**

Une étude récemment publiée a également montré que la sédentarité est associée avec un risque plus élevé de développer une Covid-19 sévère. Les patients inactifs qui contractent une Covid-19 auraient statistiquement plus de risque d'être hospitalisés et de décéder que les

patients qui pratiquent régulièrement une activité physique (selon les recommandations des organismes de santé publiques en vigueur) **(C. Waechter 2020).**



Fig.23 : Les facteurs de risque de Covid-19 **(Steck Nicole et al 2021).**

V. Diagnostic biologique de Covid-19 :

V.1. Elément d'orientation :

- A cause de la diversité des tableaux cliniques, certains examens biologiques sont très évocateurs du COVID-19 (**Layes Asma, Ghenbazi Khadidja 2020) :**

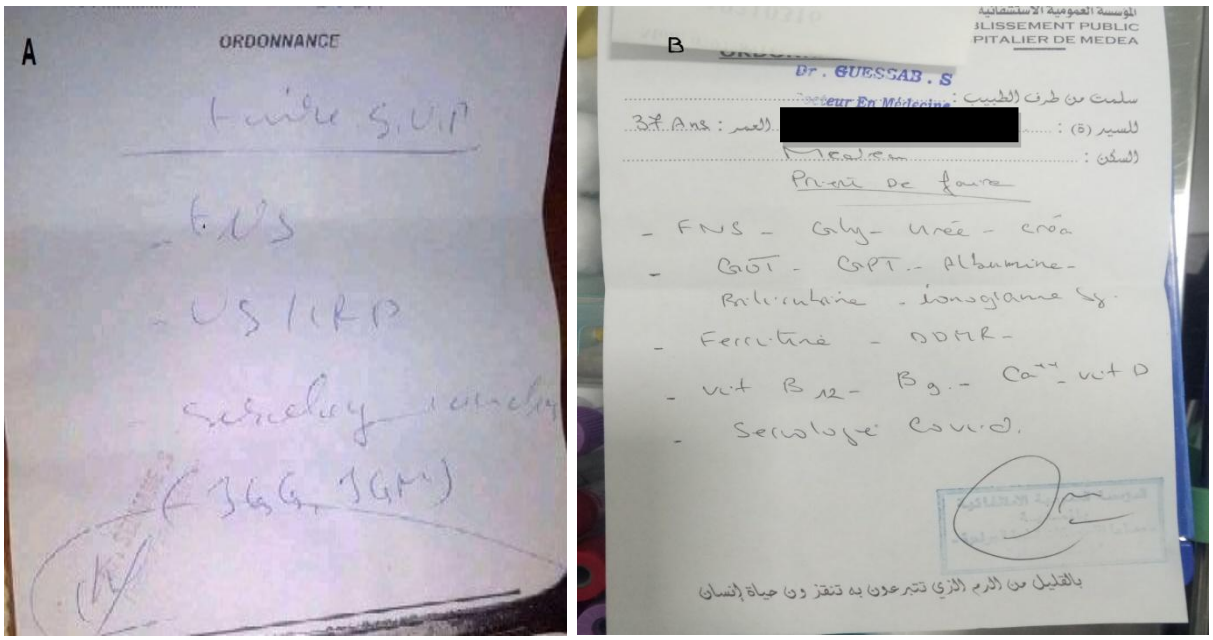


Fig.24 : Examens biologiques à faire des patients atteints de SARS-CoV-2(Photos personnelle.2022)

- **Bilan hématologique** (**Layes Asma, Ghenbazi Khadidja 2020):**

➢ A la numération formule sanguine on retrouve une élévation des polynucléaires neutrophiles et une lymphopénie, étendue aux lymphocytes CD4 et CD8. L'anémie et la thrombopénie semblent rares.

➢ Au bilan de la coagulation on retrouve une diminution du TP (jusqu'à 94 % des patients) et une augmentation des D-dimères (23,3–46,4 %), stigmates d'une coagulopathie associés aux formes graves et prédictives de la mortalité.

- **Bilan biochimique révèle une** (**Layes Asma, Ghenbazi Khadidja 2020) :**

➢ Elévation de la CRP (60,7–85,6 %), jusqu'à 150 mg/L, hypoalbuminémie (médianes 32– 32,3 g/L), hyperferritinémie (78,5–80 %).

➢ Elévation des ALAT/ASAT dans environ (25 %) des cas (21,7–31 %) et hyperbilirubinémie (5,1–10,5 %). Elévation des LDH pour environ 40 % des patients.

➢ Elévation de la troponine chez (17 %) des patients avec (23 %) d'insuffisance cardiaque aiguë.

➢ Alcalose respiratoire chez (28 %) des patients, probablement secondaire à la polypnée.

➢ L'insuffisance rénale aiguë apparaît peu fréquente (jusqu'à 4,5 %) alors que l'élévation de l'urée pourrait être associée à un pronostic péjoratif.

V.2. Elément virologique de confirmation :

➢ **Reverse Transcription- Polymérase Chain Réaction ou RT-PCR :** Le diagnostic de certitude par RT-PCR en temps réel, devenue la technique la plus utilisée pour la détection des acides nucléiques ADN et ARN. La RT-PCR est hautement spécifique avec une sensibilité variante entre 95% et 97%, qui peut être négatif dans (30%) des cas (**Layes Asma, Ghenbazi Khadidja 2020).**

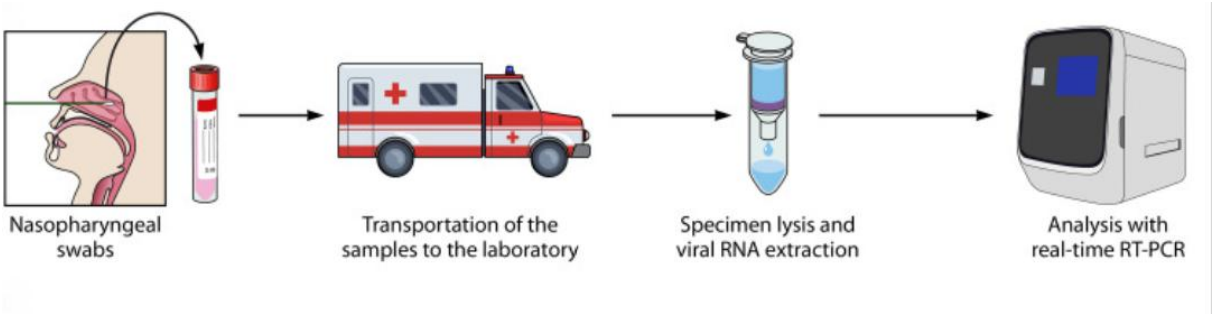


Fig.25 : étape typiques requises pour la détection du SRAS-CoV-2 avec RT-PCR en temps réel **(Seyed Hamid et al 2021).**

- **Recherche d'antigènes viraux et des anticorps:** Des tests immunologiques permettant la détection d'antigènes viraux spécifiques sur le même prélèvement que celui destiné à la RT-PCR (écouvillonnage nasopharyngé), signent la présence d'une infection en cours lorsqu'ils sont positifs. Les résultats sont obtenus rapidement, en 15 mn environ. Ces tests sont cependant moins sensibles que la PCR bien que leur spécificité puisse atteindre les 100 %. Enfin, ces tests sont moins coûteux que la PCR (**Layes Asma, Ghenbazi Khadidja 2020)**.



Fig.26: A- Test antigénique**, B-** test rapide IgG/IgM**.**

- **Sérologie :** Ce test sanguin se base sur la mise en évidence des anticorps IgM et IgG. Cette technique est surtout indiquée pour un diagnostic rétrospectif d'une infection COVID-19 (**Layes Asma, Ghenbazi Khadidja 2020).**

Le test sérologique Covid-19 consiste en une prise de sang et recherche la présence d'anticorps dirigés contre le virus. Ces anticorps apparaissent dans les jours ou les semaines qui suivent une infection à SARS-CoV-2 (**Clini Sciences 2021).**

Il existe deux catégories d'anticorps : les IgM d'apparition précoce, et les IgG d'apparition un peu plus tardif (**Clini Sciences 2021).**

Après une infection Covid-19, lorsque la personne est guérie, la recherche du virus par PCR est négative. Le seul test qui reste positif est la sérologie, c'est une sorte de « cicatrice » de

l'infection à SARS-CoV-2. Il est préférable de réaliser ce test environ 14 jours après le début des symptômes.

Après la vaccination, le test sérologique Covid-19 permet de vérifier la présence d'anticorps protecteurs et d'en mesurer la concentration (**Clini Sciences 2021).**

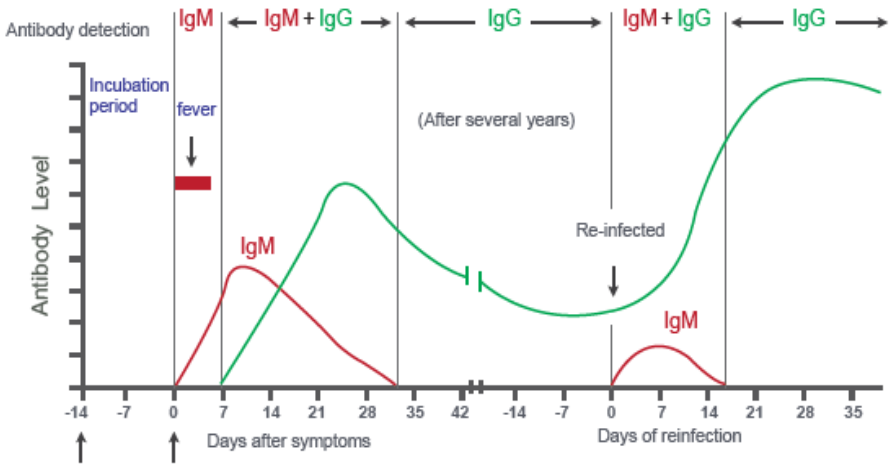


Fig.27 : Le niveau d'anticorps et sa détection au cours de l'infection viral au covid-19 (**Clini Sciences 2021).**

V.3. Diagnostic radiologique:

- **Radiographie de thorax:** La radiographie du thorax est moins sensible, elle n'a d'indication que pour la recherche de diagnostics différentiels (suspicion de pneumothorax, de pleurésie) (**Layes Asma, Ghenbazi Khadidja 2020).**
- **TDM thoracique :** La TDM à une place prépondérante dans le diagnostic initial et l'évaluation de l'extension des atteintes respiratoires. Etant donné des caractères non spécifiques des signes radiologiques: les patients présentaient des images en verre dépoli, prédominant en périphérie dans les lobes inférieurs dans (56,4 %) des cas, des condensations alvéolaires unilatérales dans (41,9 %) des cas et bilatérales dans (51,8 %) des cas, avec anomalies interstitielles dans (14,7 %) (**Layes Asma, Ghenbazi Khadidja 2020)**

La TDM thoracique détermine le pourcentage d'atteinte du parenchyme pulmonaire: < 10 %, 10-25 %, 25-50 %, 50-75 % et >75 % (**Layes Asma, Ghenbazi Khadidja 2020).**

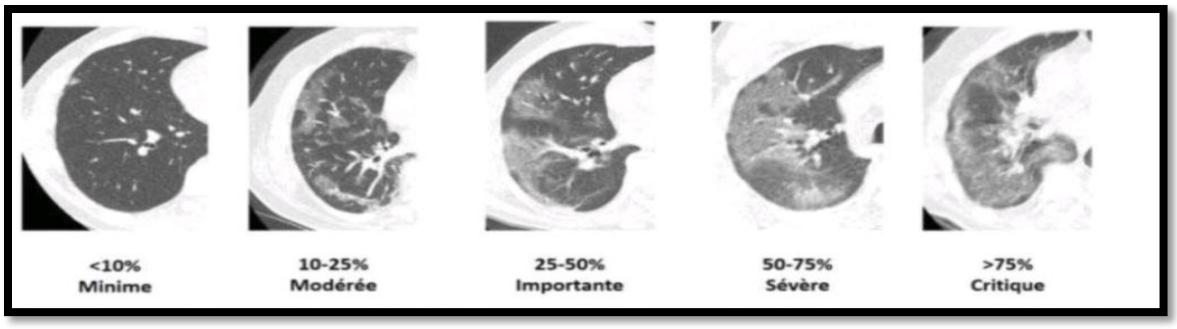


Fig.28 : TDM thoracique détermine le pourcentage d'atteinte du parenchyme pulmonaire (**Layes Asma, Ghenbazi Khadidja 2020).**

VI. Thérapeutique : La prise en charge des patients ayant des comorbidités ou des formes graves de COVID-19 doit être administrée dans un milieu hospitalier. Cependant les formes bénignes sont traités en ambulatoire sous la surveillance du personnel de santé. l'indication et la contre-indication du traitement doit être adaptée au tableau clinique, les antécédents et le terrain (grossesse, enfant...) (**Layes Asma, Ghenbazi Khadidja 2020).**

❖ **Objectifs :**

- Soulager les symptômes des patients.
- Diminuer les complications et les formes graves.
- Diminuer la transmission du virus

❖ **Indications d'hospitalisation :**

- Signes de gravité cliniques et/ou biologiques liés à la COVID-19.
- Oxymétrie de pouls (SpO2) < 92 % en air ambiant.
- Comorbidités décompensée.

❖ **Recommandations thérapeutiques de l'OMS :**

- ✓ Chloroquine et Hydroxychloroquine (+/- Azithromycine).
- ✓ Antiviraux: Lopinavir/Ritonavir, Remdésivir, Umifénovir, Avipiravir.
- ✓ Immun-modulateurs : Tocilizumab, Interféron-1a.
- ✓ Sérothérapie.
- ✓ Corticothérapie
- ✓ Vitamines et micronutriments.
- ✓ Pas d'antibiotique à large spectre sauf surinfection bactérienne.
- ✓ Antibiothérapie systématique dans le cas de SDRA ou s'il existe des foyers de condensation alvéolaire.

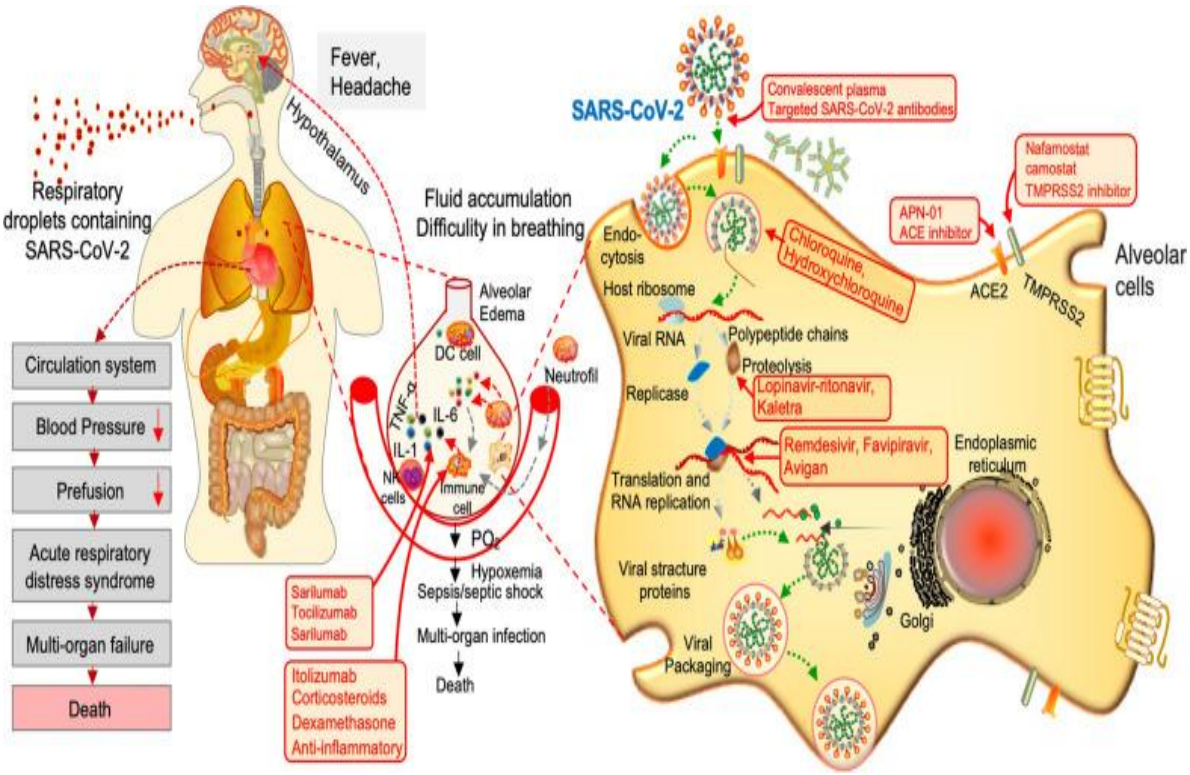


Fig.29: Un modèle d'infection et de réplication du SRAS-CoV-2 et les stratégies de traitement actuelles **(Manoj Kumar, Souhaila Al Khodor, 2020).**

- **Oxygénothérapie :**

Représente la première ligne de traitement pour le patient Covid 19 avec hypoxémie. L'objectif thérapeutique de l'oxygénothérapie est de maintenir saturation en oxygène (SpO_2) entre 93% et 96% en patients sans pathologie respiratoire sous-jacente et entre 88% et 92% en cas d'insuffisance respiratoire chronique. Les verres à oxygène conviennent pour débits modestes de 0,5 à 5 l / min. le masque à oxygène pour débits entre 6 à 8 l / min. Dans ce cas, le débit d'oxygène n'a pas d'importance mais la réserve doit être plein pour permettre au patient de dessiner la plupart des l'air inspiré dans la réserve d'oxygène pur **(Aber ghalia, Atti nesrine 2021)**.

- **Chloroquine (CQ) et hydroxychloroquine (HCQ) :**

La chloroquine, un antipaludique utilisé dans le traitement et la prophylaxie du paludisme, est efficace inhibent le cycle de réplication de plusieurs virus à ADN ou à ARN, y compris la plupart des coronavirus humains .La chloroquine fonctionne en augmentant le pH nécessaire à la fusion cellule-virus ainsi qu'à la glycosylation du récepteur cellules du SRAS-CoV).

L'hydroxychloroquine est mieux tolérée, les patients ont moins d'effets secondaires qu'avec chloroquine. De plus, elle semble avoir moins d'interactions avec les autres médicaments, il est peu coûteux et plus facilement disponible **(Aber ghalia, Atti nesrine 2021)**.

- **Les vitamines :**

La vitamine C : Il est bien établi que de faibles taux de vitamine C augmentent la sensibilité aux virus. Il convient de noter que seulement 200 mg de vitamine C par jour ont réduit de 80% le nombre de décès chez les patients gravement malades et hospitalisés pour des maladies respiratoires. Une pandémie de coronavirus peut être arrêtée grâce à l'utilisation immédiate et généralisée de doses élevées de vitamine C **(Aber ghalia, Atti nesrine 2021)**.

La vitamine D : Divers chercheurs ont ainsi émis l'hypothèse que la vitamine D pourrait être utilisée dans la prévention ou le traitement du COVID-19, et pourrait moduler favorablement les réponses de l'hôte au SRAS-CoV-2 à la fois dans les phases précoce et hyper virémique.

Un effet inhibiteur de la 1,25-dihydroxyvitamine D (calcitriol) sur des cellules épithéliales nasales humaines infectées par le SRAS-CoV-2 a ainsi été rapporté suite à l'analyse de 4 banques de composés pour leur activité antivirale **(Aber ghalia, Atti nesrine 2021)**.

- **Plasma de convalescence**:

Basé sur le prélèvement du plasma d'un personne guérie de la pandémie, parce qu'il contient les anticorps, et l'utilisé pour traiter les patients malades (**Brinis houda et Abderrezak asma 2021).**

VII. Vaccination :

Selon l'institut national de santé publique du Québec (INSPQ) (2020), les vaccins sont classés en plusieurs catégories selon leur mode de fabrication, mais ils sont pour un but commun, générer les anticorps qui ciblent l'attachement de virus aux cellules hôtes, stimulent l'immunité par l'activation des cellules de mémoire immunitaire et détruire les cellules infectées par le virus. Ces vaccins sont à base de virus inactivé ou à virus vivant atténué, acide nucléique (ARN), vecteur ou sous-unité protéique ou de particules de type virus (VLP) (**Brinis houda et Abderrezak asma 2021).**

Selon INSPQ, les vaccins prometteurs dans le monde sont:

- **Pfizer&BioNtech(BNT162b2):** préparée à partir d'un ARN messager codant la protéine spéculaire du SRAS-CoV-2 et encapsulé dans une nanoparticule lipidique, développée dans Etats-Unis, Argentine, Brésil et Turquie, sa code NCT04368728 et caractérisée par: l'induction d'anticorps neutralisants, et une réponse cellulaire avec

CD4 et CD8, a des effets secondaires locaux et systémiques chez environ 50 % des vaccinés et doit conserver à -70 °C.

- **Moderna(mRNA-1273):** préparée à partir d'un ARN messager codant la protéine spiculaire du SRAS-CoV-2 dans sa forme pré fusionnelle et encapsulé dans une nanoparticule lipidique, développée dans les États-Unis, sa code NCT04470427 et caractérisée par l'induction d'anticorps neutralisants protecteurs au niveau du poumon et du pharynx et d'une réponse cellulaire de type Th1 avec des CD4, mais sans CD8, ces effets secondaires sont généraux et locaux chez la moitié des participants et doit conserver à -20 °C.
- **AstraZeneca(ChAdOx1-S /AZD1222):** préparée à partir d'un vecteur viral sans multiplication basé sur un adénovirus de chimpanzé de type Ad5, développée dans le Royaume Unis, États-Unis, Brésil et Russie avec les codes SRCTN89951424, NCT04516746, NCT04540393, NCT04400838, NCT04536051 et caractérisée par l'induction d'une réponse humorale et cellulaire préférentielle de type Th1 chez l'animal, protection contre la pneumonie, mais non contre la multiplication du virus dans le pharynx chez le macaque, induction d'anticorps neutralisants chez l'humain, réponse améliorée après une deuxième dose, peu de détails sur la nature de la réponse cellulaire chez l'humain , réponses humorales et cellulaires affectées par la présence d'anticorps dirigés contre le vecteur, parmi ces effets secondaires fréquents : douleurs locales et fièvre chez environ 50 % des vaccinés.
- **Novavax (NVX-CoV2373 ARS-CoV-2):** préparée a partir d'un nanoparticule composée de la glycoprotéine spiculaire (S) produite par recombinaison avec une saponine végétale (Matrix-M1) comme adjuvant, elle est développée dans le Royaume-Unis sous le code 2020004123-16 et caractérisée par l'induction d'anticorps sériques neutralisants protecteurs, réponse cellulaire impliquant les CD4 et CD8 et cause des effets secondaires mineurs et elle est stable sur le terrain probable.
- **SinovacBiotech(PiCoVacc):** vaccin inactivé adsorbé, développée dans le Brésil et Indonésie, le code NCT04456595669/UN6.KEP/EC/2020, caractérisé par l'induction d'anticorps neutralisants et protecteurs chez le macaque.
- **Gamaleya (Spoutnik V/Gam-COVIDVac):** préparée par un vecteur viral sans multiplication basé sur un adénovirus humain de type Ad5 (une des 2 doses) ou Ad 26 (l'autre dose), développée dans Russie et Biélorussie, le code NCT04530396 NCT04564716, caractérisé par: l'utilisation de 2 adénovirus distincts pour la première et seconde dose pour minimiser les interférences liées aux anticorps dirigés contre le

vecteur, dans deux essais de phase 1, induction d'anticorps neutralisants et d'une réponse cellulaire avec CD4 et CD8, réponse immunologique plus élevée avec le vaccin congelé que lyophilisé et effets secondaires fréquents, incluant douleurs au site d'injection et fièvre chez la moitié des vaccinées.

