REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ DE DR. YAHIA FARES DE MÉDÉA

MEMOIRE

Présenté pour obtenir le diplôme de **Master**
En biologie

Spécialité : Immunologie et maladies infectieuses

Présenté Par :

Dahmani Anfal Gasmi Silia Imene

« Enquête épidémiologique sur le COVID-19 dans la wilaya de Médéa, basée sur une étude sérologique et antigénique »

Soutenue publiquement le : 00 /09 /2021, devant le jury composé de :

KHAMES, Maamer	**MCA**	**Président**
OUMOUNA, Mustapha	**Pr**	**Promoteur**
ZITOUNI, Abde-rahman	**Dr**	**Co-Promoteur**

Médéa, 2020/2021

Remerciements

Au terme de notre travail, nous tenons à remercier en premier lieu le bon DIEU de nous avoir donné la santé, la volonté, le courage et surtout la patience durant nos années d'étude et pendant notre stage pour mener à bien cette tâche.
On veut exprimer notre reconnaissance et notre gratitude aux honorables personnes qui nous ont soutenus, encouragé et aidé.

Nous tenons à remercier profondément et sincèrement tous ceux qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail, en commençant par notre chère professeur ***« Mr OUMOUNA Mustapha »****, pour avoir accepté de diriger ce travail, pour son aide, ses encouragements, ses précieux conseils, sa confiance et sa patience… tout au long de la période de la réalisation de ce mémoire.*

Un grand Merci au ***« Docteur ZITOUNI »*** *pour son aide à recueillir ces données.*

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

Nous voudrons remercier profondément ***« Mme gasmi Sarah Nawel»*** ***«Mr. KHAMES Yassine»*** *pour leurs encouragements et pour le temps qu'ils nous ont accordé.*

Nous tenons à remercier l'équipe aux laboratoires de département des sciences de la nature et de la vie, pour le fait de nous avons accueilli dans son équipe de laboratoire et pour ses conseils.

Nous sommes également reconnaissantes envers : Tout nos enseignants et enseignantes de la science de la nature et de la vie en générale, et de la spécialité immunologie et maladies infectieuse en particulier, Merci pour tous les efforts fournis pour nous.
Nous adressons nos vifs et sincères remerciements aux membres de jury de nous avoir fait l'honneur d'évaluer ce modeste travail.

Résumé

SARS-CoV-2 est un virus à ARN simple brin enveloppé, de sens positif, c'est-à-dire directement traduit en protéines. Généralement, sa transmission est zoonotique par un hôte intermédiaire. Il est remarquable que la découverte de ce virus ait été extrêmement rapide. En effet, après la description des premiers cas d'une pneumopathie à Wuhan (Chine) en décembre 2019.

Coronavirus est un problème majeur de santé publique. De par son aspect pandémique, C'est devenu la pathologie la plus fréquente et mortelle de nos jours. Sa prévalence est en augmentation. Son évolution est silencieuse et insidieuse avec des complications lourdes de conséquences en termes de morbidité et de mortalité. Il est souvent dû à une propagation du virus transmis par des cas symptomatiques et beaucoup plus asymptomatiques.

L'objectif principal de notre travail est l'évaluation du profil épidémiologique et sérologique de la maladie de coronavirus dans la région de Médéa, Dans ce but, une étude au niveau du laboratoire d'analyses médicales «ZITOUNI», le laboratoire d'analyses médicales «CHIFA», et l'hôpital «MOHAMED BOUDIEF» dans la Wilaya de Médéa, comprenant une étude rétrospective réalisée sur un échantillon 7859 patients pendant la période juillet 2020 - février 2021 au niveau du laboratoire d'analyses médicales ZITOUNI, 1868 patients pendant la période juin 2020 - décembre 2020 au niveau de laboratoire d'analyses médicales CHIFA, et une étude prospective faite sur 706 patients pendant la période Mars 2020 - Mars 2021 au niveau du l'hôpital.

Notre population étudiée d'après le laboratoire d'analyses, était avec un taux d'infection équitable pour les deux sexes chez le laboratoire ZITOUNI (7 917 femmes, 7 803 hommes), en revanche les résultats étaient à prédominance féminine au le laboratoire CHIFA (991 femmes, 811 hommes) et à l'hôpital (388 femmes, 318 hommes).