- **CanSinoBiologics (Ad5-nCoV):** préparée par un vecteur viral sans multiplication basé sur un adénovirus humain de type Ad5, elle est développée dans Pakistan et Russie, ces codes NCT04526990, NCT04540419 et caractérisée par l'induction d'anticorps protecteurs chez le macaque, induction d'une réponse humorale et cellulaire chez l'humain avec production d'anticorps neutralisants, réponse immunologique amoindrie chez les personnes âgées avec des effets secondaires locaux et systémiques fréquents.
- **Sinopharm**: vaccin inactivé cultivé sur cellule véro avec adjuvant aluminium, développée dans l'Argentine et Émirats arabes unis, sous le code ChiCTR2000034780 NCT04560881, sa technologie largement éprouvée pour des vaccins et les informations disponible sont limités quant aux résultats des études concernant ce vaccin.

VIII. Les mesures sanitaires :

Pour réduire la propagation de SARS-Cov2 et pour la protection de la santé de population, il est important que les citoyens prennent conscience et fassent d'empêcher ou ralentir la transmission de cette maladie, selon l'OMS (2021), par:

- ✓ Le confinement « quarantaine »: est une stratégie de réduction des risques sanitaires qui oblige, sous peine de sanctions économiques ou pénales, une population à rester dans son logement ou dans un lieu spécifique
- ✓ Le port de masque de protection: les masques respiratoires sont essentiels pour protéger les soignants confrontés à des cas ou des patients suspects et potentiels de COVID-19. Les masques respiratoires qui doivent être utilisés tels que FFP2, FFP3, N95 ou N99.
- ✓ La bonne hygiène: il faut laver les mains régulièrement et soigneusement avec une solution hydroalcoolique ou à l'eau et au savon, évitez de vous toucher les yeux, le nez et la bouche avec des mains sales. En cas de toux ou d'éternuement, couvrez-vous la bouche et le nez avec le pli du coude ou avec un mouchoir. Nettoyer et désinfecter les surfaces fréquemment, en particulier celles qui sont régulièrement touchées, comme les poignées de porte, les robinets et les écrans de téléphone.

- ✓ En cas de fièvre, de toux et de difficulté à respirer, demander immédiatement l'avis d'un médecin.

Chapitre II : Coronavirus animale

I. Historique :

La bronchite infectieuse BI est une maladie infectieuse, très contagieuse, causée par un Coronavirus, Sa première description remonte 1930 aux Etats-Unis **(Ducatez MF, et al 2007) (World Organisation for Animal Health 2014).** Initialement, cette maladie était décrite comme une atteinte respiratoire des jeunes poulets, d'où son nom. Ce n'est que plus tard qu'elle fut décrite sur des animaux âgés, notamment des poules pondeuses **(Cavanagh David, 2007).** Deux ans plus tard, des scientifiques montrent que le pathogène responsable de cette nouvelle maladie est un agent ultra filtrable (virus) qui remplit le postulat de Koch. Ils le nomment alors virus de la bronchite infectieuse **(IBV)[108] [Fabricant, 1998] (Schalk, Hawn, 1931).**

Arthur (Schalk et Hawn) rapportent en **1931** dans le *Journal of the American Veterinary Medical Association (JAVMA)* avoir identifié une nouvelle maladie respiratoire chez des poussins âgés de deux jours à trois semaines. Le titre de leur article est : *An apparently new respiratory disease in baby chicks*. Chez les volailles, la bronchite infectieuse se caractérise par une détresse respiratoire aiguë, des râles, une toux, une chute de pontes très importante, une détérioration de la qualité des œufs, ainsi que par une mortalité élevée chez les jeunes poussins (**Djellabi Imene, aribi Fahima 2021).**

Les premières cultures sur œufs embryonnés ont été réussies en **1937 (Beaudette et Hudson**). L'absence de protection croisée entre les souches pathogènes Massachusetts (découverte en 1941) et Connecticut (découverte en 1951) a été montrée en 1956 par Jungherr et ses collègues ; c'est la découverte de l'existence de plusieurs sérotypes du virus de la bronchite infectieuse (**MD belkbir Amina; ralemi Zakaria, 2018).**

D'autres manifestations cliniques de la bronchite infectieuse furent décrites ultérieurement, telles que les chutes de pontes (années 40) ou des lésions rénales (années 60).En 1933 Bushnell et brandly, et la technique de filtration sont arrivés à démontrer que la cause de Cette pathologie est un virus, cependant cette découverte était insuffisante par ce que pendant cette période la bronchite infectieuse a été concéder comme une forme atténuée de la laryngotrachiete **(Robineau et Moalic, 2009).**

II. Définition :

La bronchite infectieuse est une maladie virale affectant la poule, Elle est caractérisée par des signes généraux de fièvre, d'apathie et d'anorexie associés aux signes respiratoires (**Venne etSilim, 1992).**

Le virus de la bronchite infectieuse aviaire (**IBV)** est un gamma coronavirus de la famille de *coronaviridae* qui provoque une maladie hautement contagieuse des voies respiratoires supérieures des poulets domestiques (poules pondeuses et les poussins) **(Sharmi W et al 2011).**Il se répliquer également sur de nombreuse surface épithéliales non respiratoires où il provoquer une pathologie (**Boltz D.A et al 2004).**

C'est une maladie qui a une importance économique majeure car elle peut provoquer des retards de croissance, une baisse de la production et de la qualité des œufs et une augmentation de la mortalité (**D. Cavanagh 2007) (Cavanagh et Naqi 2003)**; du fait d'une grande variabilité des lésions observées, notamment l'atteinte de l'appareil génital aussi d'autres appareil peuvent être affectés (reins…)**.**

La transmission de virus **BI** peut aussi affecter les Cailles, les Faisans de Colchide, les dindons domestiques (**TCV)** et d'autres oiseaux Gallinacés **(Brugére-Picoux Jeanne et al 2015).**

L'IBV reste l'une des maladies les plus préjudiciables à l'élevage avicole, puisqu'elle est classée deuxième par la banque mondiale juste après l'influenza aviaire hautement pathogène **(Banque mondiale, 2011)**

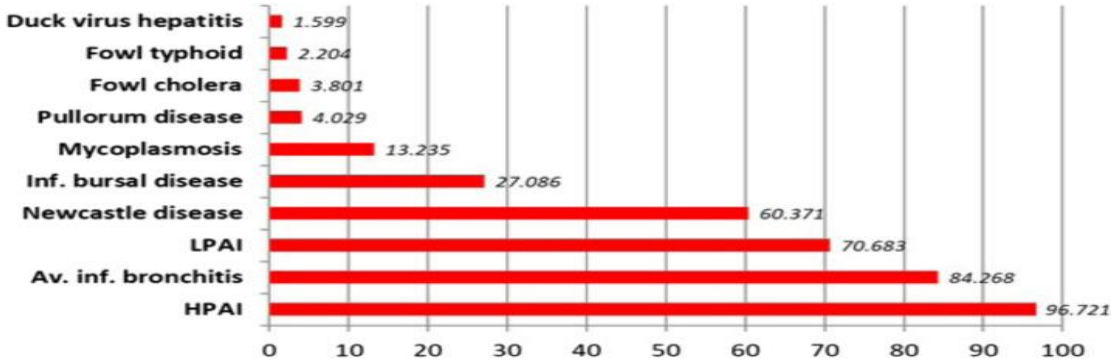


Figure 30 : Atlas mondial des maladies de l'élevage _ une analyse quantitative des donnée mondiales sur la santé animale **(2006_2009).**

III. Epidémiologie de la bronchite infectieuse dans le monde et en Afrique :

La bronchite infectieuse est lune des maladies virales les plus répandues dans l'industrie Avicole mondiale. L'infection naturelle de cette maladie est décrite chez les poulets et les faisans Qui sont les seuls hôtes du virus **(Cavanagh, 1997)**. Dans un élevage, la maladie évolue sous une forme clinique aiguë en 48 heures chez les sujets de moins de six semaines. La morbidité est proche de 100%. La mortalité est souvent faible (sauf pour la souche à tropisme rénal). L'incubation est courte (18-36h) **(BD Imene,M Yamna 2016/2017).**

Elle cause des pertes économiques très importantes dans le monde entier**.** La souche la plus représentative au niveau mondial est la première souche d**'IBV** détectée aux Etats-Unis en 1930 : la souche Massachussetts (Mass). En effet, elle est présente sur les Continents américain, européen, asiatique et africain (**M. W. Jackwood 2012)**.

D'autres souches posent des problèmes de santés animales telles que les souches Connecticut (Conn) 4/91, 793/B. Dernièrement, un variant appelé Qx, a été détecté en Chine où il a depuis, largement diffusé dans le monde **(M. W. Jackwood).**

Plusieurs variants d'IBV ont été isolés dans de nombreux pays européens, notamment en Angleterre, en France, en Belgique, en Italie et en Espagne. Beaucoup de ces variants, voire la majorité, ont été détectés durant une brève période **(M. W. Jackwood).**

En Afrique, Les premières identifications de l'IBV remontent aux années 1950, en Egypte où plusieurs variants liés au type Mass ou d'autres variants européens, ont été dentifiés. En 1985, cinq isolats liés au sérotype Mass ont été détectés au Maroc ainsi qu'un variant entérotrope appelé IB « G » proche du sérotype 4/91. Entre 1996 et 2000, d'autres études au Maroc ont été réalisées. Elles ont permis de mettre en exergue un nouveau variant nommé 12/97**(M. W. Jackwood).**

Des recherches ont été menées en Tunisie entres 2009 et 2012 pour étudier la pathogénicité des variants tunisiens TN20/00 et TN335/01 **(M. W. Jackwood).**

En Algérie 3 foyers de bronchite infectieuse aviaire chez les oiseaux sont détectés à Bouira, dans les régions Est et Ouest de wilaya (**F.Haddouche, 2016).**

IV. Agent pathogène :

1. Classification :

Les coronavirus tous appartiennent à un même genre, *Coronavirus*, au sein de la famille des *Coronaviridae* **(Cavanagh et al, 1994, 1995)** qui appartiennent à l'ordre des *Nidovirales* (**Enjuanes et al ; 2000).**

Initialement, l'utilisation d'analyse sérologique pour différencier les espèces de coronavirus et montrés qu'elles pouvaient être divisées en quatre groupes antigéniques **(Holmes, 1990).**

Les divisions d'espèces et de groupes ont ensuite été affinées par analyse d'anticorps monoclonaux et séquençage de nucléotides, ce qui a révélé la parenté étroite entre deux espèces (TCV et BCV), aboutissant à la classification actuelle de trois groupes antigéniques.

Le seule membre du groupe 3, IBV, diffère de tous les autres coronavirus, et présente également des variations importantes au sein de l'espèce (**Michael M.C.L, D Cavanaght 1997**).

2. Structure :

L'IBV est un virus enveloppé à ARN monocaténaire, de polarité positive sa surface comporte nombreux spicules (glycoprotéines S) de taille approchant les 20 nm. Cette structure en couronne et dont leur nom du genre *Coronavirus.* Les virions se forment par bourgeonnement interne à la cellule à partir de membranes cellulaires. L'enveloppe est formée des protéines S (spicule), M et M' (membranaires) et E (enveloppe). La protéine HE montre une séquence identique à celle de La protéine d'Hémagglutinine-Estérase du virus C de la grippe (**Gonzalez et al., 2002).**

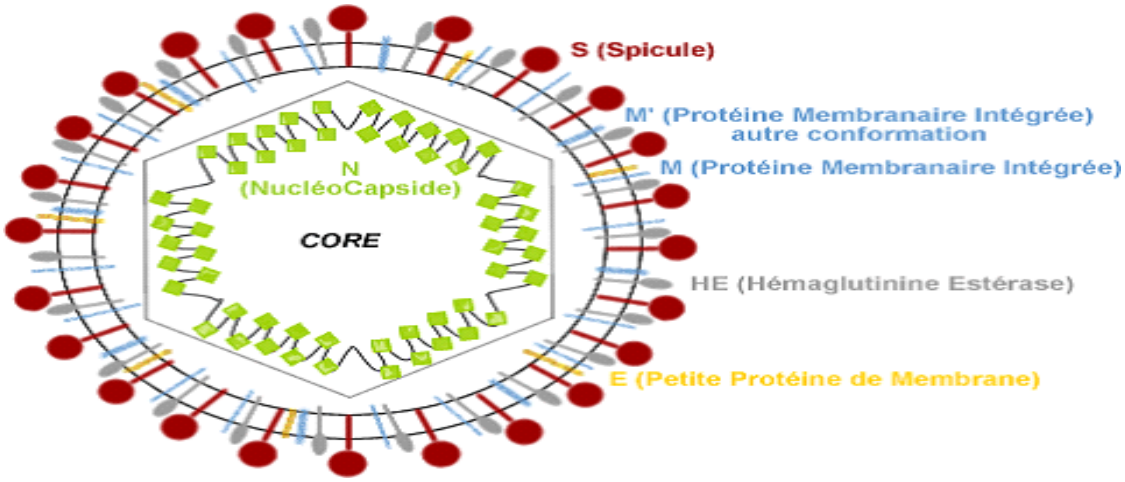


Figure 31 : Structure des coronavirus **(Gonzalez et al. 2002).**

Quatre protéines structurales joues un rôle majeur :

-La protéine de la spicule (S) : la protéine S est une glycoprotéine, de 180 KDa. Elle se présente sous forme de dimère ou de trimère.

Elle a deux fonctions majeures : L'attachement du virus aux cellules de l'hôte et la fusion de la membrane virale à la membrane des cellules hôtes **(D. Cavanagh 2007,1983 et al, 1986)**. La protéine S est formée de deux sous unités, les glycoprotéines S1 et S2 (**D Cavanagh 2007)** :

_ La glycoprotéine S1 est responsable du pouvoir d'hémagglutination et de l'induction d'anticorps neutralisants protecteurs.

_ La glycoprotéine S2 permet l'encrage de S dans la membrane du virus.

-La glycoprotéine de la membrane (M) : la protéine M est une glycoprotéine hydrophobe partiellement exposée à la surface du virion, de masse moléculaire comprise entre 27 et 36

KDa, est la protéine structurale la plus abondante. Elle joue un rôle dans l'assemblage et le bourgeonnement des particules virales (**M. Godet et al 1992)(. P. S. Masters 2006).**

- La nucléocapside (N) : est une protéine phosphorylée, hautement basique de 52 KDa **(M. E. Boursnell et al 1985**). Elle est étroitement liée à la molécule d'ARN du génome et forme une nucléocapside de symétrie hélicoïdale. Une région de cette protéine est bien conservée chez les différentes souches d'IBV. Elle jouerait un rôle dans la transcription et probablement dans la traduction de l'ARN viral (**D. Cavanagh et Naqi 2003).**

-La protéine de l'enveloppe (E) : est une protéine hydrophobe, transmembranaire, non glycosylée, de petite taille et intégrée à l'enveloppe virale. . Elle joue un rôle essentiel dans l'assemblage et le bourgeonnement des particules virales **(M. J. Raamsman et al 2000).**

3. Organisation génomique :

L'organisation du **génome de l'IBV** présente certaines similitudes avec les autres membres du genre Coronavirus, il constitué de 27000 à 30000 nucléotides (27,6 kb dans le cas de l'IBV), attribuant à ce virus de grandes capacités de création de nouveaux sérotypes par mutation ou recombinaison **(Corrand L. P.A., 2008)** :

- Un gène codant pour la polymérase (ou gène1) qui représente les 2/3 du génome, à partir de la région 5 terminale : il contient deux cadres de lecture (ORF), 1a et 1b, qui codent pour une polyprotéine fusionnée 1ab, indispensable à la réplication **(M. W. Jackwood 2012).**
- Des gènes codant pour les protéines structurales (S, E, M et N) **(D. Cavanagh 2007).**

-Deux gènes (gènes 3 et 5) codant pour des protéines non essentielles à la réplication mais probablement essentielles dans l'échappement à la réponse immunitaire de l'hôte **(D. Cavanagh 2007).**

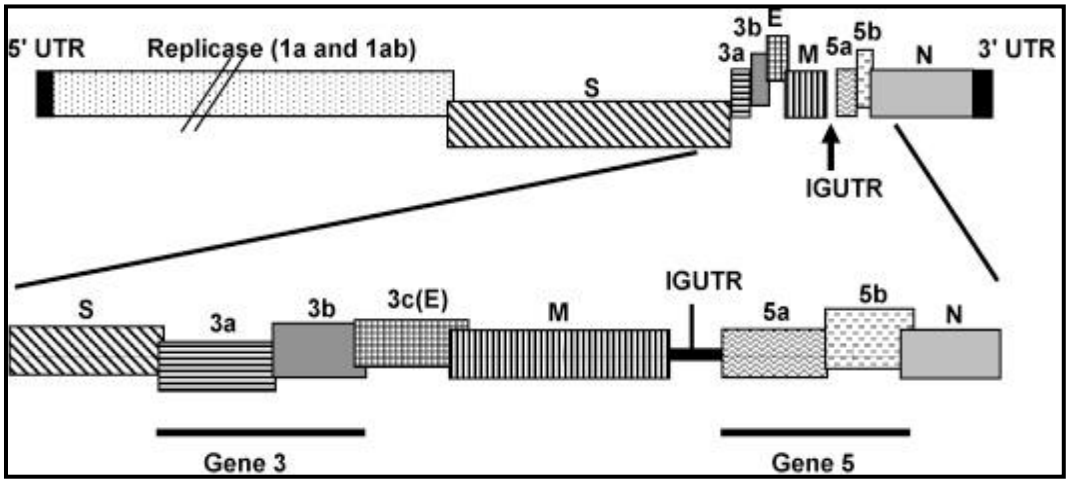


Figure 32 : Organisation génomique de l'VBI **(Cavanagh D., 2007)**.

4. Diversité antigénique :

La création de nouveaux sérotypes peut s'opérer par recombinaison sur le génome viral (si une cellule est infectée par deux souches différentes d'un même virus) ou par mutation **(Corrand L. P.A., 2008)**. Les changements d'acides aminés dans la protéine S1 peuvent conduire à une désignation de sérotype différente selon le site de la mutation et son effet sur l'immunité croisée (**Abdel moneim AS et al, 2006)(cavanagh D et al, 1997).**Plus d'une douzaine de sérotypes de l'IBV sont reconnus (notamment par variations antigéniques de la protéine S). Les sérotypes les plus connus sont le sérotype historique Massachusetts, ainsi que les sérotypes Connecticut ou encore Arkansas **(Corrand L. P.A., 2008)**.

Toutefois, au sein d'un même sérotype, on observe l'existence de différentes souches, apparues par mutations sur le génome de l'IBV. Par exemple, des sérotypes apparentés aux sérotypes Mass, D274, D-08880 et 4/91 ont été détectés dans différent élevages de poulets (**Sheble A et al, 1986) (Eid AAM 1998).**

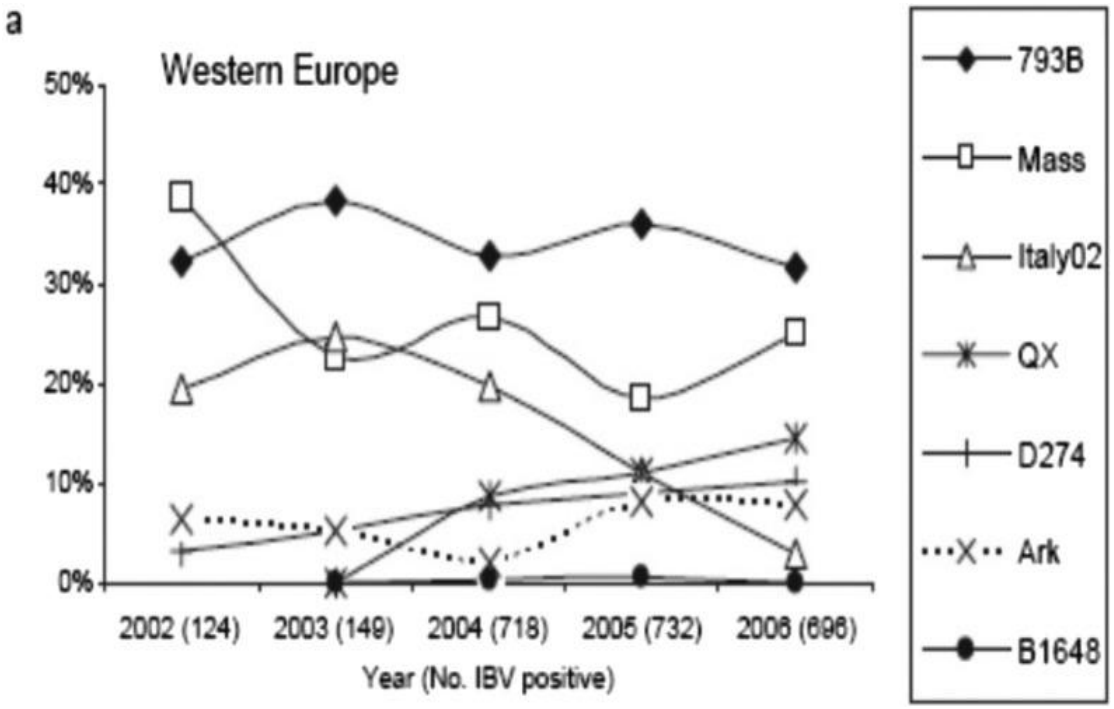


Figure 33 : Enquête épidémiologique des différentes souches de virus de l'IBV présentes en Europe **2002_2006 d'après Worthington et al**.

5. Cycle viral :

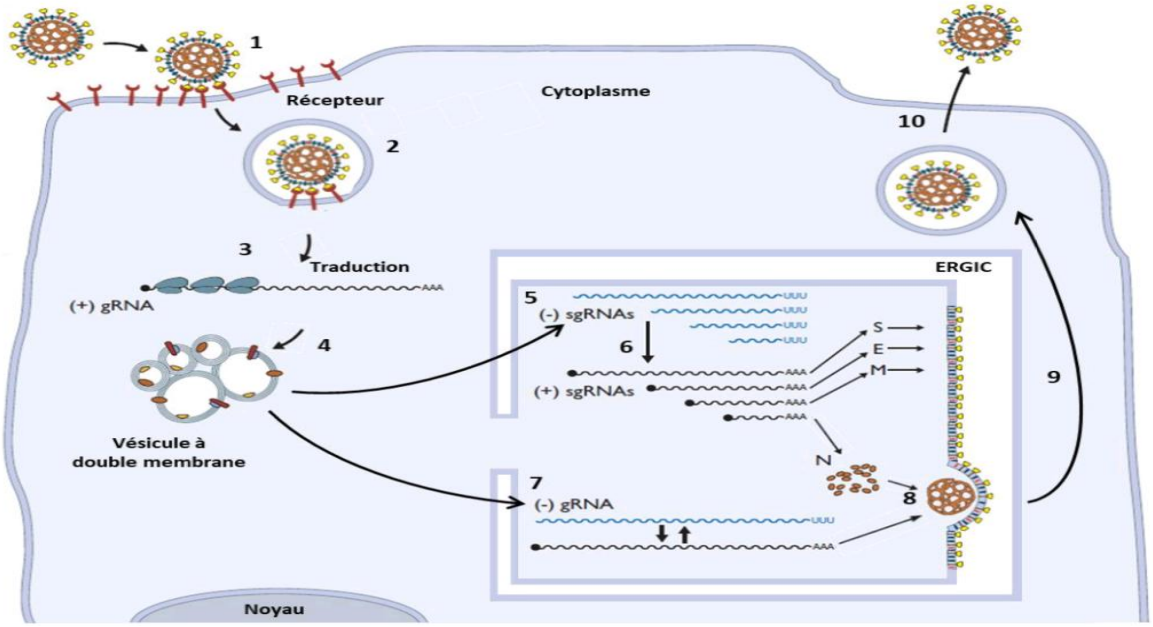


Figure 34 : Représentation schématique du cycle viral.

Le cycle réplicatif du virus est entièrement cytoplasmique. **1)** Fixation de la particule virale au récepteur cellulaire **; 2)** Endocytose de la particule virale puis fusion de la membrane virale avec celle de l'endosome ; **3)** Traduction de l'orf1ab pour permettre l'expression des protéines impliquées dans la modulation des fonctions cellulaires et dans la formation du complexe de transcription/réplication ; **4)** Formation des organites de réplication dans lesquels se déroule la transcription/réplication du génome viral ; **5)** Création des ARN sous-génomiques antisens (-)sgRNA ; **6)** Synthèse des ARN sous-génomiques sens (+)sgRNA coiffés et polyadénylés, afin de produire les protéines de structure (S, E M et N) du virus ; **7)** Synthèse d'un ARN génomique antisens (-)gRNA puis d'un nouveau génome viral (+)gRNA ; **8)** Assemblage et bourgeonnement de la particule virale dans le compartiment intermédiaire entre le réticulum endoplasmique et le Golgi (ERGIC) ; **9)** Transport de la vésicule d'exocytose contenant la particule virale vers la membrane plasmique ; **10)** Sortie de la particule virale par fusion de la vésicule d'exocytose avec la membrane plasmique **(.Image modifiée à partir de la figure 28.6 du livre Fields Virology 6ème édition).**

1. Réplication de virus :

Le virus de la bronchite infectieuse se réplique dans le cytoplasme des cellules infectées. A chaque transcription du génome viral, de nouveaux ARN messagers sont produits. Les

particules virales (virions) se forment par bourgeonnement de la membrane de l'endothélium réticulaire, et non à la surface cellulaire. Les virions s'accumulent dans des lisses vésicules avant d'être relégués hors de la cellule. Les nouveaux virions apparaissent environ 3 à 4 heures après le début de l'infection **(Cavanagh, 1997).**

2. Transmission :

La transmission de l'IBV est extrêmement rapide. La transmission horizontale directe par voie respiratoire est la transmission la plus importante. Une transmission horizontale indirecte est possible par une eau, une alimentation ou du matériel d'élevage contaminés.

Le matériel et les installations contaminés constituent la source potentielle de transmission directe.

Il n'y a pas de transmission verticale rapportée. Bien que certains faits aient montré la présence d'IBV dans des œufs pondus jusqu'à 43 jours après la guérison clinique des reproducteurs, l'incubation d'œufs issus de reproducteurs infectés permet d'obtenir des poussins viables et indemnes d'IBV **(Cavanagh, 1997).**

3. Pouvoir pathogène :

Le déterminisme du pouvoir pathogène de l'IBV n'est pas encore clairement élucidé. La protéine S semble être indispensable dans le déterminisme de celui-ci, probablement par reconnaissance spécifique de récepteurs de la cellule cible **(Balesteros M.L. et al., 1997)**. Toutefois, le rôle déterminant du pouvoir pathogène de la protéine S n'est pas encore totalement élucidé, et le fait de posséder une protéine S d'une souche pathogène ne semble pas être une condition suffisante pour exprimer un pouvoir pathogène. Le rôle des protéines non structurales (3a, 3b, 5a, 5b) est encore non élucidé, mais il est possible que celles-ci soient, entre autre, responsables d'un contournement de l'immunité de l'hôte, et donc du pouvoir pathogène d'IBV. Cette hypothèse n'est encore qu'une pure conjecture **(Cavanagh, 2007).**

4. Sources du virus :

Les réservoirs du virus sont majoritairement les animaux infectés (malades ou porteurs sains), qui excrètent ce dernier par aérosols (jetage, toux) et par les fientes. L'excrétion virale par le jetage dure environ deux semaines, avec un taux maximal d'excrétion pour les oiseaux infectés à 2 semaines d'âge. L'excrétion fécale peut par contre durer jusqu'à 20 semaines. Le stress peut favoriser l'excrétion **(Animas S.B. et al., 1994).** Etant donné que plusieurs variants peuvent circuler au sein d'une population, un oiseau peut-

être contaminé plusieurs fois (en cas d'absence de protection vaccinale croisée). De plus, le virus étant résistant environ un mois dans un environnement de poulailler, le matériel d'élevage ainsi que la litière ou l'aliment peuvent devenir à leur tour des sources potentielles de virus **(Corrand L. P.A., 2008).**

6 Isolement et culture :

a. Culture sur des œufs embryonnés : Le virus de la bronchite infectieuse aviaire se révèle difficile à cultiver. Il sera généralement isolé à partir d'échantillons de trachées, de poumons, de reins, ou encore de tonsilles caecales (amygdales caecales).

La culture sur œufs embryonnés SPF est le plus souvent utilisée, par inoculation d'un homogénat de tissus infectés dans le liquide allantoïdien à 10 jours d'âge. Lors des premiers passages, certains embryons infectés présentent des retards de croissance et une position recroquevillée au 19ème jour, mais peu de mortalité. On peut aussi voir une diminution du volume du sac vitellin Dont la membrane est affinée. À l'autopsie des embryons, on observe très souvent des dépôts d'urates sur les reins. Plus le nombre de passage sur œufs augmentent, On obtient généralement 80% de mortalité au 20ème jour d'incubation après 10 passages (**Cavanagh, D., Naqi, S. A. (1997**) (**Jungher,E,L., Chomiak, T,W 1956)**.



Figure 35 : lésions d'IBV sur des embryons de 17 jours et 7 jours post-inoculation **(Corrand, 2008).** Comparaison entre un embryon normal (droite) et deux embryons infectés (gauche). Les embryons infectés présentent un retard de croissance important.

b. Culture cellulaire : L'infection de la trachée est variable selon les souches virales, et IBV peut être détecté jusqu'à 14 jours post infection **[Ambali A. G., Jone R. C**

1990].l'IBV peut être retrouvé dans les poumons et les sacs aériens (à de même titres viraux). Ainsi l'IBV est responsable de la perte des cils des cellules de l'appareil respiratoire, voire des pneumonies peu sévères, secondairement suivies par des surinfections bactériennes, responsable directes du tableau pathologique.

L'IBV possède aussi un tropisme pour d'autres tissus non respiratoires : le rein, l'oviducte, le testicule, ainsi que certaines portions du tube digestif (œsophage, proventricule, duodénum, jéjunum, rectum, cloaque).

L'aptitude de l'IBV à se répliquer dans des cellules épithéliales des tissus respiratoires, entériques, rénales ou ovariens pourrait, entre autres, être due au fait que l'attachement de l'IBV à la cellule hôte est dépendant de la présence d'acide N-acétylneuraminique (Acide sialique) à la surface de cette dernière. De plus, si ce récepteur (ose à 10 atomes de carbone fréquemment rencontré dans les membranes cellulaires) présente une liaison alpha2,3 entre la fonction acide et le corps de l'oligosaccharide, le tropisme de l'IBV pour la cellule est plus important **[Ambali A. G., Jone R. C 1990][Cavanagh, D.2007][WINTER C., et al 2006].**

V. Pathogénie :

V.1 Tropisme tissulaire :

Initialement l'IBV infecte les cellules ciliées et mucosales de l'appareil respiratoire supérieur. Le virus est majoritairement ré-isolé dans le système respiratoire supérieur (cavités nasales, trachées), à un titre maximum pendant 2 à 5 jours post infection. La persistance virale dans la trachée est variable selon les souches virales, et VBI peut être détecté jusqu'à 14 jours post infection. L'VBI peut de plus être retrouvé dans les poumons et les sacs aériens **(Ambali A.G. et Jones R., 1990)**.

L'VBI possède aussi un tropisme pour d'autres tissus non respiratoires : le rein, l'oviducte, le testicule, ainsi que certaines portions du tube digestif (œsophages, duodénum, jéjunum, rectum, cloaque). L'infection virale du tube digestif n'entraîne normalement pas de manifestation clinique. Les néphrites occasionnées par l'infection rénale de certains sérotypes d'VBI sont dues au tropisme pour les cellules épithéliales du bas de l'appareil rénal (tube contourné distal, tubules collecteurs, tubes collecteurs). L'infection de l'oviducte par l'VBI est responsable d'une diminution de la ponte **(Corrand L. P.A., 2008)**.

Le virus peut être isolé dans les organes lymphoïdes : organes lymphoïdes primaires (bourse de Fabricius) et secondaires (glande de Harder, tonsilles caecales) **(Naili douaouda N et Marouf S 2016/2017).**

V.2 Lésions : l'autopsie des animaux morts révèle différents types de lésions en rapport avec tropisme particulier du virus.

V.2.1 Lésions de l'appareil respiratoire : quelques pétéchies après l'ouverture de la trachée et des bronches.au bout de quelques jours d'évolution, les sinus et les sacs aériens sont remplit d'un enduit catarrhal puis muqueux en cas de surinfection bactérienne. On observe une stase des cils de l'épithélium de la muqueuse, parfois une desquamation de celui-ci **(Cavanagh D. et Naqi S.A., 1997).** L'hyperplasie induite est suivie d'infiltrations massives de la lamina propria par des cellules lymphoïdes **(RiddellC., 2001).**



Figure 36 : Lésion de la trachée lors de la bronchite infectieuse

(Avian Atlas Partners in animal health)

V.2.2 lésions de l'appareil génital : l'atteinte précoce par l'IBV stérilise complètement les oiseaux. L'oviducte atrophié ou infantile pour un utérus et un ovaire normaux, chez les femelles. Chez les males, les testicules définitivement atrophiés. Ces lésions vont se traduire par la formation de kystes, éventuellement très spectaculaires. Lorsque ces femelles deviennent adultes il y a parfois des pontes intra-abdominales **(GuérinJ.L et *al*., 2011).**



Figure 37 : Ovaire fonctionnel mais les ovules matures libérés dans la cavité abdominale **(Brugére-Picoux J. et *al*., 2015).**

V.2.3 lésions rénales : se traduire par hypertrophie des reins et des liserés de décoloration (pâleur). Une néphrite interstitielle. Le virus cause une dégénérescence granulaire et une desquamation de l'épithélium tubulaire **(GuérinJ.L et al., 2011 et Ntirandekura J.B., 2011).**

VI. Signes cliniques :

La morbidité est proche de 100%, la mortalité est souvent faible (sauf pour la souche à tropisme rénal). L'incubation est courte (18_16h) **(Jackwood M. W et Hilt D.A, 1992).**

Les signes cliniques dépendent de sérotype et de son tropisme souvent y'a peu de signes et les animaux guérissent spontanément. Chez les jeunes; les signes sont plus sévères avec une risque de mortalité. La mortalité est souvent causés par des infections secondaires chez les adultes (**Jackwood M. W et Hilt D.A, 1992).**

1. **La forme respiratoire** : toux, râle trachéaux humides ou un bruit de pompe chez les jeunes, éternuement, écoulement séro-muqueux et jamais hémorragique, parfois sinus enflés et conjonctivite séreuse avec yeux humides. On les observe chez le poulet. Ces signes peuvent être accompagnés de symptômes généraux chez les jeunes. La guérison est souvent spontanée en 2 semaines. S'accompagne d'un retard de croissance marqué. Il y a de fréquentes complications de MRC, surtout chez les poulets en fin d'engraissement. Chez les poules pondeuses plus âgées, les signes sont plus discrets (**Jackwood M. W et Hilt D.A, 1992)** .
2. **La forme génitale :** chute de ponte (10_50%), œufs de mauvaise qualité (coquille mince ou absente, pale rugueuse, œufs déformés), lésions de l'oviducte. Le passage de bronchite infectieuse en début de ponte provoque une légère baisse de ponte. La maladie en fin de ponte entraine l'arrêt irréversible de cette dernière (**Jackwood M. W**

et Hilt D.A, 1992).De plus, des travaux Villaneal; 2007 ont montré la possibilité de virus de l'IBV de ce répliquer aussi dans les cellules ciliés des voies séminifères des testicules de coq. Causant ainsi une induction de fertilité chez ces coqs.

3. **La forme rénale (**avec certaines souches virales**) :** dépression, soif intense, fèces humides, mortalité.

VII. Diagnostic :

a. Diagnostic clinique :

Les signes cliniques généraux ne sont pas spécifiques de la bronchite infectieuse. De même, les signes locaux (respiratoires, urinaires ou génitaux) sont évocateurs mais ne peuvent jamais affirmer le diagnostic. Le contexte épidémiologique (réalisation de la vaccination, prévalence de la maladie sur le terrain, âge des animaux) devra aider à suspecter la bronchite infectieuse.

b. Isolement de l'agent :

1. **Isolement du virus :** pendant la première semaine d'infection ; La trachée est la première cible de l'IBV et, par conséquent, le site d'échantillonnage par excellence. Les échantillons peuvent être des écouvillons trachéaux ou des prélèvements *post-mortem*. Des échantillons cloacaux, ou des prélèvements de tonsilles caecales peuvent être toutefois utiles. De plus, il est montré que le virus persiste dans des tissus non respiratoires, dont le rein.

La conservation des prélèvements réalisés sur les animaux se fait en milieu réfrigéré (3 à 7°C), ou idéalement congelé, enrichi en pénicilline (10.000 UI/ml) et streptomycine (10 mg/ml) **(Gough et Alexander, 2005).** Les échantillons sont inoculés dans des œufs embryonnés ou sur des cultures cellulaires de trachée. L'observation d'une mortalité, de lésions embryonnaires, ou de ciliostase sur les cultures trachéales sont signes de présence d'IBV. Toutefois ces observations ne sont pas suffisantes et devront toujours être complétées par d'autres techniques de laboratoire.

2. **Détection de l'IBV par immuno-marquage, à l'aide d'anticorps spécifiques :**

La détection de l'IBV peut être réalisée par immunofluorescence directe au moyen d'anticorps monoclonaux. Les prélèvements sont alors des coupes de trachées d'oiseaux infectés; cette méthode est peu spécifique, et que ses résultats sont à interpréter avec précaution. Toutefois, l'intérêt de cette méthode est qu'elle peut permettre l'identification de certains sérotypes d'IBV au moyen d'anticorps spécifiques **(Ignjatovic et Ashton, 1996).**

3. . Détection du génome viral :

Peut être réalisée par amplification de segments de ce dernier, au moyen de la RT-PCR *(Reverse Transcription – Polymerase Chain Reaction)*. Cette technique est effectuée à partir de prélèvements trachéaux, rénaux ou cloacaux. La sensibilité de cette technique permet de détecter le virus dès 4 jours post-infection, aussi; peut être augmentée par culture préalable du virus sur œufs embryonnés.

c. Sérologie : La multiplicité des sérotypes d'IBV et les variations antigéniques de celui-ci compliquent la sélection de techniques sérologiques appropriées, et leur interprétation. Tous les sérotypes d'IBV possèdent des épitopes communs mais il existe aussi des anticorps spécifiques à un sérotype d'IBV, déterminés par les épitopes de la protéine S1. Toutefois, les tests ELISA classiques, les tests d'immunofluorescence ou encore d'immuno-diffusion lient un anticorps à des antigènes généralement non spécifiques d'une souche virale; il est généralement difficile de les distinguer par sérologie car il existe des réactions croisées entre ces souches virales.

De plus, une méthode de diagnostic sérologique par hémagglutination a récemment été mise au point **(Ruano et al, 2000).** Initialement, l'IBV ne possède pas des propriétés hémagglutinantes, mais, après un traitement du virus à la neuraminidase, ce dernier devient apte à se lier aux érythrocytes. Cette méthode permet de titrer le virus par dilution de l'échantillon à tester, sans pour autant estimer la pathogénicité de celui-ci (*cf infra*). C'est pourquoi la sérologie sera majoritairement réalisée pour effectuer un suivi de vaccination au sein d'un troupeau, pour effectuer un dépistage de bronchite infectieuse, mais ne sera pas assez précise pour typer le variant circulant d'IBV.

d. Diagnostic différentiel : Les symptômes respiratoires de la bronchite infectieuse peuvent ressembler à ceux d'autres maladies respiratoires aiguës, Cependant, des signes nerveux sont souvent observés lors du passage d'une souche virulente de la maladie de Newcastle (ND) et, chez les poules pondeuses, la chute de ponte observée est généralement plus importante que celle observée lors d'une bronchite infectieuse.

La laryngotrachéite (LTI) tend en général à se propager plus lentement au sein d'un troupeau (herpès-virus), et les signes respiratoires peuvent être aussi importants, voire plus sévères (trachéite hémorragique), que lors d'une bronchite infectieuse. Enfin, la chute de

ponte et les déformations de coquille induites par la BI sont généralement comparables à celles induites par le passage du syndrome chute de ponte EDS.

VIII. Traitement :

Comme pour beaucoup de maladies virales, il n'existe pas de traitement spécifique à la bronchite infectieuse. Un traitement antibiotique permet de prévenir les surinfections bactériennes des compléments en électrolytes distribués dans l'eau de boisson sont recommandés pour compenser les pertes sodiques et potassiques engendrées par des souches néphro-pathogènes d'IBV **(Léni, P CORRAND, 2008)**.

L'augmentation de la température ambiante peut réduire les mortalités par temps froid **(Ahmed et Abdel-Moneim, 2017).**

IX. Prophylaxie :

IX.1. Prophylaxie sanitaire :

Après un passage d'IBV dans un élevage, il sera recommandé à l'éleveur d'effectuer un protocole de nettoyage/désinfection rigoureux du bâtiment et du matériel d'élevage, qui permettra, à défaut d'éliminer le virus de l'élevage, d'en diminuer la prévalence. Il sera toujours utile de contrôler, lors de la visite d'un élevage, l'application de ces pratiques par l'éleveur ; protection de l'accès au site, tenues vestimentaires (incluant la gestion des bottes entre les bâtiments), désinfection des bâtiments ou conduite en bandes d'âge unique. Il faudra dans la mesure du possible essayer d'expliquer les raisons de l'émergence de la bronchite infectieuse dans cet élevage; déficience des pratiques de biosécurité, statut sanitaire des poussins, ou émergence d'un nouveau variant **(Léni, P CORRAND, 2008)**.

IX.2. Vaccination :

IX.2.a : Importance de la vaccination :

Les intérêts de l'utilisation de vaccins sont multiples. En effet, les vaccins induisent une réaction immunitaire de l'hôte et donc, par conséquent, réduisent sa sensibilité à un agent infectieux (si la souche de celui-ci est identique ou proche du variant vaccinal). En conséquence, la vaccination diminue directement les effets pathogéniques du virus de l'IBV, De plus, les vaccins permettent de diminuer la réplication d'un virus infectieux chez un animal infecté, et de réduire significativement l'excrétion fécale et respiratoire d'un virus infectieux **(De Wit et al., 1998).**

Toutefois, si l'utilisation de vaccins permet de réduire l'expression de la maladie, ils n'empêchent pas l'infection. Ceci signifie donc qu'une circulation d'IBV sera possible au sein d'un troupeau vacciné, sans expression de signes cliniques.

IX.2.b : Les différents types de vaccins : Le contrôle vaccinal de la bronchite infectieuse aviaire implique à la fois l'usage de vaccins vivants atténués et de vaccins inactivés. Les vaccins vivants sont employés pour les poulets de chair et pour les primo-vaccinations des animaux à vie longue (reproducteurs, pondeuses). Les vaccins inactivés, à adjuvants huileux, sont utilisés chez les reproducteurs et les pondeuses avant l'entrée en ponte. Les vaccins atténués permettent une mise en place rapide de l'immunité (d'abord locale puis systémique), mais qui décline dès 9 semaines après la vaccination **(Cavanagh, 2007).** Alors que les vaccins inactivés procurent une immunité durable (et une synthèse d'anticorps systémiques que la poule reproductrice pourra transmettre au poussin).

Les souches virales utilisées pour les vaccins vivants sont fréquemment atténuées par plusieurs passages sur œufs embryonnés **(Bilenga et al., 2004).** On peut ainsi aisément comprendre le potentiel d'augmentation de la virulence d'une souche vaccinale atténuée circulant dans un troupeau **(Léni, P CORRAND, 2008)**.

Les variants employés pour une vaccination dépendent majoritairement des variants circulant dans l'environnement de l'élevage.

IX.2.c. Méthodes d'application des vaccins :

Les vaccins vivants atténués sont administrés expérimentalement par dépôt d'une goutte de solution vaccinale par voie intra-nasale, intraoculaire ou intra-trachéale. En pratique, les poulets sont vaccinés par nébulisation d'une solution en aérosol, ou par l'eau de boisson.

Il est à noter que la vaccination n'est pas toujours uniforme sur l'ensemble du lot, et que les méthodes par aérosols peuvent causer quelques réactions respiratoires sévères chez les poussins quelques jours après vaccination **(Léni, P CORRAND, 2008)**.

L'administration via l'eau de boisson est pratiquée en élevage, Les vaccins sont parfois dans ces cas susceptibles d'être détruits par les agents désinfectants chimiques utilisés dans l'eau (ions chlorures). Il est alors nécessaire à l'éleveur d'arrêter l'utilisation de ces désinfectants pendant la vaccination.

Les vaccins inactivés requièrent d'être injectés individuellement (par voie intramusculaire). Cette vaccination est généralement réalisée quelques semaines avant l'entrée en ponte, en rappel d'un programme vaccinal basé sur les vaccins atténués **(Léni, P CORRAND, 2008)**.

Usuellement, tous les animaux sont vaccinés par nébulisation (vaccin vivant) à un jour d'âge au couvoir. , une seconde vaccination avec un vaccin vivant (par nébulisation ou dans

l'eau de boisson en élevage) sera nécessaire vers 2-3 semaines d'âge, avec le même vaccin, ou avec un sérotype différent si la prévalence est forte. Pour les animaux à durée de vie longue, une troisième vaccination avec un vaccin vivant est effectuée vers 7-8 semaines, suivie enfin d'une injection de vaccin inactivé au moins 8 semaines après la dernière vaccination, contenant des souches du sérotype Massachusetts (ex : M41) et d'autres sérotypes variants. Par la suite, les poules pondeuses sont vaccinées en général toutes les 8 à 10 semaines au moyen d'un vaccin atténué **(Léni, P CORRAND, 2008)**.

Tableau 03 : *Exemple de protocole de vaccination BI sur des poulettes futures pondeuses (d'après données personnelles).*

Age des animeaux	**vaccin**	**Mode d'administration**
J1	Atténué H120	Nébulisation
J20	Atténué 4/91	Nébulisation
J40	Atténué H120	Nébulisation
J70	Atténué 4/91	Eau de boisson
J120	Inactivé M41	Injection IM

Outre la possibilité de faire émerger des variants mutants issus de vaccins atténués au sein d'une population vaccinée, la limite principale de la vaccination est le manque de réactions croisées entre sérotypes**.** Ainsi, une vaccination adaptée devra toujours tenir compte des variants circulants dans la région de l'élevage, ainsi que de leurs relations antigéniques, afin d'anticiper si une vaccination apportera une protection croisée envers plusieurs sérotypes. Sinon, il faudra toujours associer plusieurs variants pour apporter une couverture maximale des animaux. C'est généralement lors d'apparition de cas de bronchite sur le terrain que l'on découvre l'émergence de nouveaux variants échappant à la vaccination classique **(Léni, P CORRAND, 2008)**.

1. Objectif :

Notre travail a pour objectif de réaliser une étude sérologique, épidémiologique et clinique de coronavirus humaine et animale au niveau de la wilaya de Médéa. Ainsi l'évaluation des facteurs de risque liés à ces pathologies.