La tranche d'âge la plus Touchée est [26-55] ans chez le laboratoire ZITOUNI et l'hôpital, taux été plus élevé chez la tranche d'âge de [36-40[ans chez le laboratoire ZITOUNI avec une prédominance masculine, [41-45] ans chez l'hôpital, avec une prédominance féminine. Une valeur maximale des résultats des tests sérologie IgM/IgG novembre et décembre 2020 au niveau de laboratoire ZITOUNI, en juin et novembre 2020 au niveau de laboratoire CHIFA, en mai et juin 2020 au niveau d'hôpital. 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 soit équitable entre les deux sexes ou les femmes sont plus touché par le virus que les hommes.

Mots clés : Coronavirus, sérologie, infection, transmission, épidémiologique, immunoglobulines.

Abstract

SARS-CoV-2 is a single-stranded, positive-sense RNA virus. The animal reservoir is a bat. Usually, a zoonotic transmission happens through an intermediate host. It is remarkable that the discovery of this virus was extremely rapid. Indeed, after the description of the first cases of pneumopathy in Wuhan (China) in December 2019.

Coronavirus is a major public health problem. Due to its pandemic aspect, it has become the most frequent and deadly pathology nowadays. Its prevalence is increasing. Its evolution is silent and insidious with complications that have heavy consequences in terms of morbidity and mortality. It is often due to a propagation of the virus transmitted by symptomatic and much more asymptomatic cases.

The main objective of our work is the evaluation of the epidemiological and serological profile of the coronavirus disease in the region of Médéa. For this purpose, a study at the level of the laboratory of medical analyses "ZITOUNI", the laboratory of medical analyses "CHIFA", and the hospital "MOHAMED BOUDIEF" in the Wilaya of Médéa including a retrospective study carried out on a sample of 7859 patients during the period July 2020 - February 2021 at the level of the medical analysis laboratory ZITOUNI, 1868 patients during the period June 2020 - December 2020 at the level of the medical analysis laboratory CHIFA, and another prospective study carried out on 706 patients during the period March 2020 - March 2021 at the level of the hospital.

Our population, according to the analysis laboratory, was with an equitable rate of infection for both sexes at the ZITOUNI laboratory (7,917 women, 7,803 men), on the other hand the results were predominantly female at the CHIFA laboratory (991 women, 811 men) and at the hospital (388 women, 318 men)

The age range most affected is [26-55] years in the laboratory ZITOUNI and the hospital, rate was higher in the age range of [36-40] years in the laboratory ZITOUNI with a male predominance, [41-45] years in the hospital, with a female predominance. A maximum value of IgM/IgG serology test results in November and December 2020 in ZITOUNI laboratory, in June and November 2020 in CHIFA laboratory, in May and June 2020 in the hospital. While according to the results found immunoglobulin M is higher in men than in women, and immunoglobulin G is higher in women than in men, the patients affected by COVID-19 in the wilaya of Medea are either equal between the two sexes or women are more affected by the virus than men.

Keywords: Coronavirus, serology, infection, transmission, epidemiological, immunoglobulins

ملخص

كورونا هو فيروس ARN مغلف يترجم مباشرة إلى بروتين، يكون انتقاله حيواني بواسطة وسيط.تم اكتشاف هذا الفيروس بسرعة. بعد وصف الحالات الأولى للالتهاب الرئوي في ووهان (الصين) في ديسمبر2019. يعد فيروس كورونا مشكلة صحية عامة. بسبب جانبه الوبائي، فقد أصبح أكثر الأمراض شيوعًا. و انتشاره في ازدياد كبير. تطوره صامت مع مضاعفات خطيرة من حيث عدد المرضى والوفيات. غالبًا ما يكون سبب انتشاره هو انتقاله عن طريق الحالات المصحوبة بأعراض أو بدون أعراض.

الهدف الرئيسي لعملنا هو تقييم الملامح الوبائية و قيمة الأجسام المضادة لمرض فيروس كورونا في منطقة المدية. ولهذا الغرض تم إجراء دراسة على مستوى معمل التحاليل الطبية "زيتوني" ، معمل التحاليل الطبية "شفا" ، ومستشفى "محمد بوضياف" بولاية المدية.

دراسة بأثر رجعي أجريت على عينة من 7859 مريضاً خلال الفترة يوليو 2020 - فبراير 2021 على مستوى معمل التحاليل الطبية في زيتوني، 1868 مريضاً خلال الفترة يونيو 2020 - ديسمبر 2020 على مستوى معمل التحاليل الطبية شفا، ودراسة مستقبلية أجريت على 706 مرضى خلال الفترة مارس 2020 - مارس 2021 على مستوى المستشفى.