2. Matériels et méthodes :

Région d'étude :

La wilaya de Médéa est située dans le centre du pays au cœur de l'Atlas Tellien, caractérisée par une altitude élevée et un relief mouvementé, elle constitue une zone de transit et un trait d'union entre Tell et le Sahara, et entre les Hauts Plateaux de I'Est et ceux de I'Ouest. D'autre part, la wilaya de Médéa est située à 88 km à l'Ouest de la capitale d'Alger. Elle s'étend sur une superficie de 8.775,65 Km, elle est délimitée au nord par la wilaya de Blida, à l'ouest par les wilayas de Ain Defla et Tissemsilt, au sud par la wilaya de Djelfa et à l'est par les wilayas de M'sila et Bouira. Elle est composée de 64 communes, la population totale de la wilaya est estimée à 1015144 habitants (2019).



Figure 38 : Localisation de région d'étude.

1.1. Coronavirus humaine :

- **Etude rétrospective:**

IL s'agit d'une étude statistique rétrospective concernant la séroprévalence des patients infectés par le SARS-CoV-2 au niveau de wilaya de Médéa, effectuée pendant une période d'un mois (10 Mars -10 avril) de l'année 2022.

I. Matériels :

Le Système d'immuno-essai de chimiluminescence (CLIA), Modèle MAGLUMI 2000 se sert d'une technique d'analyse à l'aide d'antigènes artificiels pour déterminer la concentration d'hormones, d'antigènes, de médicaments, etc., dans le sang, l'urine ou les liquides biologiques.

- **Le principe de luminescence :**
  - Chimiluminescence Flash Non-enzyme, réactifs de longue stabilité.
  - Marquage ABEI, stable en solution acide et alcaline
- **Les caractéristiques du réactif :**
  - Kit intégré, Prêt à l'emploi, aucun prétraitement requis
  - Kit intégré inclus calibreurs.
  - Étiquette RFID stockant toutes les informations sur le réactif
  - Étiquette RFID avec courbe maîtresse intégrée
  - Étalonnage à 2 points pour ajuster la courbe principale
  - Stabilité d'étalonnage: Max 4 semaines

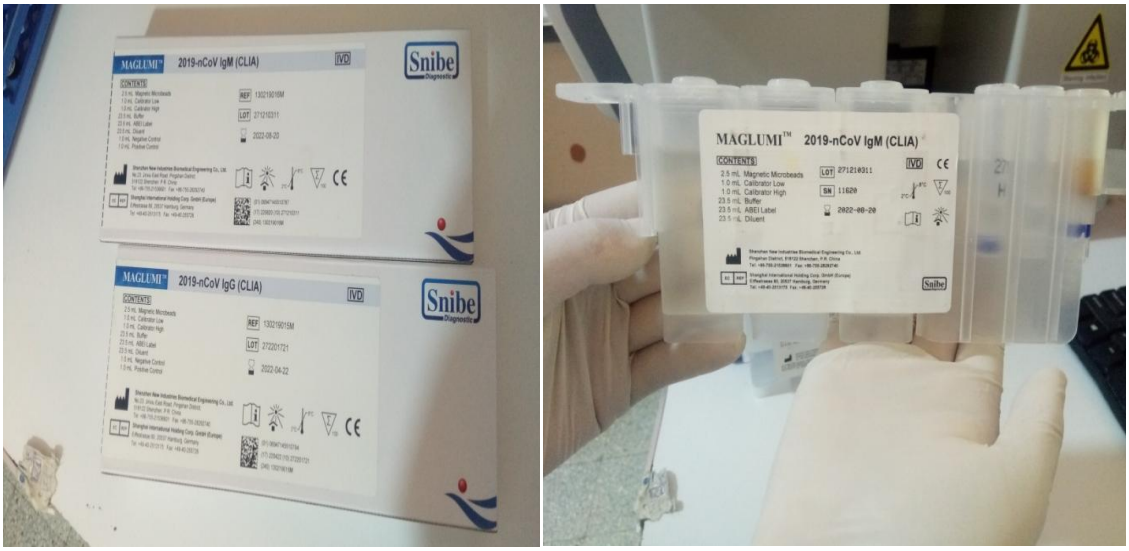


Figure 39: réactif pour la sérologie Covid IgM / IgG (Photo personnelle, 2022).

- **Les caractéristiques principales :**
  - Débit: jusqu'à 180 tests / heure
  - 24 heures prêt à l'emploi
  - Temps pour le premier résultat: 17 minutes
  - Détection de caillots
  - Détection de niveau de liquide

- Rapport automatique et facultatif pour une forte dilution d'échantillon
- Incubation constante à 37 ° C



Figure 40 : Système d'immuno-essai de chimiluminescence (CLIA), MAGLUMI 2000 (Photo personnelle, 2022).

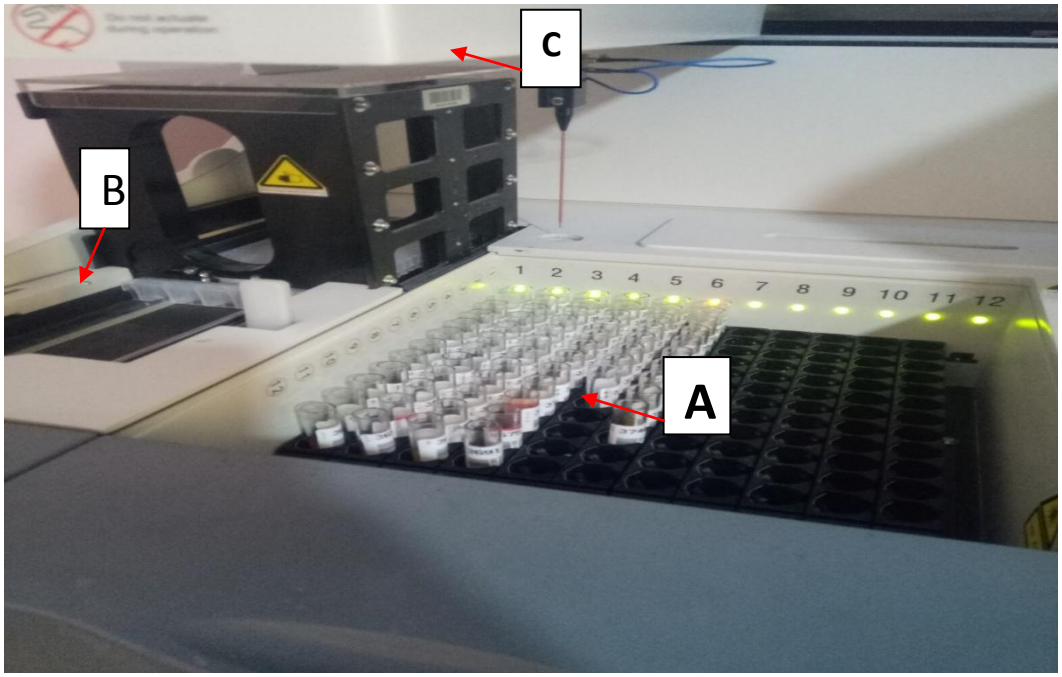


Figure 41: A- Zone d'échantillonnage **B**- Chargeur à cuve automatisé **C**- Pipettor (Photo personnelle, 2022).

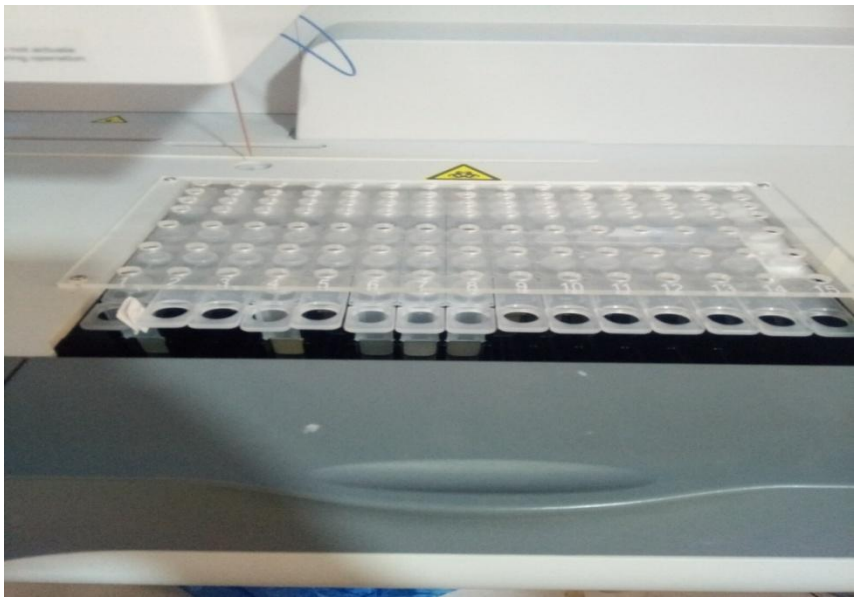


Figure 42 : Zone de réactif de MAGLUMI 2000

(Photo personnelle, 2022).

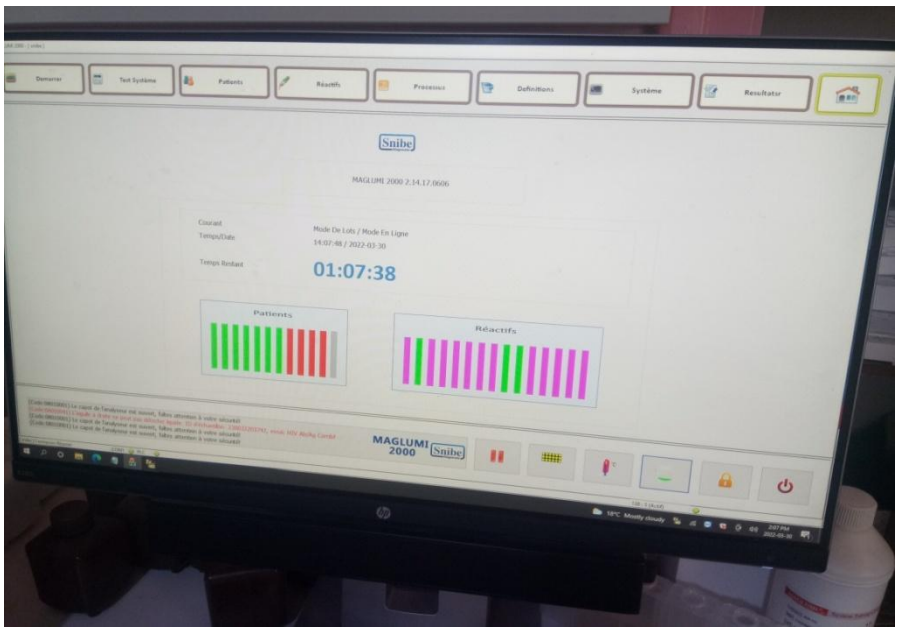


Figure 43 : Logiciel de fonctionnement (Photo personnelle, 2022).

II. Méthodes :

II.1. Etude rétrospective :

Les résultats sérologiques ont été collectés par laboratoire d'analyse biologique CHIFA.

II.1.1. Laboratoire d'analyses médicales privé CHIFA:

Situé au Quartier m'sallah en face de l'université de Médéa-faculté de droit (ex théâtre) Médéa, Algérie. On obtient des résultats sérologiques d'anticorps contre le SARS-CoV-2 des 2596 patients :

- Test des anticorps (IgM/IgG) séparés chacun avec ses résultats : pour la période Juillet 2021- Mars 2022.

Les données traitées portent un codage pour chaque patient afin de respecter l'anonymat.

II.2. Période et Lieu de stage :

Notre étude s'est déroulée au niveau de laboratoire d'analyses médicales **CHIFA** de la wilaya de Médéa au sein du service de prélèvement et service d'analyses sérologiques. La durée de stage pratique état d'un mois (10 Mars-10 avril 2022).



Figure 44 : laboratoire d'analyses médicales CHIFA (Photo personnelle, 2022).

II.3. Définition des variables (données collectés) :

Les données collectées ont été classées comme suit :

- **Données sociodémographiques :**

Elles ont regroupé :

- Le sexe (Féminin / masculin).
- L'âge : l'âge des patients, qui se vari de 1 à 99 ans, a été divisé en 20 intervalles de 5 ans.

- **Biologique :**

- Le taux des Immunoglobulines (IgM, IgG).

II.4. Collecte des données :

Les données qui ont été recueillies contenaient les informations suivantes :

- Le code du dossier
- La date du résultat
- Le sexe

- Résultats Immunoglobulines (IgM/IgG).

II.5. Consultation des documents :

Au cours de la collecte des données, nous avons consulté le dossier médical du patient, toutefois, les dossiers médicaux étaient incomplets ce qui a limité considérablement le bon déroulement du travail et l'accès aux informations des patients dont on avait besoin.

II.6. Traitement des données :

Les données recueillies ont été saisies et traitées par le logiciel Excel, permettant l'analyse statistique descriptive afin de déceler les particularités cliniques et para-cliniques des patients atteints du SARS-CoV-2.

II.7. Analyses statistiques :

Les outils informatiques utilisés pour la représentation des donnés numérique et graphique étaient l'Excel afin de réaliser l'analyse statistique.

II.8. Considérations éthiques :

Tout d'abord avant de commencer à mener cette étude, une autorisation a été demandée au docteur responsable de laboratoire d'analyses médicales « CHIFA » concernant l'accès aux données des patients atteints du SARS-CoV-2.

II.9. Outils de collecte de données :

- **La première partie : les prélèvements**

Nous avons fait les prélèvements concernant les patients qui ont des demandes par le médecin pour faire la sérologie COVID (IgM / IgG).

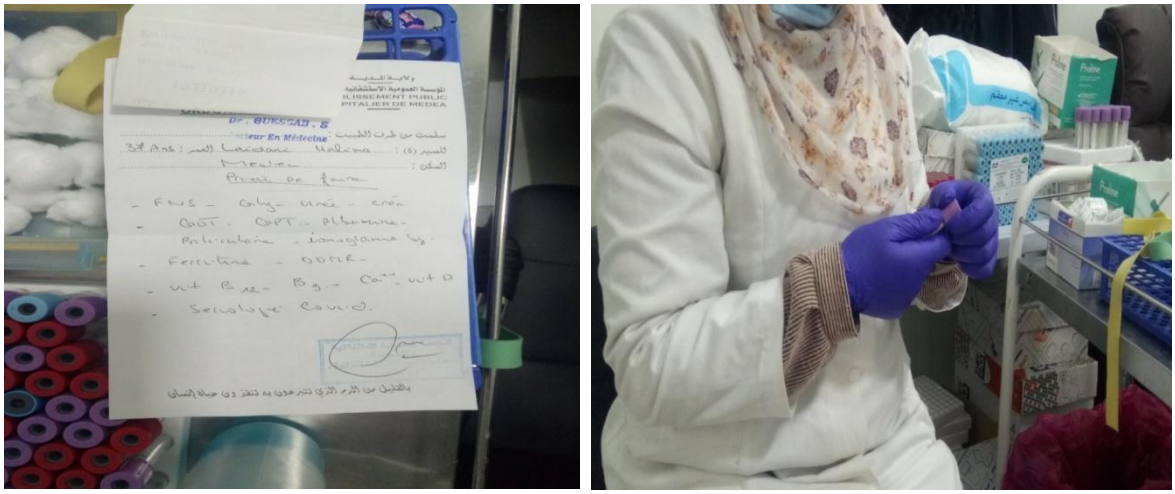


Figure 45 : _à gauche, ordonnance d'une patiente atteinte de Covid-19.
_à droite, tube EDTA utilisée dans la sérologie Covid (IgG/IgM)
(Photo personnelle, 2022).

Les prélèvements se fait manuellement par des produit stériles (épicrânienne_ garrot_ coton sec et alcoolisée_ gant_ tube EDTA/ tube sec).



Figure 46 : différentes étapes de prélèvement (Photo personnelle, 2022).

- **La deuxième partie : la sérologie Covid IgG/ IgM.**

Pour cette partie, nous avons travaillé avec le personnel de service d'analyses sérologiques sur les techniques de la sérologie utilisée pour détectée les anticorps IgG/IgM dans le sang collecté des patients.

- **La troisième partie : collecte des informations.**

En effet cette partie à nécessiter de travaillé en collaboration avec le personnel du service pour garder l'anonymat des patients.

Cette partie nécessiter d'accéder au dossier des patient pour collecter les différents informations nécessaire pour notre étude (le sexe, l'âge, les taux d'IgG et d'IgM…).

II.10. Limite de l'étude :

- La manque d'informations nécessaire à notre étude (l'adresse, l'état de patient…).
- Manque de temps pour collecter les informations dont nous avons besoin.

1.2. Coronavirus animale :

I. Matériels :

III.1. Durée d'étude :

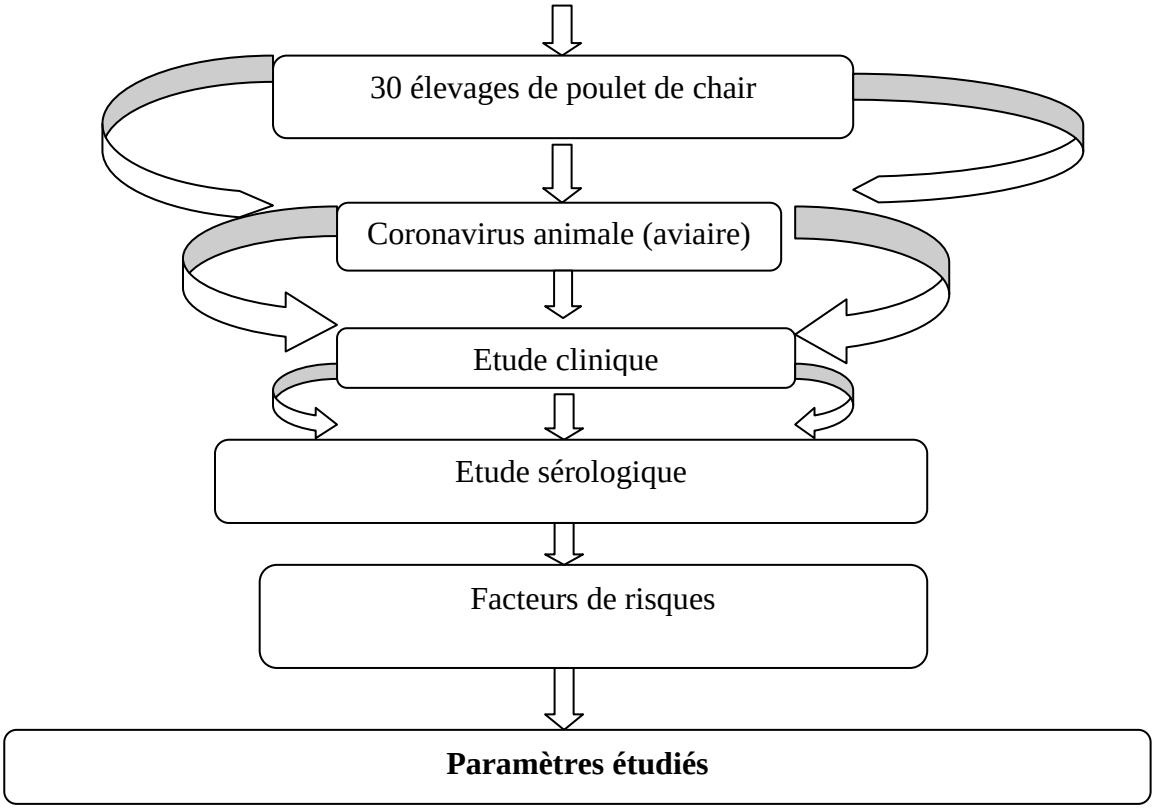
Notre expérimentation a été réalisée dans des fermes commerciales de poulet de chair situées au centre wilaya de Médéa (Figure 38).

L'étude s'étend sur une période de 5 mois, de Janvier 2022 jusqu'à Mai 2022.

III.2. La conduite expérimentale :

Les différentes étapes de l'expérimentation ont été regroupées sur le schéma suivant :

Schéma expérimental



- ✓ Une enquête épidémiologique de terrain effectuée sur les élevages analysés.
- ✓ Une étude clinique des principales pathologies virales rencontrées en élevages de poulet de chair.
- ✓ La recherche d'une éventuelle circulation de coronavirus à travers la mise en évidence d'anticorps dans le sérum de poules en utilisant la méthode ELISA**.**
- ✓ Etude des co-infections
- ✓ Evaluation des facteurs de risque liés à cette maladie virale.

III.3. Animal :

Les sujets sont prélevés dans trente (30) élevages avicoles de type poulet de chair. Les sujets sont originaires des centres de production privés (couvoirs privés).

Ces élevages de poulets de chair sont de différentes souches (Arbor acres, Cobb 500, Hubbard F15) âgés de quatre (4) à sept (7) semaines et contenant de 2 000 à 7 000 sujets/élevage (Figure 47).



Figure 47 : Les types des bâtiments d'élevages.

Les élevages étudiés ont été initialement vaccinés contre la maladie de coronavirus animale (aviaire) avec des vaccins vivants selon différents protocoles (Tableau 04, Figure 48).

Les élevages analysés ont été suspectés d'être atteints d'une maladie virale (coronavirus animale aviaire) après avoir présenté des signes cliniques et nécrosiques caractéristiques.

Tableau 04 : Les vaccins utilisés (souche vaccinale, type de vaccin et mode d'administration)

Pathologie	**Souche vaccinale**	**Type de vaccin**	**Mode d'administration**
Coronavirus animale (aviaire)	MA5 (Massachussetts) H120 IB 4/91	Vaccins vivants	Eau de boisson

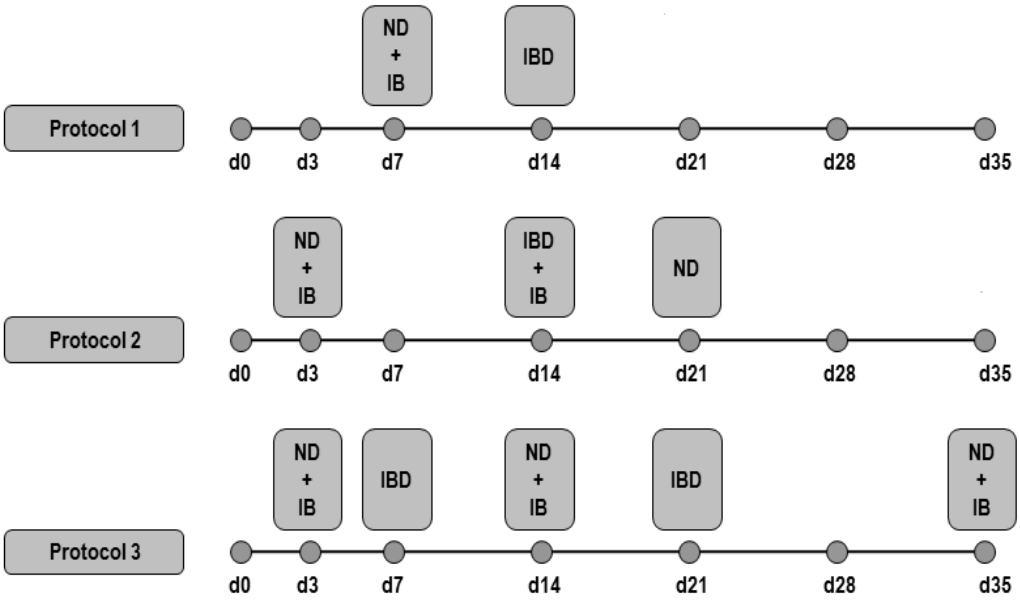


Figure 48 : Diagramme schématique des protocoles de vaccination utilisés dans les élevages prélevés (d : jour de vaccination).

III.4. Echantillonnage (Prélèvements) :

Les échantillons ont été prélevés à partir des poulets de chair suspectés cliniquement affectés d'une des maladies virales tel que : coronavirus animale (aviaire) et montrant des lésions caractéristiques à l'examen nécropsique (autopsie).

Un total de 1200 échantillons a été soumis aux analyses sérologiques au sein du laboratoire de recherche de Biotechnologies liées à la Reproduction Animale (LBRA) situé à l'Institut des Sciences Vétérinaires / Université de Blida.