السكان الذين تمت دراستهم وفقًا لمخبر التحليل، كان لديهم معدل إصابة عادل لكلا الجنسين في مختبر زيتوني (7917 امرأة، 7803 رجل)، من ناحية أخرى، كانت النتائج في الغالب للإناث في مخبر التحليل شفا (991 امرأة، 811 رجل) و مخبر التحليل للمستشفى (388 امرأة، 318رجل). الفئة العمرية الأكثر تضررا هي [26-55] سنة في مختبر زيتوني والمستشفى ، وكان المعدل أعلى الفئة العمرية [36-40] سنة في مختبر زيتوني مع أغلبية للرجال ، [41-45] سنة في المستشفى ، غالبيتهم من الإناث.
الحد الأقصى لقيمة نتائج اختبارات الأجسام المضادة IgM / IgG لشهر نوفمبر وديسمبر 2020 على مستوى مختبر زيتوني، في يونيو ونوفمبر 2020 على مستوى معمل شفا، في مايو ويونيو 2020 على مستوى المستشفىوفقًا للنتائج التي وجدنها أن الأجسام المضادة (M) عند الرجال أكثر من النساء ، وأن الأجسام المضادة (G) عند النساء يكون أكثر من الرجال ، فإن المرضى المصابين بـكوفيد 19 في ولاية المدية إما تكون النسبة متساوية بين الجنسين أو تكون مرتفعة عند النساء وبالتالي هم أكثر تأثرا بالفيروس.لقد واجهنا عدة صعوبات أثناء قيامنا بهذا العمل بسبب :

الوضعية الصحية التي يعاني منها البلد جراء انتشار جائحة كورونا و كذلك قيامنا بالجزء التطبيقي في مصلحة الوقاية في المستشفى محمد بوضياف و لكن قمنا بأخذ القليل من المعطيات.كذلك فيروس كورونا منتشر كثيرا و كل الأبحاث العلمية موجهة نحو العمر الجنس و الأمراض المصاحبة لها.
بالإضافة إلى هذا فان كل مقال علمي يصنف هذى المرض حسب المعطيات المتاحة له و الأطباء في طلبهم يركزون على PCR.

الكلمات المفتاحية : فيروس كورونا , الأجسام المضادة, إصابة, انتقال, الوبائية

Liste des figures

Figure 01 : Une chronologie de cinq pandémies depuis 1918 et des virus qui ont circulé dans le monde entier ……..… 4

Figure 02 : Classification du coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère ……..… 9

Figure 03 : Les origines animales des coronavirus humains SARS-CoV SARS-CoV-2 et MERS-CoV …….……...…..……..…..… 9

Figure 04 : Organisation du génome du SRAS-CoV-2 et des différentes protéines codées par divers gènes ……. ;…….…...….. 10

Figure 05 : Représentation schématique de l'expression de l'ACE2 dans les organes humains …….…….. 13

Figure 06 : amorçage de la protéine S et entrée dans la cellule hôte ...… …..……..……..… 14

Figure 07 : Prolifération et survie dans les cellules hôtes ……..…...……. 15

Figure 08 : Mutations détaillées des acides aminés des variants du SRAS-CoV-2 (B.1.1.7, B.1.351, B.1.1.28.1) et les mutations clés ……...…….…..…..…..…….. 16

Figure 09 : Transmission du SARS-CoV2 ……..…..……..…….…. 21

Figure 10 : Répartition des cas positifs au SARS-CoV-2 en Sardaigne …..…...……..... 23

Figure 11 : Chronologie de l'après-coup COVID-19 ……..…...…….. 24

Figure 12 : Prise en charge interdisciplinaire dans les cliniques COVID-19 ……..…..… 24

Figure 13 : Changements dans les modes de dépistage au cours d'un parcours infectieux COVID-19 généralisé ……..…..…..……...……28

Figure 14 : Aperçu des stratégies cliniques, diagnostiques et de recherche disponibles pour le diagnostic efficace de l'infection par le COVID-19……..…..…..…..……..…….. 29

Figure 15 : Flux de travail schématique des méthodes de diagnostic basées sur ..la RT-PCR ……..…….…..…… 30

Figure 16 : Tests rapides d'antigène et d'anticorps ……..…..……..…..……. 32

Figure 17 : Tests sérologiques immuno-enzymatiques basés sur la méthode ELISA ……... 34