Après le signalement d'un cas suspect par l'un des vétérinaires chargé du suivi, nous nous sommes déplacés dans un délai de 1-2 jours pour effectuer la première série de prélèvements et remplir la fiche de prélèvement.

Concernant le protocole de prélèvement, pour chaque élevage, nous avons fait deux séries de prélèvements, une dite prélèvement précoce faite dès le début de l'infection (l'apparition des premiers signes cliniques), 1 à 2 jours au maximum, et l'autre tardive se fera 2-3 semaines plus tard (pour mettre en évidence une éventuelle séroconversion).

Les prélèvements ont été effectués au niveau de la veine alaire et réalisés directement dans l'élevage (20 échantillons/élevage) (Figure 49), afin de garantir la représentativité des échantillons, les prélèvements de sang ont été réalisés au sein d'un lot.

Une fois les prélèvements sanguins récoltés dans des tubes secs préalablement identifiés (environ 3 ml/sujet afin de pouvoir exécuter les différentes analyses à partir du même sérum), ils ont été directement acheminés au laboratoire où ils ont subi le jour même une centrifugation (5000 tours/mn pendant 10 mn) en vue de récupérer les sérums qui ont été par la suite conservés dans des tubes Eppendorf identifiés et congelés à -20 °C (Figure 50).

Une fois le nombre de sérums prévus atteint (1200 Sérums), les prélèvements on fait l'objet des examens sérologiques.



Figure 49 : Technique de prélèvement.







Sérum dans des Eppendorf identifiés

Figure 50 : Chargement de sérum sur des plaques ELISA**.** (Photos personnelle.2022)

III.5. Méthode de laboratoire (Sérologie) :

Une technique Elisa indirecte a été effectuée en utilisant des kits de la société ID.vet Innovative Diagnostics (Montpellier, France) : ID Screen® IBV Indirect (pour le coronavirus animal aviaire) (Figure 51).

Les groupes de prélèvements effectués à différentes dates et provenant des différents bâtiments d'élevages ont été simultanément analysés avec le même kit afin d'assurer la comparabilité des résultats fournis par le test et de bien interpréter la cinétique des anticorps (Ac) ; les sérums ont été dilués au 1/500e puis chargés sur des plaques ELISA pour commencer la réaction immuno-absorbante comme indiqué dans les manuels du fabricant.

La lecture des plaques Elisa a été faite à l'aide d'un spectrophotomètre ELx800 (DIALAB GmbH, Wiener Neudorf, Autriche) muni d'un filtre de 450 nm. La densité optique (DO) obtenue a été transformée en titre d'anticorps (Figure 52).

La transformation des DO, les tests de validité, les titres moyens, et le coefficient de variation (CV) ont été calculés automatiquement par bande et par série de prélèvements à l'aide d'un logiciel fourni par le laboratoire (IDSoft^{TM}, Montpellier, France).



Figure 51 : Kit ELISA utilisé.



Figure 52 : Lecteur ELISA (lavage manuel)**.**

- **Information générale :**

Ce kit de diagnostic est destiné à la mise en évidence d'anticorps dirigés contre le virus de la maladie de coronavirus animale.

Il permet d'apprécier la quantité d'anticorps spécifique présents dans les sérums de poules.

- **Description et principe :**

- Les cupules sont sensibilisées avec l'antigène ND purifié.
- Les échantillons à tester et les contrôles sont distribués dans les cupules. Les anticorps spécifiques de coronavirus animal, s'ils sont présents, forment un complexe antigène-anticorps.
- Un conjugué anti-poule marqué à la peroxydase (HRP) est distribué dans les cupules. Il se fixe aux anticorps anti-coronavirus animale aviaire, formant un complexe antigène-anticorps-conjugué-HRP.
- Après élimination du conjugué en excès par lavage, la réaction est révélée par une solution de révélation (TMB)
- La coloration qui en résulte est liée à la quantité d'anticorps spécifiques présents dans l'échantillon à tester :
- En présence d'anticorps dans l'échantillon, il apparait une coloration bleue qui devient jaune après blocage.
- En l'absence d'anticorps dans l'échantillon, il n'apparait pas de coloration.
- La lecture est réalisée à 450 nm.

- **Composants du kit**

- **Réactifs :**

- Microplaques sensibilisées avec l'antigène BI purifié
- Contrôle positif
- Contrôle négatif
- Tampon de dilution 14
- Conjugué concentré (10X)
- Tampon de dilution 3
- Solution de lavage concentrée (20X)
- Solution de révélation
- Solution d'arrêt (0.5M).

1. Le conjugué, les contrôles, et la solution de révélation doivent être stockés à 5°C (+/- 3°C)

2. Les autres réactifs peuvent être stockés entre +2°C et +26 °C.

3. Les composants portant la même dénomination (solution de lavage, diluants) peuvent être utilisés dans l'ensemble de la gamme IDvet.

➢ **Matériel nécessaire :**

1. Pipettes de précision mono ou multi-canaux capables de délivrer des volumes de 5µl, 10µl, 100µl, 200µl.

2. Embout de pipette à usage unique.

3. Lecteur de microplaque à 96 puits.

4. Eau distillée ou désionisée.

5. Système de lavage manuel ou automatique.

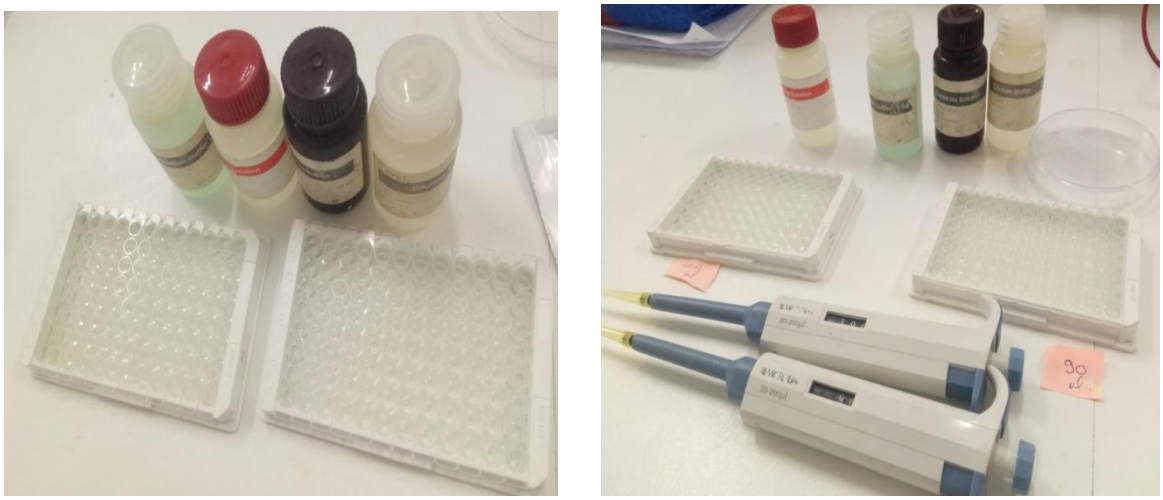


Figure 53 : Matériels utilisées (Photos personnelle.2022).

- **Préparation des échantillons :**

Pour réduire la différence des temps d'incubation entre les échantillons, il est possible de préparer une microplaque de 96 puits contenant les échantillons à tester et les échantillons de contrôle, puis de les transfère dans la plaque ELISA avec pipette multicanaux.

- **Préparation de la Solution de lavage :**

Si nécessaire, ramener la solution de lavage concentrée **(20X)** à température ambiante (21°C + /-5°C) et bien agiter pour assurer la dissolution des cristaux.

Préparer la solution de lavage **(1X)** par dilution de la solution de lavage **(20X)** dans de l'eau distillée /désionisée.

- **Mode opératoire :**

Ramener tous les réactifs à température ambiante (21°C +/- 5°C) avant l'emploi et les homogénéiser par retournement ou au vortex.

1. Les échantillons sont dilués au 1/500 en **Tampon de dilution 14.** Dans une pré-plaque de pré-dilution, ajouter

- 245 µl de **Tampon de dilution 14** dans chacun des puits.
- 5 µl du **Contrôle Négatif** dans les cupules A1 et B1.
- 5 µl du **Contrôle Positif** dans les cupules C1 et D1.
- 5 µl d'échantillons à tester dans les cupules restantes

2. Dans la plaque ELISA, ajouter

- 90 µl de **Tampon de dilution 14.**
- 10 µl des **échantillons pré-dilués** ci-dessus.

3. Couvrir la plaque et incuber **30 minutes (+/-3min)** à température ambiante (21°C+/-5°C).
4. Préparer le **Conjugué 1X** en diluant **conjugué concentré 10X** au 1/10^{éme} en **Tampon de dilution 3.**
5. Laver 3 fois chaque cupule avec environs 300 µl de solution **de lavage 1X.** Eviter le dessèchement des cupules entre les lavages.
6. Distribuer 100 µl de **Conjugué anti-poule-HRP 1X** dans chaque cupule.
7. Couvrir la plaque et incuber **30 minutes (+/-3 min)** à température ambiante (21°C +/-5°C).
8. Laver 3 fois chaque cupule avec environ 300µl de solution **de lavage 1X.** Eviter le dessèchement des cupules entre lavages.
9. Distribuer 100 µl de **Solution de révélation** dans chaque cupule.
10. Incuber **15 min (+/- 2 min)** à température ambiante (21°C +/- 5°C) à l'obscurité.

11. Distribuer 100 µl de Solution d'arrêt dans chaque cupule pour arrêter la réaction. Ajouter la solution d'arrêt dans le même ordre qu'en étape 9.

12. Mesurer et enregistre les densités optiques à 450nm.

- **Validation :**

  Le test est validé si :

  - ✓ La valeur moyenne de densité optique des contrôles positifs (DO_{CP}) est supérieure à 0.250.

    $$\mathbf{DO_{CP} > 0.250}$$

  - ✓ Le rapport entre la moyenne des Contrôles Positifs (DO_{CP}) et la moyenne des Contrôles Négatifs (DO_{CN}) est supérieure à 3.

    $$\mathbf{DO_{CP} / DO_{CN} > 3}$$

- **Interprétation**

Pour chaque échantillons, calculer le S/P et le titre en anticorps ;

1-Calcul du rapport S/P

$$S/P = \frac{DO_{\text{échantillon}} - DO_{CN}}{DO_{CP} - DO_{CN}}$$

2- Calcul du titre en anticorps

$\mathbf{Log_{10}}(\text{titre}) = 0.97\text{x } \mathbf{log_{10}}(s/p) + 3.449$ titre $= 10^{\log_{10}(\text{titre})}$

- **Les résultats sont interprétés de la façon suivante (Tableau 05):**

Tableau 05 : Critères de l'interprétation des titres d'anticorps obtenus sur ELISA.

Valeur de S/P	Titre en anticorps ELISA	Statut immunitaire IBV
S/P ≤ 0.2	Titre ≤ 853	Négatif
S/P > 0.2	Titre > 853	Positif

III.6. Facteurs de risque :

A chaque prélèvements, les données zootechniques et sanitaires sont relevées, soit en interrogeant l'éleveur, soit le vétérinaire chargé du suivi d'élevage, soit par l'observation directe. Les informations collectées donnent lieu à une fiche signalétique identifiant l'élevage et une fiche de suivi caractérisant l'évolution de l'état général de l'élevage.

A côté des données précédentes, l'éleveur indique si la maladie s'est manifestée sur les bandes en présence ou sur les bandes précédentes. Cet élément est un indicateur de la pression virale sauvage propre à l'élevage.

Lors de notre enquête, les paramètres qui sont pris en considération : la région, le climat, la saison, l'âge d'apparition, la densité, la souche, l'hygiène, le protocole de vaccination qui a été relevé (âge de vaccination, type de vaccin et mode d'administration du vaccin) (Tableau 06).

Tableau 06 : Caractéristiques des élevages étudiés.

Paramètres	Classe	Nombre d'élevage	Pourcentage (%)
Région	Centre	9	30.0
Climat	Sec	12	40.0
	Humide	18	60.0
Saison	Automne	6	20.0
	Eté	20	66.6
	Printemps	4	13.3
Age (jours)	≤30	8	26.6
	>30	22	73.3
Densité	>10	12	40%
	≤10	18	60%
Souche	Arbor acres	14	46.6
	Cobb 500	5	16.6
	Hubbard F15	11	36.6
Hygiène	Bonne	7	23.3
	moyenne	9	30.0
	Mauvaise	14	46.6
Prtocole de Vaccination*	1	9	30.0
	2	13	43.3
	3	8	26.6
Mortalité	<10	6	20.0
	≥10	24	80.0

Protocol de vaccination, 1: primo-vaccination sans rappel; 2: primo-vaccination avec un rappel;

3: primo-vaccination avec deux rappel.

III.7. Analyses statistiques :

Tout d'abord, des statistiques descriptives ont été utilisées pour caractériser les élevages selon les différents facteurs. Ainsi, des analyses statistiques ont été effectuées avec SAS (version 9.1.3 ; SAS Institute Inc., Cary, NC).

Avant d'ajuster l'analyse statistique, l'examen des distributions des titres en anticorps par l'utilisation de (PROC UNIVARIATE, Shapiro-Wilk test) a indiqué que la plupart d'entre eux ne pouvaient pas être considérés comme normalement distribués. Si la variable ne correspond pas à la distribution normale, des ajustements tels que les transformations logarithmique, carrée, racine carrée sont des outils possibles.

Le titre en anticorps de chaque maladie à travers le temps a été analysé en ajustant un modèle linéaire général mixte utilisant la procédure MIXTE du SAS pour évaluer la séropositivité entre le premier et le second prélèvement de sérum.

Ensuite, l'effet de la probabilité de la séropositivité a été évalué à l'aide de modèles multi variables à effets mixtes (PROC GENMOD), en utilisant une distribution normale et des fonctions de liaison logarithmique, et les élevages comme un effet aléatoire.

Les variables offertes au modèle comprenaient la région, le protocole de vaccination, la saison, la souche, le climat, l'hygiène, la densité et l'âge. Les variables âge, densité, saison, climat et hygiène ont été dichotomisées sur : ≤ vs.>30 jours pour les groupes d'âge ; ≤ vs. >10 sujets/m2 groupes pour la densité ; automne vs. Été et printemps pour la saison et groupes sec vs. Humide pour le climat.

Avant l'inclusion dans le modèle mixte, la sélection initiale des variables a été effectuée à l'aide d'une procédure manuelle par étapes, les variables significatives ($P < 0,1$) restant dans le modèle. Cette procédure a été répétée pour chaque maladie.

La sensibilité et la spécificité de la détection des maladies en fonction des signes cliniques et nécrosiques ont été calculées à l'aide de l'évaluation du test de diagnostic de Win Episcope 2.0.

Enfin, Un tracé de lignes empilées de changements de titre en anticorps (graphes) a été généré en utilisant Prism 5.01 (GraphPad Software, Inc. La Jolla, CA USA).

3. Résultats :

2.1. Coronavirus humains :

1. Paramètre épidémiologique :

1.1. Répartition des cas selon le sexe :

Le graphique ci-dessous représente la répartition des patients selon le sexe testé par sérologie (immunoglobulines M/G anti-SARS-CoV-2) au niveau de laboratoire CHIFA.

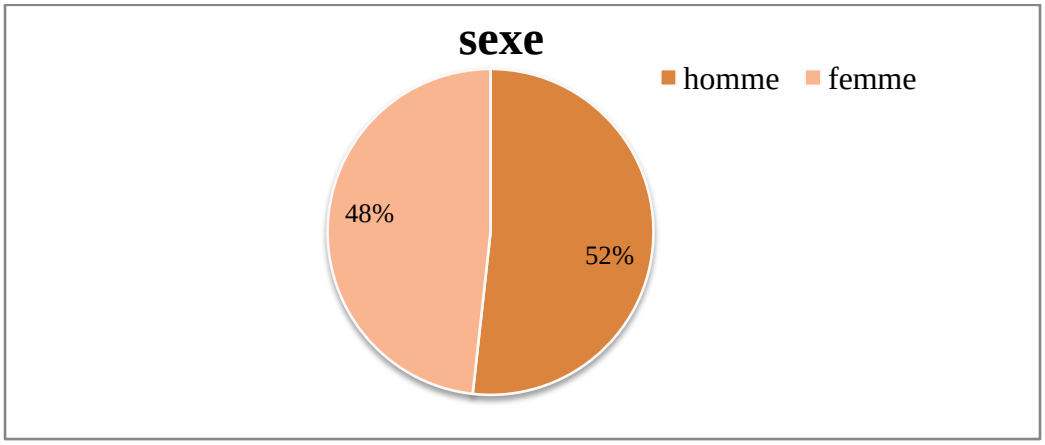


Figure 54 : Répartition des patients selon le sexe (pourcentage) (Laboratoire de CHIFA).

D'après le graphique on a observé qu'il y a une prédominance masculine et les pourcentages sont inéquitables.

1.2. Répartition des cas selon le sexe et la période :

Le graphique ci-dessous représente la répartition des patients selon le sexe dans des périodes proche durant la pandémie testé par sérologie (immunoglobulines M/G anti-SARS-CoV-2) au niveau de laboratoire privé : CHIFA (Juillet 2021-Mars 2022).

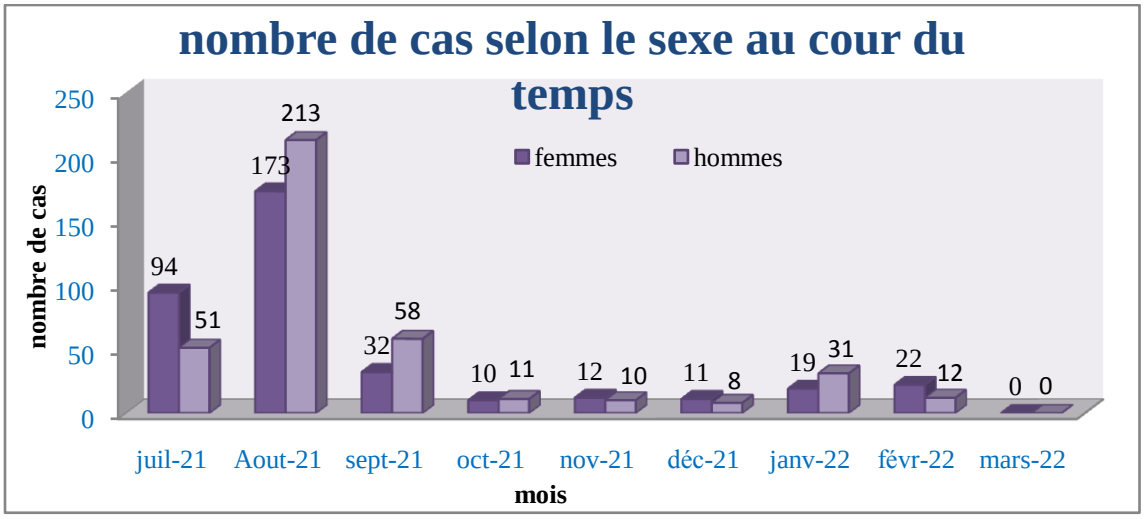


Figure 55 : Présentation graphique de la répartition des patients selon le sexe et la période (laboratoire CHIFA).

D'après le graphique le pic est durant le mois aout 2021, où il y'a une prédominance masculine (213 cas), durant le reste de la pandémie on remarque une prédominance féminine durant le mois juillet (94 cas), durant le reste de la période on observe une disproportion entre les cas des femmes et des hommes.

1.3. Répartition des cas selon le sexe et l'âge :

Le graphique ci-dessous représente la répartition des patients selon le sexe et l'âge testés par sérologie (immunoglobulines M/G anti-SARS-CoV-2) au niveau de laboratoire : CHIFA

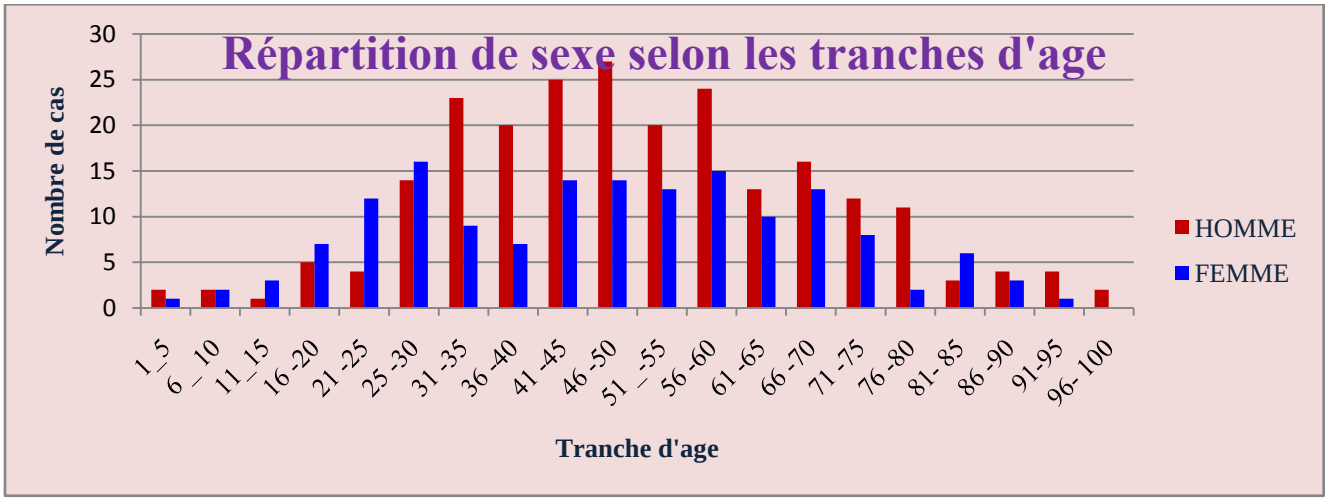


Figure 56 : Graphique qui montre la répartition de l'échantillon selon le sexe et l'âge.

On a remarqué d'après le graphique les tranches d'âge moins de 30 ans les femmes sont les plus touchés par rapport aux hommes, les cas adultes [30-70] ans les hommes étaient plus

vulnérable qu'aux femmes qu'elles ont enregistrées un plateau, pour les personnes âgées on a remarqué un déclin au nombre de cas pour les deux sexes.

1.4. Répartition des cas selon la sérologie :

Le graphique ci-dessous représente la répartition des patients selon le sexe et les résultats de sérologie (immunoglobulines M/G anti-SARS-CoV-2) au niveau de laboratoire : CHIFA.

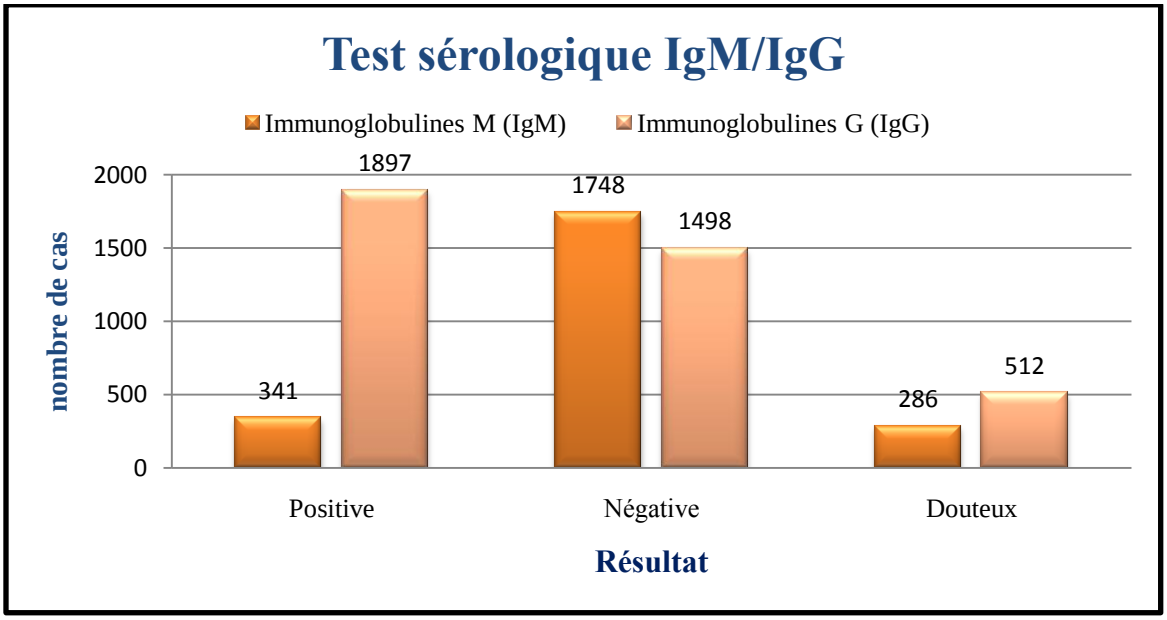


Figure 57 : Graphique qui représente la répartition des résultats sérologiques (IgM/IgG) (Laboratoire CHIFA).

On observe que les résultats de sérologie des anticorps IgG plus que les IgM anti SARS-CoV-2 avec un nombre de cas de 1897 et 341 respectivement, d'après le test de Khi (P<0,05) il y a une différence significative entre les résultats.

1.5. Répartition des cas selon les résultats de sérologie pour les immunoglobulines M et le sexe.

Les deux graphiques ci-dessous représentent la répartition des patients selon le sexe et les résultats de sérologie (immunoglobulines M anti-SARS-CoV-2) au niveau de laboratoire : CHIFA.

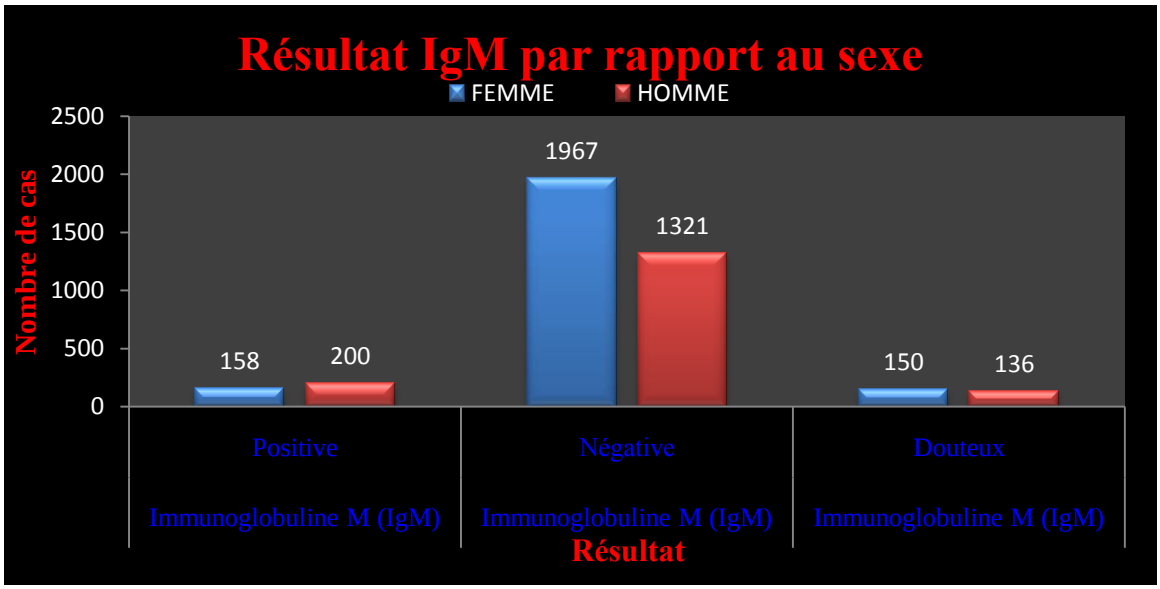


Figure 58 : Graphique qui représente les résultats de test sérologie IgM selon le sexe (Laboratoire CHIFA).

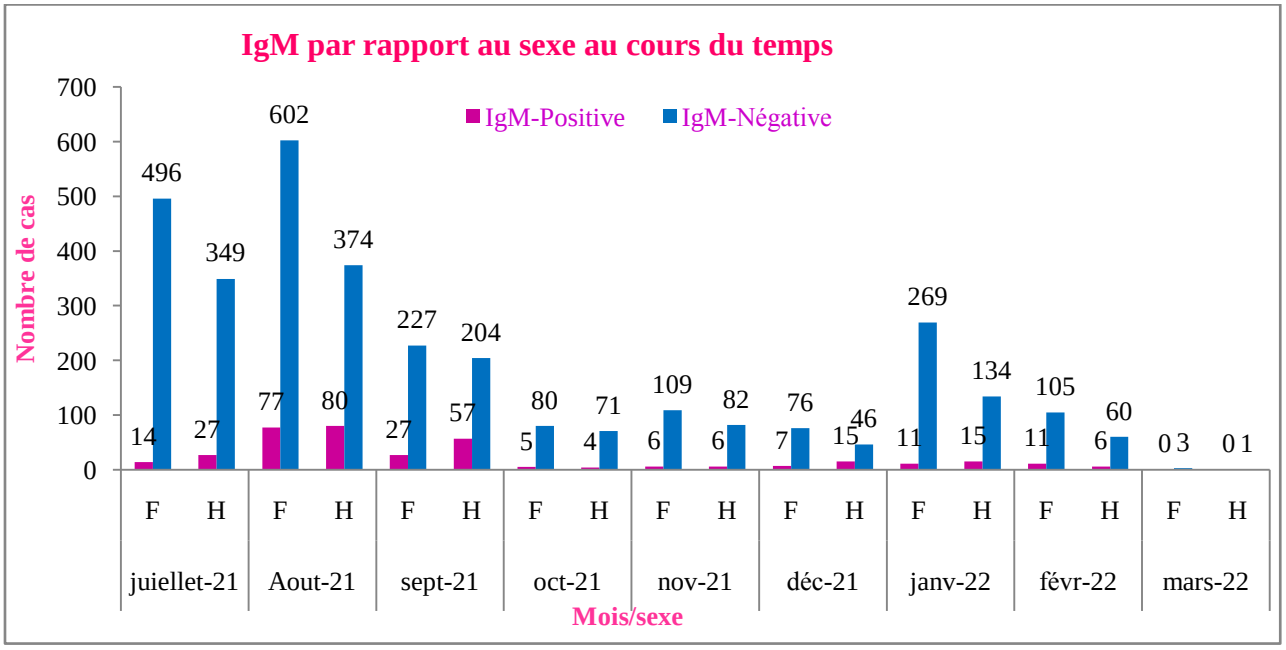


Figure 59 : Présentation graphique des résultats des tests sérologique IgM selon le sexe au cours du temps (laboratoire CHIFA).

On observe que les résultats IgM positif sont d'une prédominance masculine de 210 cas par rapport aux femmes avec 157 cas, représenté par un pic de 80 cas hommes au mois d'aout 2021.

1.6. Répartition des cas selon les résultats de sérologie pour les immunoglobulines G et le sexe :

Les deux graphiques ci-dessous représentent la répartition des patients selon le sexe et les résultats de sérologie (immunoglobulines G anti-SARS-CoV-2) au niveau de laboratoire : CHIFA.

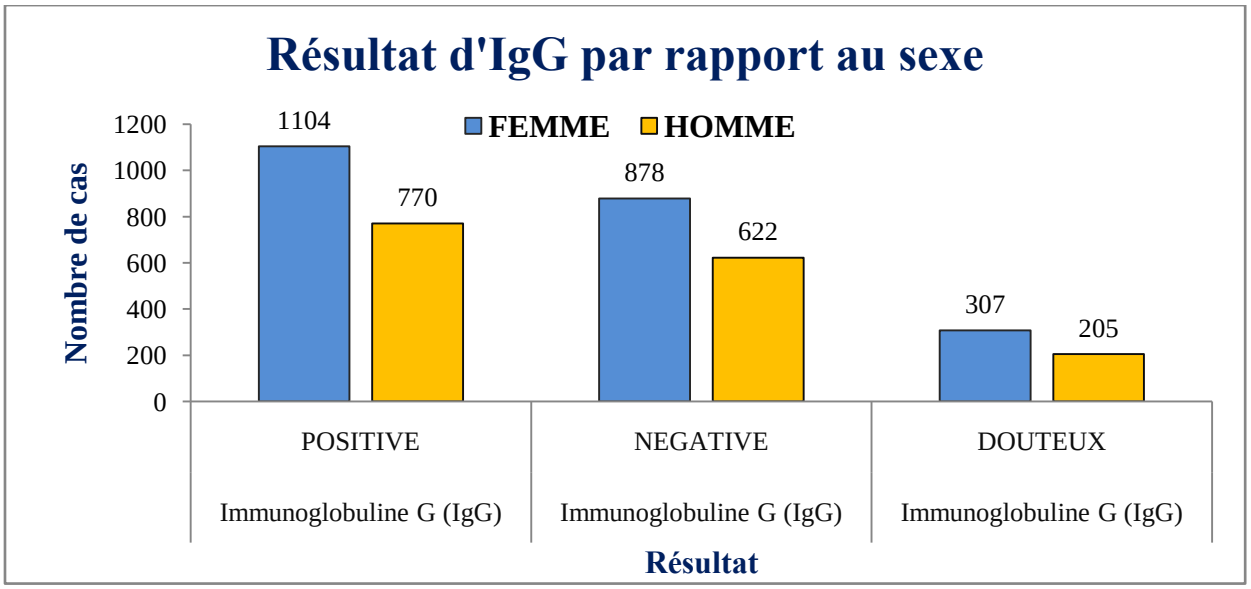


Figure 60 : Présentation graphique des résultats des tests sérologie IgG selon le sexe (laboratoire CHIFA).

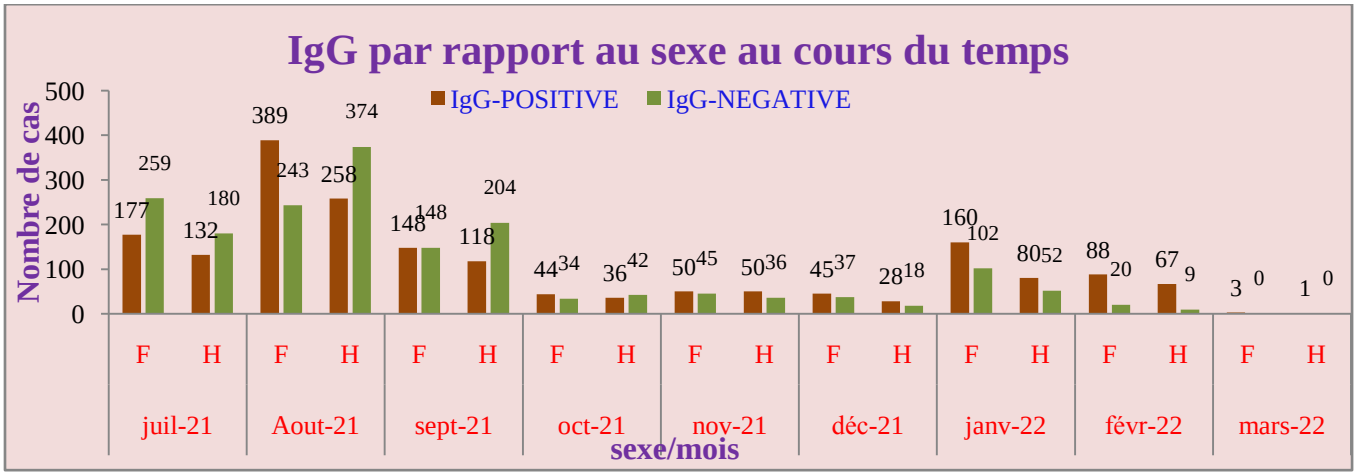


Figure 61 : Présentation graphique des résultats des tests sérologique IgG selon le sexe au cours du temps (laboratoire CHIFA).

On observe qu'il il y a une prédominance féminine avec 1104 cas pour les résultats IgG positif par rapport aux hommes avec 770 cas, selon le pic de aout le nombre de femmes IgG positif était 389 cas.

1.7. Répartition des cas selon le sexe :

Le graphique ci-dessous représente l'évolution de la pandémie en Algérie plus précisément dans la wilaya de Médéa a reconnu un pic durant la 3ème vague du des cas testé par sérologie (immunoglobulines G anti-SARS-CoV-2) au niveau de laboratoire : CHIFA.

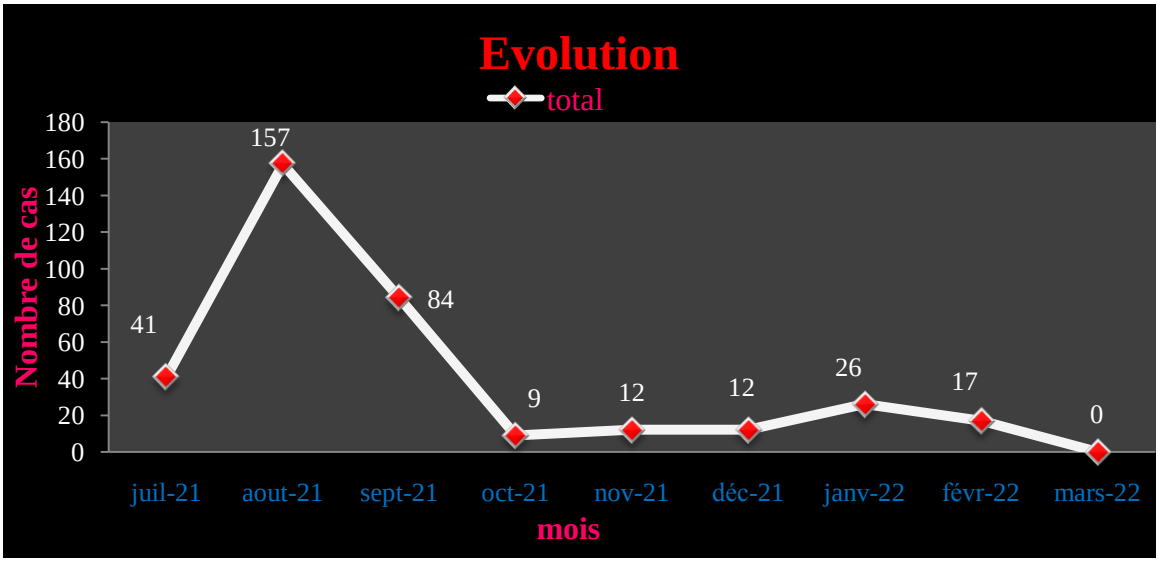


Figure 62 : Présentation graphique de la répartition des patients selon la période (Laboratoire CHIFA).

Le graphique présente un pic au mois d'aout 2021 avec 157 cas.

2.2 Coronavirus animale :

1. Etude sérologique :

Le tableau 05 présente les résultats des titres en anticorps pour coronavirus animale (aviaire).

2. Coronavirus animale (aviaire) :

Parmi les 30 élevages, 12 (40%) ont été testés positifs à la maladie de coronavirus animale (aviaire); comme ils ont été montré un faible CV et une différence significative ($p < 0,0001$) dans le titre en anticorps entre le premier et le deuxième échantillon (LSM ± SE, 1935.22 vs 4665.89 ± 369.25, CV (11-25%), et qui présentent des signes spécifiques (cliniques et lésionnels) et un taux de mortalité variable (17-33%) (Tableau 07, 08).

Tableau 07: Etude sérologique

Pathologie	Titres d'anti-corps		CV (%)	SE	P	Seropositivité (%)
	Moy 1	Moy 2				
Coronavirus animale (aviaire)	1935.22	4665.89	11-25	369.25	<0.0001	40.00

3. Etude de la fiabilité de diagnostic :

D'après nos résultats, nous avons observé que l'utilisation de signes nécropsiques et cliniques pour diagnostiquer les trois maladies était adaptée à nos résultats sérologiques (Tableau 09), conduisant à une très grande spécificité (100%).

En d'autres termes, tous les élevages suspectés avoir la maladie coronavirus animale (aviaire) avait des anticorps spécifiques. Cependant, les sensibilités étaient respectivement de 75,0. Donc pour la maladie, le diagnostic clinique et nécropsique ont été particulièrement fiables.

Tableau 09 : Sensibilité (%) et spécificité (%), avec intervalle de confiance à 95% (IC) et prévalence réelle du test sur la base des signes cliniques et lésionnels pour la détection de coronavirus animale (aviaire).

Pathologie	Sensitivité (%) (95%CI)	Specificité (%) (95%CI)	Prévalence (%) (95%CI)
Coronavirus animale (aviaire)	75.0 (50.5,99.5)	100.0 (100.0, 100.0)	40.0(22.5, 57.5)

4.1 Les facteurs influençant l'apparition de coronavirus animale (aviaire) :

Les facteurs influençant la séropositivité de coronavirus animale aviaire ont été représentés dans les tableaux 10.

4.1. Le coronavirus animal (aviaire) :

D'après nos résultats, lorsque les élevages ont été échantillonnés au printemps, la séropositivité a été inférieure de 40% (OR = 0,60, p = 0,036) par rapport à l'été. Cependant, il n'y a pas de différence significative entre les élevages échantillonnés en automne et au printemps.

Alors que les élevages ayant une densité supérieure à 10 sujets/m^2 sont significativement plus susceptibles d'être séropositif de 47% (OR = 1,47, p = 0,041) par rapport aux élevages qui ont une densité inferieure ou égale 10 sujets/m^2 sujets.

Par conséquent, les élevages ayant un âge supérieur à 30 jours est plus à être séropositif de 45% (OR = 1,455, p = 0,019) par rapport à ceux qui ont un âge de moins de 30 jours.

Cependant, il n'y a aucun effet significatif de la vaccination, le climat et la souche sur la séroconversion pour le coronavirus animale (aviaire) (Tableau 10).

Tableau 10 : Effet de facteurs de risque pour coronavirus animale (aviaire).

Facteurs	Classe	Prévalence	Estimation	SE	0R	95%CI	P
Protocole de vaccination*	1	41.6	0.43	0.33	1.54	0.79-2.99	0.19
	2	41.6	0.14	0.24	1.15	0.71-1.88	0.55
	3	16.6	Réf				
Saison	Automne	8.33	-0.24	0.19	0.78	0.53-1.13	0.19
	Printemps	0.00	-0.49	0.23	0.60	0.38-0.96	**0.03**
	Eté	91.6	Réf				
Souche	Arbor acres	41.6	-0.03	0.18	0.96	0.67-1.37	0.85
	Cobb 500	25.0	-0.31	0.33	0.73	0.37-1.41	0.35
	ISA	33.3	Réf				
Climat	Sec	75.0	-0.09	0.22	0.91	0.58-1.42	0.67
	Humide	25.0	Réf				
Densité (sujet/m^2)	>10	83.3	0.38	0.21	1.47	0.96-2.25	**0.04**
	≤10	16.7	Réf				
Age (jour)	>30	100.0	0.37	0.16	1.45	1.06-1.99	**0.01**
	≤30	0.00	Réf				

*protocole de vaccination, 1: primo-vaccination sans rappel;2: primo-vaccination avec un rappel; 3: primo-vaccination avec deux rappels.

4. Discussion :

4.1 Coronavirus humaine :

Notre étude a pour but de faire une enquête épidémiologique sur la COVID 19 dans la wilaya de Médéa. Pour cela, on a collecté les résultats de prélèvement sérologique d'après laboratoire : CHIFA, d'après les statistiques qu'on a effectuées sur les donnés collecté nos échantillons de laboratoire sont composés de :

- 1452 Femmes, 1342 Hommes (laboratoire privé CHIFA).

- **Répartition des cas selon le sexe :**

Dans notre étude, les résultats indiquent une prédominance masculine présentée par un pourcentage de 52% entre les femmes et les hommes testés au niveau de laboratoires CHIFA où il y a peut-être une relation entre le sexe et la contamination par le COVID-19,

D'autre études ont montré des résultats qui sont en accord avec nos résultats qui indique que les hommes sont plus susceptibles d'être touché par le covid par rapport aux femmes cela a était mentionné dans étude qui a déclaré que les différences biologiques dans les systèmes immunitaires entre les hommes et les femmes existent notamment les hormones sexuelles et l'expression élevée des récepteurs du coronavirus (ACE 2) chez les hommes, des niveaux plus élevés de tabagisme. De plus, les femmes ont une attitude plus responsable envers la pandémie de Covid-19 que les hommes **(G. M. Bwire, 2020) (Mustapha Sodqi, Latifa Marih, 2020).**

La sex-ratio est de 1,33 (2288/1718), soit quatre hommes infectés pour trois femmes. Cette légère prééminence du sexe masculin est retrouvée dans la majorité des pays (**D Hannoun et al 2020).** Cela en accord avec nos résultats.

Des résultats qui ne sont pas en accord avec nos résultats qui ont montre une égalité entre les femmes et les hommes testés où il n'y a pas une relation entre le sexe et la contamination par le COVID-19 **(Dahmani Anfal, Gasmi Silia Imene. 2021)**

- **Répartition des cas selon le sexe et la période :**

La COVID-19 est une pandémie qui a reconnu 4 vagues, durant la troisième vague en Algérie et plus précisément la wilaya de Médéa a reconnu 1 pic durant la 3$^{ème\ vague}$ qui s'étale de juillet jusqu'au septembre 2021, cela est due aux plusieurs facteurs.

Le pic était durant le mois d'aout selon les résultats statistiques de laboratoire privé CHIFA, le pic est dû à l'ouverture des frontières sans prendre des mesures sanitaires, malgré que les autorités sanitaires nationales appel a respecté les mesures de distanciation physique et les

autres mesures de protection pour évite tout contact avec d'autre personne qui peuvent être infecte ce pic on a pu le remarque dans d'autre pays musulmans.

- **Répartition des cas selon le sexe et l'âge :**

D'après les statistiques qu'on a fait pour l'étude de la distribution des tranches d'âges selon le sexe des patients notifiés comme cas positifs par sérologie (immunoglobulines M/G anti-SARS-CoV-2), d'une maniéré général les tranches d'âge les plus touchée sont entre 26 ans et 60 ans pour les jeunes âge les hommes était les plus touchées, c'est la même remarque pour les cas adultes, nos résultats sont en accords avec l'étude faite aux Etats-Unis, ils ont constatés que la séroprévalence du SRAS-CoV-2 était plus faible chez les personnes âgées que chez les jeunes adultes dans presque toutes les juridictions et faible chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans par rapport aux jeunes adultes **(K. L. Bajema et al, 2020).**

L'analyse des données par tranches d'âge d'une autre étude et aussi montre que plus de 90 % des cas cumulés sont notifiés chez les 25 ans et plus. En terme de proportion, ce sont les adultes âgés entre 25 et 49 ans qui représentent la part la plus importante avec 37,9 % des cas, suivis de près, des 60 ans et plus (34,8 %) avec une prédominance masculine (**D Hannoun et al 2020).**

D'après les statistiques qu'on a faites les enfants de moins de 16ans représentent un pourcentage de 2 %, ce qui accord avec une étude qui souligner que les enfants de moins de 15 ans ne sont pas épargnés. Ils représentent 2,2 % de la totalité des cas (**D Hannoun et al 2020).**

Une autre étude sue la démographie de COVID-19 montre que l'âge médian des patients atteints de la COVID-19 était compris entre 41 et 57ans. Il existe aussi une nette prédominance masculine allant de 50 à 75 %. Quant à l'enfant, l'infection par le SARS-Cov-2 semble peu fréquente et que une large étude rétrospective portant sur 171 patients âgés de moins de 16 ans, diagnostiqués par RT-PCR sur prélèvement naso-pharyngé, retrouvait un âge médian de 6,7 ans avec une prédominance masculine (60 %) **(Mustapha Sodqi, Latifa Marih, 2020).**

Une étude du doctorat en médecine durant l'année 2020 montre des résultats différents à notre statistique est que la tranche d'âge la plus touchée était celle de > 65ans avec un pourcentage de (29,32%), suivie de la tranche d'âge de [55-65[ans avec un pourcentage de (22,84%), tandis que les patients âgés <15ans représentaient (0,72%) des cas. Avec prédominance masculine **(Layes Asma, Ghenbazi Khadidja, 2020).**

- **Répartition des cas selon les résultats de sérologie :**
    - **Résultat des immunoglobulines M et G :**

Les réponses immunitaires au SARS-CoV-2 se produit dans les 7 à 10 premiers jours suivant l'infection, Ce pendant les résultats d'après le laboratoire CHIFA qui présente plus de cas IgG que IgM positif s'explique par :

- Il est souvent conseillé aux patients après une consultation médicale de se faire tester par sérologie après avoir attendre 2 semaines suite aux apparitions des symptômes ce qui coïncide avec des résultats beaucoup plus IgM négative et IgG positive ce qui indique que le patient est en phase de convalescents.
- La majorité des cas testé au niveau du laboratoire était en stade de rétablissement ou ils ont déjà développé les immunoglobulines G contre le virus, ou les IgM commencent à baisser pour atteindre des taux très faibles et disparaissent vers la septième semaine, alors que les IgG persistent au delà de la 7ème semaine.
- Les patients testés au niveau des laboratoires prive peuvent êtres des patients qui font un suivie pour leurs systèmes immunitaires et voire le développement de la réponse immunitaire ou ils sont majoritairement IgM négatif et IgG positif.