Figure 18 : Manifestations cliniques respiratoires et extra-respiratoires de l'infection par le COVID-19 ……..…..…..……...…… 36

Figure 19 : Symptômes de la maladie à coronavirus 2019 ……..…..…….…….. 37

Figure 20 : Cibles pharmacologiques potentielles avec certains médicaments reproposés et expérimentaux dans le cycle de vie du SRAS-CoV-2 ……..…..…..……..…..……..... 41

Figure 21 : Pathogénie immunitaire potentielle du SRAS-CoV-2 ……..…..…….……...… 44

Figure 22 : NETosis dans la Covid-19 sévère ……..…..…….……...… 48

Figure 23 : La réponse immunitaire innée et adaptative à l'infection par le SRAS-CoV-2 ... 51

Figure 24 : Mécanismes de la tempête de cytokines associée au SRAS-CoV-2 et des dommages associés …….…….…….…….. 52

Figure 25 : La chronologie approximative de l'apparition et de la diminution ultérieure de chaque isotype contre le SARS-CoV-2 …….……..……. …. 54

Figure 26 : caractéristiques des isotypes d'anticorps ….....…….……. 56

Figure 27 : Réponse immunitaire aberrante et inefficace dans la maladie grave à coronavirus 2019 (COVID-19) ……..……...…….. 57

Figure 28 : rôle des cellules Treg dans la régulation de la réponse immunitaire …….. 58

Figure 29 : lymphopénie chez les patients infectés par le SARS-CoV-2 ….…..……...… 60

Figure 30 : Conception des vaccins COVID-19 et réactions immunitaires favorisées par ces derniers …….…….…….…..... 62

Figure 31: Maglumi 800 ……...…….……...…… 71

Figure 32 : Répartition graphique des patients hospitalise dans l'hôpital de Médéa selon leur wilaya (Laboratoire d'EPH Médéa) …….…….…..… 78

Figure 33 : Répartition des patients selon le sexe (**pourcentage**)

(Laboratoire de ZITOUNI) ……...…….. 79

Figure 34 : Répartition des patients selon le sexe (**pourcentage**)

(Laboratoire de CHIFA) ……..…...……... 79

Figure 35 : Répartition des patients selon le sexe (**pourcentage**)

(Laboratoire d'EPH Médéa) …….…….….. 80

Figure 36 : Présentation graphique de la répartition des patients selon le sexe et la période (laboratoire ZITOUNI) ..…….…….……..... 80

Figure 37 : Présentation graphique de la répartition des patients selon le sexe et la période (Laboratoire CHIFA) ..…….……...…….. 81

Figure 38 : Graphique qui montre la répartition de l'échantillon selon le sexe et l'âge (laboratoire ZITOUNI) …….…… 82

Figure 39 : Graphique qui montre la répartition de l'échantillon selon le sexe et l'âge (Laboratoire d'EPH Médéa) ..…….……...… 82

Figure 40 : Graphique qui représente la répartition des résultats sérologiques (IgM/IgG) (laboratoire ZITOUNI) ..…….....…….…….... 83

Figure 41 : Graphique qui représente la répartition des résultats sérologiques (IgM/IgG) (Laboratoire CHIFA). ..……..……..83

Figure 42 : Graphique qui représente la répartition des résultats sérologiques (IgM/IgG) (Laboratoire d'EPH Médéa) ..……..……..…….…… 84

Figure 43 : Graphique qui représente les résultats de test sérologie IgM selon le sexe (Laboratoire ZITOUNI) ..…….…….……...……84

Figure 44 : Graphique qui représente les résultats de test sérologie IgM selon le sexe au cours du temps (Laboratoire ZITOUNI) …….…….. 85

Figure 45 : Graphique qui représente les résultats de test sérologie IgM selon le sexe (Laboratoire CHIFA) ..…….…….……..…… 85

Figure 46 : Présentation graphique des résultats des tests sérologique IgM selon le sexe au cours du temps (laboratoire CHIFA) …….…….…….……... 86

Figure 47: Graphique qui représente les résultats de test sérologie IgM selon le sexe (Laboratoire d'EPH Médéa) ..…….…….……...…… 86

Figure 48 : Graphique qui représente les résultats de test sérologie IgM selon le sexe au cours du temps (Laboratoire d'EPH Médéa) ..…….....…….…….... 87

Figure 49 : Graphique qui représente les résultats de test sérologie IgG selon le sexe (laboratoire ZITOUNI) ..……...……. 87

Figure 50 : Graphique qui représente les résultats de test sérologie IgG selon le sexe au cours du temps (Laboratoire ZITOUNI) ..…….…… 88

Figure 51 : présentation graphique des résultats des tests sérologie IgG selon le sexe (laboratoire CHIFA) ..…….……...……. 88

Figure 52 : présentation graphique des résultats des tests sérologique IgG selon le sexe au cours du temps (laboratoire CHIFA) ..…….…...…… 89

Figure 53 : présentation graphique des résultats des tests sérologies IgG (Laboratoire d'EPH Médéa) ..…….…….…… 89

Figure 54 : présentation graphique des résultats des tests sérologique IgG selon le sexe au cours du temps (Laboratoire d'EPH Médéa) ……..…….…….. 90

Figure 55 : Présentation graphique de la répartition des patients selon la période (laboratoire ZITOUNI) …….……..…… 90

Figure 56: Présentation graphique de la répartition des patients selon la période (Laboratoire CHIFA)
…….…….…… 91

Figure 57 : Présentation graphique de la répartition des patients selon la période (Laboratoire d'EPH Médéa) ..……..…… …….…... 91

Figure 58: L'évolution de la pandémie de COVID-19 dans des pays musulmans : Algérie, Egypte, Arabie saoudite ..…….…… ……..…… 94

Liste des tableaux

Tableau 01 : Distribution des cas de COVID-19 dans les pays les plus touchés les données on était prise le samedi 3 juillet 2021 …….……...… 6

Tableau 02 : Situation épidémiologique dans l'Afrique …….……..…7

Tableau 03 : les dates clés qui on caractériser la pandémie en Algérie ……..…..…… 7

Tableau 04 : Le Distribution des cas de COVID-19 dans les wilayas les plus touchés ..…… 8

Tableau 05 : Distribution des cas de COVID-19 dans la wilaya de Médéa en 2021 ……..… 8

Tableau 06 : Liste des protéines virales et hôtes importantes qui sont des cibles pour le développement de médicaments …….……..……... 11

Tableau 07 : Les descriptions de la pathogénicité des variants font l'objet d'une étude continue et d'une révision permanente ……..……..…..……...…… 17

Tableau 08 : Interprétation clinique des résultats des tests diagnostiques (RT-PCR) ……31

Tableau 09 : Les différents kits de test et leurs objectifs dans le cadre …….…..…..…… 33

Tableau 10 : Résumé des principaux vaccins COVID-19 actuellement distribués dans le monde. IM, intramusculaire …….…..…..……... 68

Liste des abréviations

MERS-CoV: Middle East Respiratory Syndrome-Coronavirus

SARS-CoV2 : Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus 2

COVID-19 : coronavirus 2019

SDRA : syndrome respiratoire aigu

IBV : la bronchite infectieuse aviaire

H3N2 et H1N1 : Les sous-types actuels des virus de la grippe A chez l'homme sont les suivants : A(H1N1) et A(H3N2).

USPPI : urgence de santé publique de portée internationale

RNP : ribonucléocapsides

NSP : protéines non structurelles

RdRp : ARN polymérase ARN-dépendante

ACE : Angiotensine

ARNm : Acides ribonucléiques messager

SRA : système rénine-angiotensine

ECA2 : enzyme de conversion de l'angiotensine 2

TMPRSS : Protéases transmembranaires sérine

Cathepsines L : Protéases à cystéine lysosomales

ARNg : l'ARN génomique

Nsps : protéines non structurelles

pp : polyprotéinecoterminales

RTC : complexe réplicase-transcriptase

ARNsg : l'ARN subgénomique

ERGIC : compartiment intermédiaire réticulum endoplasmique-Golgi

ADNc : Complementary deoxyribonucleic acid

LYM% : pourcentage de lymphocytes sanguins

NAAT : test d'antigène d'acide nucléique.