- **Résultat des immunoglobulines M et G selon le sexe et au cours du temps :**

Les résultats obtenus montrent que la plupart des résultats IgM positif ont une prédominance masculine même au cours des pics qui ont touché la willaya de Médéa, pour les résultats IgG positif était beaucoup plus des femmes que des hommes même lors du pic de la pandémie de COVID19 durant la troisième vague.

Les graphiques qui illustrent les résultats de sérologie pour IgM et IgG positif selon le sexe sépare et les graphique qui illustres la répartition des cas IgM et IgG positifs selon le sexe au cours du temps ce certifient avec ceux d'une étude faite sur les différences cliniques et immunologiques fondées sur le sexe dans COVID-19, ils ont observé des tendances dynamiques similaires des IgM et IgG totaux chez les patients masculins et féminins, sauf que les IgG totaux ont atteint un niveau relativement élevé au cours de la troisième semaine après l'apparition des symptômes chez les patients féminins, alors qu'il a fallu 4 semaines aux patients masculins pour obtenir un niveau d'anticorps comparable **(B. Huang et al, 2021).**

En outre, les patients féminins présentaient des niveaux d'IgG totaux significativement plus élevés que les patients masculins au cours des troisième, dixième et onzième semaine après l'apparition des symptômes. Ainsi que le niveau d'IgM spécifique à la RBD chez les patients féminins était inférieur à celui des patients masculins au cours des septièmes et huitièmes semaines après l'apparition des symptômes **(B. Huang et al, 2021)**.

- **L'évolution de la pandémie :**

D'après nos résultats présentés par les graphiques de l'évolution de la pandémie qui démontre les pics de la pandémie au niveau de wilaya de Médéa où c'était le pic qui présente le niveau élevé de contamination des patients par le SARS-CoV-2 pendant le mois d'aout.

1.2. Coronavirus animale :

1. Etude sérologique :

Dans cette étude, nous sommes concentrés sur une étude séro-épidémiologique des principales infections virales aviaires à travers une enquête et l'analyse des échantillons en laboratoire en utilisant la méthode ELISA pour un but d'évaluer le statut immunitaire en analysant la prévalence sérologique de coronavirus animale (aviaire) en élevage de poulets de chair dans la wilaya de Médéa.

Les élevages échantillonnés sont suspectés d'être infectés par coronavirus animale (aviaire), qui expriment des symptômes cliniques et des lésions typiques avec une morbidité et une mortalité élevées. La vaccination utilisée est un vaccin vivant pour tous les élevages. Nos résultats d'analyse sérologique montrent que les élevages échantillonnés présentent une séropositivité de 40% pour la maladie.

La détection d'anticorps spécifiques produits en réponse à une infection, ou après la vaccination permet d'une mesure de la réponse sérologique qui est une appréciatif pour l'état immunitaire en réponse aux maladies virales (**Picault et al., 1993 ; Fournier et al., 1995 ; Brigitte et al., 1997)**. D'autre part, les bandes protégées doivent avoir une moyenne de titre supérieur que le seuil de protection pour toutes les dates de l'analyse, sans être très élevé par rapport à celles résultant de la vaccination ou en l'absence de toutes sortes de signes cliniques spécifiques **(Gardin et al, 2002).**

Une étude sérologique montre que les élevages échantillonnés présentent une séropositivité de 53.3%, cette résultat est peu élevée que notre résultat **(FERARHA Mahdi, BADIS Oussama. 2017).**

2. Facteurs de risques :

Concernant les facteurs affectant la BI, notre résultats montre que lorsque les élevages ont été échantillonnés au printemps, la séropositivité a été inférieure de 40% (OR = 0,60, p = 0,036) par rapport à l'été. Cependant, il n'y a pas de différence significative entre les élevages échantillonnés en automne et au printemps.

Les cycles saisonniers des maladies infectieuses ont été attribués de manière diverse aux changements dans les conditions environnementales, à la prévalence ou à la virulence du pathogène, ou au comportement de l'hôte **(Dowell, 2001 ; Lopez, 2006)**. Ainsi, les maladies causées par les virus de la corona tels que l'IBV montrent une saisonnalité **(Raj et Jones 1997; Holmes 2003)** alors que la saison printanière en Algérie est considérée comme pourrait être la période optimale. L'origine de cette saisonnalité n'est pas claire. Cela peut être attribué aux changements environnementaux, aux changements dans la physiologie de l'hôte ou aux altérations du virus **(Dowell, 2001 ; Lopez, 2006).**

Une autre étude montre une forte prévalence de l'IBV qui avait été démontrée en Nouvelle-Zélande à partir d'échantillons prélevés pendant la période froide **(Ramneek et al, 2005),** ca est en contrarie avec nos résultats.

D'après nos résultats les élevages ayant une densité supérieure à 10 sujets / m2 étaient significativement moins séropositifs à coronavirus animale (aviaire) de 40% par rapport ceux ayant une densité inférieure ou égale à 10 sujets / m2. Cela peut implique que la surpopulation ne favorise pas forcément l'introduction ou l'implantation du virus.

Ainsi, les sujets âgés de plus de 30 jours étaient plus séropositifs de 73.3% par rapport les plus jeunes. Ces résultats en accord avec une étude qui on trouver que la séropositivité était 45% des sujet âgés de plus de 30 jours par rapport les plus jeunes **(MAIZATI Nour El Houda, 2019)**.

La mortalité peut augmenter chez les jeunes comme chez les adultes **(Picault J.P et al 1994).** Cependant, une mortalité peut se produire chez les poulets jeunes et âgés en raison de manifestations respiratoires ou rénales de l'infection **(Cavanagh et Naqi, 1997).**

Toutefois, l'utilisation de vaccins peut être permet de réduire l'expression de la maladie, donc ils n'empêchent pas l'infection. Ceci signifie donc qu'une circulation de coronavirus animale (aviaire) sera possible au sein d'un troupeau vacciné, sans expression de signes cliniques **(Léni, Pierre-André CORRAND, 2008).**

Une fois le virus de la bronchite infectieuse disséminé dans le milieu extérieur, il est difficile d'arrêter sa propagation dans l'élevage. La désinfection en particulier et l'hygiène de l'élevage, de l'alimentation et de l'habitat permettront de réduire la pression de ce virus dans un élevage **(Jean Bosco Ntirandekura, 2011).**

L'hygiène permet de limiter l'accès d'agents pathogènes ainsi que la propagation d'agents infectieux **(Jean Bosco Ntirandekura, 2011).**

Conclusion

Le SRAS-CoV-2 est un nouveau virus très contagieux à l'origine d'une grave maladie émergente qui peut, dans certains cas, provoquer une pneumonie hypoxémique potentiellement mortelle. La COVID-19 représente un défi sanitaire mondial majeur pour les années à venir. A l'issu de notre travail autour de l'incidence de la Covid- 19 dans la région de Médéa il s'est avéré qu'au sein de notre échantillon de 358 patients positifs au virus et par rapport à L'âge il ya une dominance masculine. Cette maladie a eu un fort impact sur la santé et la qualité de vie des populations mais surtout sur l'économie mondiale, provoquant une situation de pauvreté et de dépression profonde chez les personnes précaires, fragiles et à faibles revenus. D'où l'urgence de trouver des agents thérapeutiques préventifs et curatifs.

En conclusion, les avantages et les perspectives du diagnostic et de la surveillance basés sur les immunoglobulines sont d'une grande valeur pour les professionnels de la santé, les chercheurs, les gouvernements et le public dans cette situation de pandémie et de post-pandémie.

L'enquête sérologique sur coronavirus animale menée dans cette étude a fourni une importante portée sur les maladies virales dominantes chez les poulets de chair et a révélé que la séroprévalence était de 40%. En outre, les résultats suggèrent également que les facteurs de risque liés à la biosécurité et aux pratiques agricoles semblent jouer un rôle important dans la gravité de la maladie observée dans les fermes touchées. Si ces facteurs sont atténués, la gravité des problèmes de la maladie coronavirus animale (aviaire) dans les fermes sera grandement réduite. L'enquête sérologique montre que le coronavirus animal (aviaire) représente toujours un problème pour l'élevage avicole malgré la vaccination systématique.

En fin, un meilleur contrôle et une meilleure conduite des élevages permet une optimisation de ces secteurs d'activité.

Références bibliographiques

A. Rousseaua,b,∗, J.-R. Fenollandc, M. Labetoullea,b,. SARS-CoV-2, COVID-19 and the eye: An update on published data**.**2020**.**

Aakriti Gupta[1,2,3,20], Mahesh V. Madhavan 1,2,20, Kartik Sehgal 4,5,6,20, Nandini Nair7, Shiwani Mahajan 3,8, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. NATURE MEDICINE | VOL 26 | JULY 2020 | 1017–1032 | https://doi.org/10.1038/s41591-020-0968-3

Abdel-Moneim AS, EL_Kady MF, Ladman BS, Gelb J., Jr Analyse de la séquence du gène S1 d'une souche néphropathogène du virus de la bronchite infectieuse aviaire en Égypte. *Virol J.2006 ; 3 :78.* Doi : 10.1186/1743-422X_3_78.

Abdessamad DAOUI,. Profil épidémiologique, clinique et biologique des patients COVID-19 hospitalisés au CHR Hassan II d'Agadir.2021

Aber ghalia, Atti nesrine. étude de prévalence de covid-19 dans la région de wilaya de Tébessa,.2021. Tébessa.

Abu, Ahmad et al. 2020. "Insights into SARS-CoV-2 Genome, Structure, Evolution, Pathogenesis and Therapies:" (January).

Ahmed s. Abdel-moneim , 2017 : emerging and re-emerging infectious diseases of livestock pp133-166 / cite as : coronaviridae :infectious bronchitis virus.

Alfonso J. Rodriguez-Morales1,2,3, D. Katterine Bonilla-Aldana1,4, Graciela Josefina Balbin-Ramon3,5, Ali A. Rabaan6, Ranjit Sah7, Alberto Paniz-Mondolfi8,9,10, Pasquale.Pagliano11, Silvano Esposito11 1Public Health and Infection Research Group, Faculty of Health Sciences, Universidad Tecnológica de Pereira, Pereira, Colombia; History is repeating itself: Probable zoonotic spillover as the cause of the 2019 novel Coronavirus Epidemic**.**

Ambali A. G., Jone R. C Early Pathogenesis in chicks of infection with an enterotropic strain of infectious bronchitis virus, Avian Dis. (1990) 34:9l809-817

AMIR I. J, LEBAR, Zina, et al. Covid-19: virologie, épidémiologie et diagnostic biologique. Option/Bio, 2020, vol. 31, no 619, p. 15. https://www.emconsulte.com/article/1376902/covid-19-virologie-epidemiologie-et%C2%A0diagnostic- bio

Andersen, K.G.; Rambaut, A.; Lipkin, W.I.; Holmes, E.C.; Garry, R.F. The proximal origin of SARS-CoV-2. Nat. Med. 2020, 26, 450–452. Andersen, K.G.; Rambaut, A.; Lipkin, W.I.; Holmes, E.C.; Garry, R.F. The proximal origin of SARS-CoV-2. Nat. Med. 2020, 26, 450–452. http://dx.doi.org/10.1038/s41591-020-0820-9

Andrew G. Harrison [1] [2],Penghua [1]Tao Lin [1] [2], Penghua Wang 1*. Mécanismes de transmission et de pathogenèse du SRAS-CoV-2, 2020. https://doi.org/10.1016/j.it.2020.10.004

Animas, S. B., Otsuki, K., Tsubokura, M., Cook, J. K. (1994). Comparison of the susceptibility of chicks of different ages to infection with nephrosis/nephritis-causing strain of infectious bronchitis virus. Journal of Veterinary Medicine Sciences, 56, 449-53.

Anonyme 1 (2020) : Coronavirus. https://www.who.int/fr/healthtopics/coronavirus/coronavirus#tab=tab (consulté le 15/01/2021).

BADEREDDINE Intissar, L'INCIDENCE DE L'INFECTION COVID 19 CHEZ LES PERSONNELS SOIGNANTS DE L'EPH D'OUARGLA DURANT L'ANNEE 2020.

BALESTEROS M.L ,SANCHER S.M., ENJUANES L., Tow amino acid changes at the N-terminus of transmissible gastroenteritis coronavirus spike protein result in the loss of enteric tropism, Virology . 1997 , 227:378-388.

Banque mondiale, 2011. Atlas mondial des maladies de l'élevage- Une analyse quantitative des données mondiales sur la santé animale (2006-2009) [En ligne. disponible sur : https://openknowledge.worldbank.org/handle/10986/27118.

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.

Belouzard, Sandrine, Jean K. Millet, Beth N. Licitra, and Gary R. Whittaker. 2012. "Mechanisms of Coronavirus Cell Entry Mediated by the Viral Spike Protein." Viruses 4(6): 1011–33.

BEN DAOUD Imene,MASKER Yamna. Enquête sérologique sur la Bronchite Infectieuse chez le poulet de chair dans la région nord d'Algérie.2016/2017

Bérangère Joly [1 2 *], Nicolas Béranger [1 2] ,Maxime Delrue [1 2],MarieNeuwirth [1 3],Nathalie Itzhar-Baïkian [1 2],Arezki Hadj-Ali 1,Alain Stepanian [1 2],Agnès Veyradier [1 2],Virginie Siguret [1 3].Physiopathologie et anomalies de l'hémostase chez les patients de réanimation atteints de Covid-19Volume 27, numéro 1, Janvier-Février 2021.

Boltz D.A., Nakai M., Bahra J.M., Avian infectious bronchitis virus: a possible cause ofreducedfertilityintherooster,AvianDis. (2004) 48:909–915

Bosso, Mira, Thangavel Alphonse Thanaraj, Mohamed Abu-Farha, Muath Alanbaei, Jehad Abubaker, et Fahd Al-Mulla. 2020. « The Two Faces of ACE2: The Role of ACE2 Receptor and Its Polymorphisms in Hypertension and COVID-19 ». Molecular Therapy. Methods & Clinical Development 18 (septembre): 321- 27. https://doi.org/10.1016/j.omtm.2020.06.017.

Bouguelli malak, Guermat yousra. Étude épidémiologique sur le cov-19 dans la commune d'AIN M'LILA et recherche des activités biologiques de l'Artemisia herba alba pour des applications thérapeutique 2020-2021.

Boukhedimi Nawel ,Talaiche Selma, Hadj hamdi Raounek. Etude épidémiologique rétrospective de l'incidence de la Covid -19 dans la région de Médéa. 2020/2021

Brice robine etpierre-yvesmoalic, 2009 :une manifestation clinique de la bronchite infectieuse: les poules fausses pondeuses; évolution en france des coronavirus responsables .

BRINIS Houda et ABDERREZAK Asma. Contribution à l'étude de coronavirus (SARS-CoV2) à M'sila 2020/2021.

Brugére-Picoux Jeanne et Vaillancourt Jean pierre et Bouzouaia Moncef et Shivaprasad HL et Venne Daniel, 2015: Manuel de pathologie aviaire, P: 165-171.

Brugére-Picoux Jeanne et Vaillancourt Jean pierre et Bouzouaia Moncef et Shivaprasad HL et Venne Daniel, 2015: Manuel de pathologie aviaire, P: 165-171.

BULUT, Cemal et KATO, Yasuyuki. Epidemiology of COVID-19. Turkish journal of medical sciences, 2020, vol. 50, no SI-1, p. 563-570. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32299206/

Bushnell, L.D., Brandly, C.A., 1933. Laryngotracheitis in Chicks*. Poultry Science 12, 55–60. https://doi.org/10.3382/ps.0120055

C. Waechter. Clinical and paraclinical features of COVID-19, Virological diagnosis.2020, https://doi.org/10.1016/j.npg.2021.05.011

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

Cavanagh and Naqi, Infectious bronchitis, Diseases of poultry, Iowa, pp. pp. 101119, 2003.

Cavanagh David, 2007: Coronavirus avian infectious bronchitis virus, P: 281-297.

Cavanagh, D., Naqi, S. A. (1997): Infectious bronchitis In: Calnekb.W., Barnes, H. J., Beard, C. W., et *al.* Diseases of poultry, 10th edition, 511-526.

Chan JF., Kok KH., Zhu Z. et al., (2020). Caractérisation génomique du nouveau coronavirus pathogène humain de 2019 isolé d'un patient atteint de pneumonie atypique après une visite à Wuhan. Les microbes émergents infectent, 9(1) :221 : 236.

Chan, Jasper Fuk Woo et al. 2020. "Genomic Characterization of the 2019 Novel HumanPathogenic Coronavirus Isolated from a Patient with Atypical Pneumonia after Visiting Wuhan." Emerging Microbes and Infections 9(1): 221–36.

CHANTAL BERTHOLOM Professeur de microbiologie. Réponse immunitaire associée au Sars-CoV-2. Réponse immunitaire innée et adaptive D'après une communication de J. Martin - Nantes. Webinar Société française de microbiologie, 22 septembre 2020.

CHARFI, M.R., Covid-19: Première pandémie grave du 21ème siècle Covid-19: First severe pandemic of the 21st century. La Tunisiemedicale, 2020, vol. 98, no 04, p. 255 257.Https://www.researchgate.net/publication/341355316_Covid19_First_severe_pandemic_of_t e_21st_century.

Clini Sciences, Réactifs et instruments pour l'immunologie, la biologie cellulaire et la biologie moléculaire. SARS-CoV-2 (Covid-19) : Test Rapide IgG/IgM pour le diagnostic 2021.

Corman VH, Muth D, Niemeyer D et al. Hosts and sources of endemic human coronaviruses. Adv Virus Res. 2018;100:163-88.

Corrand Leni Pierre-Ander, 2008: Evaluation de l'efficacité de souche vaccinales contres un variant de la bronchite infectieuse aviaire isole au Québec, P: 22-42.

Corrand, L.P.A. (2008). Evaluation de l'efficacité de souches vaccinales contre un variant de la bronchite infectieuse aviaire isole au Québec", thèse de Dr vétérinaire, Toulouse 3, 4098.

Coutard B., Valle C., de Lamballerie X., Canard B., Seidah N.G., Decroly E. The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade. *Antiviral Res.* 2020;176:104742

D Hannoun[a], A Boughoufalah[a], H Hellal[a], K Meziani[a], A Lazazi Attig[a], K Aït Oubelli[a], N Aouchar[a], L Rahal [a],*. Covid-19: Epidemiological situation and evolution in Algeria 2020. https://www.asjp.cerist.dz/en/PresentationRevue/588

D. Cavanagh, Coronavirus avian infectious bronchitis virus, Vet. Res., vol. 38, no. 2, pp. 281 297, Mar. 2007. [3] D.

D. Cavanagh, Coronavirus IBV: structural characterization of the spike protein, J. Gen. Virol., vol. 64 (Pt 12), pp. 25772583, Dec. 1983

D. Cavanagh, P. J. Davis, J. H. Darbyshire, and R. W. Peters, Coronavirus IBV: virus retaining spike glycopolypeptide S2 but not S1 is unable to induce virus-neutralizing or haemagglutination-inhibiting antibody, or induce chicken tracheal protection, J. Gen. Virol., vol. 67 (Pt 7), pp. 14351442, Jul. 1986.

D. Planas et al., "Reduced sensitivity of SARS-CoV-2 variant Delta to antibody neutralization," Nature, vol. 596, no. 7871, pp. 276–280, 2021, doi: 10.1038/s41586-02103777-9

Dahmani Anfal ,Gasmi Silia Imene. « Enquête épidémiologique sur le COVID-19 dans la wilaya de Médéa, basée sur une étude sérologique et antigénique ». Médéa, 2020/2021.

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

DAVENNE E., GIOT J., et HUYNEN P., Coronavirus et COVID-19: le point sur une pandémie galopante. Revue Médicale de Liège, 2020, vol. 75 https://orbi.uliege.be/handle/2268/252188

DAVENNE E., GIOT J., et HUYNEN P., Coronavirus et COVID-19: le point sur une pandémie galopante. Revue Médicale de Liège, 2020, vol. 75 https://orbi.uliege.be/handle/2268/252188

DE WIT J.J., DE JONG M. C. M., PIJPERS A., VERHEIJDEN JH. Transmission of infectious bronchitis virus within vaccinated and unvaccinated groups of chickens Avian Pathology, 1998, 27:464-471

DJELLABI Imene ; ARIBI Fahima. Etude Sérologique de la Bronchite Infectieuse Aviaire 2020/2021.

Drexler JF, Corman VM, Drosten C. Ecology, evolution and classification of bat coronaviruses in the aftermath of SARS. Antiviral Res. 2014;101:45-56.

Drosten C, Gunther S, Preiser W et al. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. N Engl J Med. 2003;348:1967-76.

Ducatez MF, et al. Molecular and antigenic evolution and geographical spread of H5N1 highly pathogenic avian influenza viruses in western Africa. Journal of General Virology 2007; 88: 2297–2306. 3.

Eid AAM. Infectious bronchitis virus infection in Egypt. In: Kaleta EF, Heffels_Redmann U, editors. *Proeedings of the International symposium on infectious bronchitis and pneumovirus infections in poultry. Germany: Rauischholzhausen; 1998.*

Enjuanes, L, D.Brian, D.Cavanagh, K.Holmes M. M. C. Lai, H.Laude, P, Masten, P.Rottier, S.Siddell, W.1.M,Spaan, F.Taguchi, P.Talbot, P.2000 coronaviridae.In virus Taxonomy.Academic Press, New York, 835-849.

F. Salamanna, M. Maglio, M. P. Landini, and M. Fini, "Body Localization of ACE-2: On the Trail of the Keyhole of SARS-CoV-2," Front. Med., vol. 7, no. December, pp. 1–24, 2020, doi: 10.3389/fmed.2020.594495.

Farid Haddouche, 2016; article bouira: la bronchite infectieuse foudroie le poulet, le journal liberté.

FERARHA Mahdi, BADIS Oussama. Enquête épidémio-sérologique sur la Bronchite Infectieuse en élevage de poulet de chair dans la région « Nord d'Algérie. 2017

Fields, B.N., Knipe, D.M., Howley, P.M. (Eds.), 2013. Fields virology, 6th ed. ed. Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.

G. M. Bwire, "Coronavirus: Why Men are More Vulnerable to Covid-19 Than Women?," SN Compr. Clin. Med., vol. 2, no. 7, pp. 874–876, 2020, https://doi: 10.1007/s42399-020-00341w

G. M. Bwire, "Coronavirus: Why Men are More Vulnerable to Covid-19 Than Women?," SN Compr. Clin. Med., vol. 2, no. 7, pp. 874–876, 2020, doi: 10.1007/s42399-020-00341w.

Gabrial Birgand, Solen Karneis, jean-christophe lucet, modes of transmission of SARS-COV-2: what is the current evidence?. CPias, centre de prévention des infections associées aux soins TourvilleCHU de Nantes, 5 rue du Pr Yves Boquien, 44000 Nantes E-mail address: gbirgand@gmail.com (G. Birgand). https://doi.org/10.1016/j.mmifmc.2021.11.001 2772-7432/© 2021 Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF).

GONZALEZ, J. M., PENZES, Z., ALMAZAN, F., CALVO, E. & ENJUANES, L. 2002. Stabilization of a full-length infectious DNA clone of transmissible gastroenteritis coronavirus by the insertion of an intron. Journal of Virology. vol. 76 no.9 4655-4661p.

GOUGH R., ALEXANDER D.J. Bronchite infectieuse aviaire (chapitre 2.7.6) In : Office International des Epizooties Manuel Terrestre de l'OIE, 2005, 969-981.

GOUMENOU M., SPANDIDOS D A., et TSATSAKIS, Aristidis. Possibility of transmission through dogs being a contributing factor to the extreme Covid-19 outbreak in North Italy. Molecularmedicine reports, 2020, vol. 21, no 6, p. 2293-2295. https://www.spandidos-publications.com/10.3892/mmr.2020.11037/abstract (RGPH 2008). Exploitation exhaustive du recensementgénéral de la population et de l'habitat. https://www.ons.dz/IMG/pdf/demographie.pdf.

Guérin Jean-Luc et Dominique Balloy et Villate Dier, 2011: Maladies des volailles (3eme édition), P: 09-68 et 212-228.

H. Wang, X. Li, T. Li, S. Zhang, L. Wang, X. Wu, et al.The genetic sequence, origin,and diagnosis of SARS-CoV-2 Eur J Clin Microbiol Infect Dis (2020), pp. 1-7

Haute Autorité de Santé (HAS) : Jean-Daniel Lelièvre, Agnès Gautheret-Dejean, Karine Petitprez, Sophie Tchakamian. Aspects immunologiques et virologiques de l'infection par le SARS-CoV-2 Aspects immunologiques et virologiques de l'infection par le SARS-CoV-2 - Variabilité génétique, réponses immunitaires, plateformes vaccinales et modèles animaux. 2020. https://dpi.sante.gouv.fr/

Helal, Mohamed A., Shaimaa Shouman, Ahmad Abdelwaly, Ahmed O. Elmehrath, Mohamed Essawy, Shireen M. Sayed, Amr H. Saleh, et Nagwa El-Badri. 2020. « Molecular Basis of the Potential Interaction of SARS-CoV-2 Spike Protein to CD147 in COVID-19 Associated-Lymphopenia. » Journal of Biomolecular Structure & Dynamics, septembre, 1- 11. https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1822208.

Hoffmann, Markus et al. 2020. "SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor." Cell 181(2): 271-280.e8.

Holmes, K. V. (1990). Coronaviridae and their replication. In "Fields Virology" (B. N. Fields and D. M. Knipe, eds.), pp. 841-856. Raven Press, New York

IGNJATOVIC J., ASHTON F. Detection and differentiation of avian infectious bronchitis viruses using a monoclonal antibody-based ELISA Avian Pathology, 1996, 25:721-736.

Institut pasteur, 2020, sars https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/sras

Issam RAOUAK, THÈSE POUR LE DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE., Hypothèses Physiopathologiques des atteintes neurologiques du SARS-Cov 2.,2020

J.-L. Angot , J. Brugère-Picoux. General introduction to animal and human coronaviruses
Doi : 10.1016/j.banm.2021 .05.011

Jackwood M. W.,HILT D.A (1992). *Infectious bronchitis virus detection in allantoic fluid using the polymerase chain reaction and DNA probe. Avian Dis 36,403_409.*

Jean Bosco Ntirandekura. SEROPREVALENCE DE LA BRONCHITE INFECTIEUSE EN AVICULTURE TRADITIONNELLE AU SENEGAL, 2011

JUCKEL, Dylan, DUBUISSON, Jean, et BELOUZARD, Sandrine. Les coronavirus, ennemis incertains. médecine/sciences, 2020, vol. 36, no 6-7, p. 633-641

https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/full_html/2020/06/msc200147/msc200147.html

Jungherr,E.L., Chomiak, T, W.& Luginbuhl, R.E (1956). Immunologic differences in strains of infectious bronchitis virus. In Proceedings of 60 th Annual Meeting of the united states livestock Sanitary Association (pp.203209).

Kaddour I., 2020. Rôle de l'idec dans la gestion de la crise sanitaire de COVID-19 en ehipad. DU Infirmier(e) Référent(e) et Coordinateur (trice) en EHPAD et en SSIAD, IRCO UNIVERSITE PARIS DESCARTES. Paris. p : 2.

Kashongwe, I. M., Lepira, F. B., Tuma, H. N., Situakibanza, J. R. R. M., Sumaili, E. K., Ntumba, J. M., &Murhula, I. K, 2020. Manifestations cliniques de l'infection à Coronavirus SARS-Cov-2 (COVID-19) Clinical characteristics of coronavirus infection disease (COVID-19). Ann. Afr. Med, 13(3).

Ke Wang*1, Wei Chen*4, Yu-Sen Zhou*4, Jian-Qi Lian*3, Zheng Zhang*1, Peng Du*4, Li Gong*3, Yang Zhang*1,et al., SARS-CoV-2 invades host cells via a novel route: CD147-spike protein.2020., this version posted March 14, 2020. The copyright holder for this preprint; https://doi.org/10.1101/2020.03.14.988345bioRxiv preprint doi:

Kim, D.; Lee, J.Y.; Yang, J.S.; Kim, J.W.; Kim, V.N.; Chang, H. The Architecture of SARS-CoV-2 Transcriptome. Cell 2020, 181, 1–8 http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.011

KIN N et VABRET A. Les infections à coronavirus humains. Revue francophone des laboratoires, 2016, vol. 2016, no 487, p. 25-33. https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1773035X16303690.

Klein, Steffen et al. 2020. "SARS-CoV-2 Structure and Replication Characterized by in Situ Cryo-Electron Tomography." Nature Communications 11(1): 1–10.

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

Korea Centers for Disease Control and Prevention. Middle East respiratory syndrome coronavirus outbreak in the Republic of Korea. Osong Public Health Res Perspect. 2015;6: 269-78.

Kuba K, Imai Y, Rao S et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. Nat Med. 2005;11:875-9.

Kuba, Keiji et al. 2005. "A Crucial Role of Angiotensin Converting Enzyme 2 (ACE2) in SARS Coronavirus-Induced Lung Injury." Nature Medicine 11(8): 875–79.

Lan, Jun, Jiwan Ge, Jinfang Yu, Sisi Shan, Huan Zhou, Shilong Fan, Qi Zhang, et al. 2020. « Structure of the SARS-CoV-2 Spike Receptor-Binding Domain Bound to the ACE2 Receptor ». Nature 581 (7807): 215- 20. https://doi.org/10.1038/s41586-020-2180-5.

LAYES Asma & GHENBAZI Khadidja, PROFIL CLINIQUE, PARACLINIQUE ET THERAPEUTIQUE DES MALADES COVID-19 PRIS EN CHARGE A L'EPH D'OUARGLA DURANT L'ANNEE 2020.

LAYES Asma ,GHENBAZI Khadidja, PROFIL CLINIQUE, PARACLINIQUE ET THERAPEUTIQUE DES MALADES COVID-19 PRIS EN CHARGE A L'EPH D'OUARGLA DURANT L'ANNEE 2020.

Léa CACOUB*, Patrice CACOUB ,** SARS-CoV-2, COVID-19 et inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone CARDIOLOGIE PRATIQUE. Actualités ; 7 AVRIL 2020 * Université Paris VII, Denis Diderot ; INSERM UMRS 942 ; Paris ; APHP, Hôpital Lariboisière,Département de cardiologie. ** UPMC Univ Paris 06, UMR 7211, and InflammationImmunopathology-Biotherapy Department (DHU i2B), F-75005, Paris ; INSERM, UMR_S 959, F-75013, Paris ; CNRS, FRE3632, Paris ; APHP, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Department of Internal Medicine and Clinical Immunology .

Lee N, Hui D, Wu A et al. A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. N Engl J Med. 2003;348:1986-94.

Léni, Pierre-André CORRAND. EVALUATION DE L'EFFICACITE DE SOUCHES VACCINALES CONTRE UN VARIANT DE LA BRONCHITE INFECTIEUSE AVIAIRE ISOLE AU QUEBEC **2008.**

Li W., Ren W., Smith C. et al., (2005). Les chauves-souris sont des réservoirs naturels de coronavirus de type SRAS. Science, 310 : 676–679.

Lucas C. Godoy MD, Ewan C. Goligher MD PhD, Patrick R. Lawler MD MSP, Arthur S. Slutsky MD MSc, Ryan Zarychanski MD MSc, .REVUE : Prévoir et gérer la coagulopathie et les manifestations thrombotiques de la COVID-19 sévère.2020. www.cmaj.ca/lookup/doi/10.1503/cmaj.201240

Lucas, J. M., L. True, S. Hawley, M. Matsumura, C. Morrissey, R. Vessella, et P. S. Nelson. 2008. « The Androgen-Regulated Type II Serine Protease TMPRSS2 Is Differentially Expressed and Mislocalized in Prostate Adenocarcinoma ». The Journal of Pathology 215 (2): 118- 25. https://doi.org/10.1002/path.2330.

Lucie Darriverre, Fabienne Fieux∗, Christophe de la Jonquière. *Acute renal failure during COVID-19 epidemic,2020. https://doi.org/10.1016/j.pratan.2020.07.004*

M. Godet, R. LHaridon, J. F. Vautherot, and H. Laude, TGEV corona virus ORF4 encodes a membrane protein that is incorporated into virions, Virology, vol. 188, no. 2, pp. 666675, Jun. 1992.

M. J. Raamsman, J. K. Locker, A. de Hooge, A. A. de Vries, G. Griffiths, H. Vennema, and P. J. Rottier, Characterization of the coronavirus mouse hepatitis virus strain A59 small membrane protein E, J. Virol., vol. 74, no. 5, pp. 23332342, Mar. 2000.

M. W. Jackwood, Review of infectious bronchitis virus around the world, Avian Dis., vol. 56, no. 4, pp. 634641, 2012

M. W. Jackwood, Review of infectious bronchitis virus around the world, Avian Dis., vol. 56, no. 4, pp. 634641, 2012.

MAIZATI Nour El Houda. ENQUTE SUR LES PRINCIPALES PATHOLOGIES EN ELEVAGE DE POULET DE CHAIR DANS LA REGION CENTRE D'ALGERIE**. 2018/2019**

Malas N., Mazie I., Elsayed N. et al., (2020). Thromboembolism risk of COVID-19 is high and associated with a higher risk of mortality: A systematic review and meta-analysis. Clinical Medicine, 29-30: https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100639

Maminiaina OF, Razafindrafara MS, Randriamamisolonirina AT, Andriamaroarison TD, Razafinarivo TD, Andrianony SA, Ravelomanantsoa MA, Raberiaka TH, Zanamasy RC, Hevidrazana JL, Rasamoel PV, Koko, Rajaonarison JJ, Rakotonirina HHC., 2020. Connaissances Actuelles Sur Les Coronavirus Bulletin de l'Académie Malgache (en cours).

Manoj Kumar and Souhaila Al Khodor. Pathophysiology and treatment strategies for COVID-19, 2020. https://doi.org/10.1186/s12967-020-02520-8

Michael M. C. Lai* and David Cavanaght. THE MOLECULAR BIOLOGY OF CORONAVIRUSES 1997; *Department of Molecular Microbiology and Immunology Howard Hughes Medical Institute.

Michel Segondy. Dossier scientifique (REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRE),2020 Les coronavirus humains**.**Pôle biologie-pathologie, département de microbiologie, Hôpital Saint-Éloi, 80 avenue Augustin-Fliche, 34295 Montpellier cedex 05, France Adresse e-mail : m-segondy@chu-montpellier.fr (M. Segondy).

MOHAMED BELKEBIR Amina;RALEMI Zakaria. Enquête sur la Bronchite Infectieuse en élevage de poulet de chair dans les régions de Blida et Bouira 2017/2018 ; Projet de fin d'études en vue de l'obtention du Diplôme de Docteur Vétérinaire.

Mustapha Sodqi Latifa Marih [1 3], . COVID-19: epidemiology and pathophysiology. Batna J Med Sci 2020;7:S3-S8 2020

Mustapha Sodqi[1,2], Latifa Marih[1,3.] . COVID-19: epidemiology and pathophysiology, 2020. Batna J Med Sci 2020;7:S3-S8.

Naili douaouda naila, Marouf salma. Enquête sur la bronchite infectieuse chez la poule pondeuse dans les régions de Bouira et Médéa, 2016/2017.

Neuman, Benjamin W. et al. 2011. "A Structural Analysis of M Protein in Coronavirus Assembly and Morphology." Journal of Structural Biology 174(1): 11–22.

Ntirandekura Jean Bosco, 2011: Séroprévalence de la bronchite infectieuse en aviculture traditionnelle au Sénégal, P: 06-12.

Organisation mondiale de la Santé (2020). Détection des antigènes à l'aide de tests immunologiques rapides pour le diagnostic de l'infection à SARS-CoV-2. [En ligne]. WHO/2019-nCoV/Antigen_Detection/2020.1 (consulté le 10/05/2021).

Organization WH: Rolling updates on coronavirus disease (COVID-19). 2020. https ://wwww.hoint /emerg encie s/disea ses/novel -coron aviru s-2019/event s-as-they-happe n.

P. S. Masters, The molecular biology of coronaviruses, Adv. Virus Res., vol. 66, pp. 193292, 2006.

Paterson EH, Hymas TA. Antibiotics in the treatement of unfamiliar turkey disease,poutry Sci 1951;30:466_8.

Paul Hofmana,∗,b,c, Marie-Christine Copind,e,Arnault Tauziede-Espariatf, Homa Adle-Biassetteg,Francesco Fortarezzah, Thierry Passeroni,Isabelle Salmonj, Fiorella Calabreseh,. Histopathological features due to the SARS-CoV-2. https://doi.org/10.1016/j.annpat.2020.12.009

Picault J.P., Drouin P., Lamandé Josiane, Allée Chantal,T oux J.Y., L€ Coq H., Guittet Michèlee t BennejeanG . L'EPIZOOTIE RECENTE DE BRONCHITE INFECTIEUSE AVIAIRE EN FRANCE : IMPORTANCE, EVOLUTION ET ETIOI'GIE. **1994** CNEVA, Iaboratoire Central de Recherches Avicole et Porcine, B.P. 53, Z}440 Ploufuagan.

Plaçais, L. & Richier, Q. COVID-19 : caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques chez l'adulte, la femme enceinte et l'enfant. Une mise au point au cœur de la pandémie. Rev. Médecine Interne 41, 308–318 (2020).

R. Chakravarti et al., "A review on potential of natural products in the management of COVID-19," RSC Adv., vol. 11, no. 27, pp. 16711–16735, 2021, doi: 10.1039/d1ra00644d.

R. Zeiser, B.R. BlazarAcute graft-versus-host disease – biologic process prevention, and therapy N Engl J Med, 377 (2017), pp. 2167-2179.

Rabi FA, Al Zoubi MS, Kasasbeh GA, Salameh DM, Al-Nasser AD. SARS-CoV-2 and Coronavirus Disease 2019: What We Know So Far. Pathogens. mars 2020 ;9

Riddell C. 2001: Avian histopathology (Infectious Bronchitis) (Second Edition) American Association of Avian Pathology.

Said Kamel 1.Alexandre Raynor 2..Samuel Zozor 3.Geneviève Lacape 4.Valéry Brunel 5.Valérie Nivet-Antoine 6.Delphine Collin-Chavagnac 7.Katell Peoc'h 8 2.Ariel Cohen ,et al. Atteintes myocardiques au cours de la maladie à coronavirus 19 (Covid-19):principaux mécanismes physiopathologiques rt utilité clinique des biomarqueurs cardiaque. Volume 79,

numéro 3, Mai-juin 2021. **(** Pacifique Levy Pour le Groupe de Travail de la SFBC « Marqueurs Biochimiques de la pathologie Covid-19 » 14 *).

Sallard E., Holloy J., Decroly E. et al, (2020). Retrouver les origines du SARS-CoV-2 dans les phylogénies de coronavirus. Médecine /sciences, 36(8-9) : 783-796.

Sanche S, Lin YT, Xu C et al. High contagiousness and rapid spread of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. Emerg Infect Dis. 2020 ; 26 : 1470-7.

Savarino A, Di Trani L, Donatelli I, Cauda R, Cassone A. New insights into the antiviral effects of chloroquine. Lancet Infect Dis. 2006;6(2):67–9.

Schalk, Hawn, 1931. First Report of Infectious Bronchitis in North Dakota - An Apparently New Respiratory Disease of Chicks. Journal of the American Veterinary Medical Association 78, 413–422.

Schoeman, Dewald, and Burtram C. Fielding. 2019. "Coronavirus Envelope Protein: Current Knowledge." Virology Journal 16(1): 1–22.

SEMMANI Naoual , TAREB Kahina. Etude bibliographique portant sur la COVID-19,. TIZI-OUZOU ,2020/2021

Seyed Hamid Safiabadi Tali , [# a, b,] * Jason J. LeBlanc , [# c, d, e, f,] * Zubi Sadiq , [a,] * Oyejide Damilola Oyewunmi , [a,] * Carolina Camargo , [g,] * Bahareh Nikpour , [h,] * Narges Armanfard , [h, i,] * Selena M. Sagan , [g, j,] * et Sana Jahanshahi-Anbuhi [a,.] . Outils et techniques pour la détection du coronavirus 2 (SARS-CoV-2)/COVID-19 du syndrome respiratoire aigu sévère.2021

Sharmi W. Thor1,Deborah A . Hilt, Jessica C. Kissinger, Andrew H. Paterson , and Mark W . Jackwood. Recombinaison dans le virus de la bronchite infectieuse aviaire gamma-coronavirus 2011.

Sheble A, Sabry M, Davelaar F, Burger A, Khafagy A, Moustafa F, et al. situation actuelle de la bronchite infectieuse en Egypte. *J Égypte Vet Med Assoc.* 1986; 4 : 393-411.

SHEREEN M., Suliman., KAZMI., Abeer., et al. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. Journal of advanced research, 2020, vol. 24, p. 91-98. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32257431/

Shereen, M. A., Khan, S., Kazmi, A., Bashir, N., & Siddique, R, 2020. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. Journal of advanced research, 24, (pp.91-98).

Steck Nicole, Buch Thorsten, Banz Vanessa, Beldi Guido, Clair Carole, Gebhard Cathérine. «COVID-19: un regard sur la pandémie sous l'angle du genre et du sexe». **Forum Med Suisse. 2021;21(0304):** https://doi.org/10.4414/fms.2021.08713

Stokes EK, Zambrano LD, Andersen KN et al. Coronavirus disease 2019 case surveillance. United States, January 22-May 30, 2020. Morb Mortal Wkly Rep. 2020 ; 69 :1-7.

Stopsack, Konrad H., Lorelei A. Mucci, Emmanuel S. Antonarakis, Peter S. Nelson, et Philip W. Kantoff. 2020. « TMPRSS2 and COVID-19: Serendipity or Opportunity for Intervention? » Cancer Discovery 10 (6): 779- 82. https://doi.org/10.1158/21598290.CD-20-0451.

Vabret A., Dina J., Brison E. et al., (2009). Human coronaviruses, PathologieBiologie, 57(2):149-160.

Vaduganathan M et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19, NEJM 2020**.**

Van Elden LJ, van Loon AM, van Alphen F, Hendriksen KA, Hoepelman AI, van Kraaij MG, et al. Frequent detection of human coronaviruses in clinicalspecimensfrompatientswithrespiratorytractinfectionbyuseofa novel real-time reverse-transcriptase polymerase chain reaction. J Infect Dis 2004;189(4):652–7.

Venne d et silim a, 1992 : bronchite infectieuse (125-128): manuel de pathologie aviaire. Maison alfort, france, ecole nationale vétérinaire, 379p.30.

W. Zhou and W. Wang, "Fast-spreading SARS-CoV-2 variants: challenges to and new design strategies of COVID-19 vaccines," Signal Transduct. Target. Ther., vol. 6, no. 1, pp. 1–6, 2021, doi: 10.1038/s41392-021-00644-x.

Walls A.C., Park Y.-J., Tortorici M.A., Wall A., McGuire A.T., Veesler D. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike glycoprotein. Cell. 2020;181(2)

Wang X., Xu W., Hu G., Xia S., Sun Z., Liu Z. SARS-CoV-2 infects T lymphocytes through its spike protein-mediated membrane fusion. Cell Mol Immunol. 2020:1–3.

Wendong L, Li W, Shi Z et al. Bats are natural reservoirs of SARSlike coronaviruses. Science. 2005;310:676-9.

Wilde A.H., Snijder E.J., Kikkert M., van Hemert M.J. Host factors in coronavirus replication. Curr Top Microbiol Immunol. 2018;419:1–42.

WINTER C., SCHEGMANN-WESSELS C., Cavanagh De., Neuman U., Herrler G., Sialic acid is a receptor determinant for infection f cells by avian infectious bronchitis virus, J.General. Virol., 2006,87:1209-1216.$

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

Wölfel R., Corman V.M., Guggemos W., Seilmaier M., Zange S., Müller M.A. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. Nature. 2020 DOI : 10.1038/s41586-020-2196-x.

World Organisation for Animal Health. World Animal Health Information Database (WAHID) Interface. Accessed 20 October 2014 (http://www.oie.int/wahis_2/public/wahid.php/Wahidhome/Home) . Paris: World Organisation for Animal Health, 2014.

Worthington K.J, Currie R.J, Jones R.C.A reverse transcriptase_polymerase chain reaction survey of infectious bronchitis virus genotypes in wesern Europe from 2002 to 2006. Avian pathol.2008; 37:247_257.

Yun-yu Zhang, Bi-ru Li* and Bo-tao Ning*.The Comparative Immunological Characteristics of SARS-CoV, MERS-CoV, and SARS-CoV-2 Coronavirus Infections 2020.. https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.02033

Yun-yu Zhang, Bi-ru Li* and Bo-tao Ning. The comparative immunological characteristics of SARS-CoV and MERS-CoV and SARS-CoV-2 Coronavirus infections. https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.02033

Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM et al. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. N Engl J Med. 2012;367:1814-20.

Zhang T., Wu Q., Zhang Z. et al., (2020). Probable pangolin origin of SARS-CoV-2 associated with the COVID-19 outbreak, Current biology, 30(7): 1346-1351.

Zhou, Fei, Ting Yu, Ronghui Du, Guohui Fan, Ying Liu, Zhibo Liu, Jie Xiang, et al. 2020. « Clinical Course and Risk Factors for Mortality of Adult Inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A Retrospective Cohort Study ». The Lancet 395 (10229): 1054- 62. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3.

Zhu N., Zhang D., Wang W. et al., (2020). Un nouveau coronavirus provenant de patients atteints de pneumonie en Chine, 2019. N Engl J, 382: 727–73.