Chapitre I : Généralité sur la COVID-19

I. Généralité …… 1
I.1. **COVID-19** …… 1
I.2. **Historique**…… 1
I.3. Caractéristiques épidémiologiques du COVID-19…… 3
I.3.1.Epidémiologie du COVID-19 dans le Monde…… 3
I.3.2.Epidémiologie du COVID-19 dans l'Afrique…… 5
I.3.3.Epidémiologie du COVID-19 en Algérie…… 5
I.3.4.Epidémiologie du COVID-19 dans la willaya de Médéa…… 6
I.4. Le virus du SARS-CoV-2 …… 7
I.4.1.Classification et origine du SARS-CoV-2 ……7
I.4.2.Structure et son génome……8
I.4.3.Protéines clefs du SARS-Cov2 et récepteur ACE2 ……9
I.4.4.Le récepteur ACE2 et son expression dans le corps ……10
I.4.5.Attachement et pénétration du virus ……12
I.4.6.Cycle de réplication …… 14
I.4.7.Les variantes du SARS-CoV-2……15
I.5. La pandémie du COVID-19 …… 18
I.5.1.Les vagues du COVID19 dans le monde……18
I.5.2.Durée d'incubation ……19
I.5.3.Mode de transmission ……19
I.5.3.1. Transmission par gouttelettes …… 19
I.5.3.2. Transmission par contacte…… 20
I.5.3.3. Transmission fécale-orale …… 20
I.5.3.4. Transmission par voie aérienne …… 20
I.5.4.Fréquence de forme asymptomatique …… 21
I.5.5.Physiopathologiques …… 22
I.5.6.Caractéristiques des populations infectées par SARS-Cov2 (hospitalisée soins intensifs-confinement à domicile- décédé) …… 23
I.5.7.Chronologie du COVID-19 post-aiguë …… 24
I.5.8.COVID-19 post-aigus par le système d'organes Pulmonaire …… 25
I.6. Tests de diagnostiques du SARS-CoV-2 …… 27
I.6.1.La cinétique et les Méthodes diagnostiques de l'ARN du SRAS-CoV-2 ou des anticorps humains anti-SARS-CoV-2 …… 27
I.6.2.Tests de diagnostiques du SRAS-CoV-2 …… 29
I.6.2.1. Tests moléculaires basés sur la RT-PCR …… 30
I.6.2.2. Tests rapides d'antigène et d'anticorps …… 32
I.6.2.3. Tests sérologiques immunoenzymatique basés sur la méthode ELISA …… 34
I.6.3.Méthodes alternatives pour le diagnostic efficace de l'infection par le COVID-19 …… 36
I.6.3.1. Essai immunologique par chimioluminescence (CLIA) …… 37

I.6.3.2. Investigations cliniques et techniques d'imagerie ……..……..…... 37
I.6.4.Les symptômes ……..…..……..… 39
I.6.5.Traitement ……..…..…..…… 40
I.6.6.Prévention ……..……...……... 44

Chapitre II : La réponse immunitaire et la vaccination contre le COVID-19

1. La réponse immunitaire contre le COVID-19 ……..…..…..…….. 44
1.1. Le rôle exact du système immunitaire dans la pathogenèse ……..……..…..….. 44
1.2. Réponse immunitaire innée contre le SARS-Cov-2 ……..……...……… 45
1.2.1. Interaction entres les cellules de l'immunité innée dans le foyer inflammatoire des vois respiratoires ……..……..……..……..…… 45
1.2.1.1. Les cellules épithéliales des vois respiratoires ……..……..…... 45
1.2.1.2. Les macrophages et les cellules dendritiques ……..……....……. 45
1.2.1.3. Monocytes-macrophages ……..……..…….....… 46
1.2.1.4. Complément ……..……..……..... 46
1.2.2. Le rôle des neutrophiles……..……..……47
1.2.3. Pyroptose cellulaire et NETose ……..……...……..... 47
1.2.4. Eosinophiles ……..……..……..……... 48
1.2.4.1. L'éosinopénie et le diagnostic et le pronostic de l'infection par le SARS-CoV-2 ……..……..……..…… 48
1.2.5. Interaction PAMPS/TLR et réponse IFN ……...……..……..…… 50
1.2.6. Les cellules lymphoïdes innées ……..……..... 50
1.2.7. Le rôle potentiel des cellules tueuses naturelles ……...……..……..... 51
1.2.8. Photogénèse des cytokines déclenchée par Covid-19 ……..……..……... 52
1.3. Réponse immunitaire adaptative contre le COVID-19 ……..……..……..... 53
1.3.1. Réponse immunitaire adaptative par les cellules lymphocytaire B . ..…… 53
1.3.1.1. Polarisation pathologique des cellules B ……...……..……...……. 53
1.3.1.2. Réponse immunitaire médiée par les anticorps ……..……..…….. 53
1.3.1.3. Evolution des immunoglobulines au cour du temps d'infection SRAS-CoV-2 ……...……..……... 54
1.3.1.4. Réponses anticorps altérées et pathologiques dans le COVID19 ……... 55
1.3.2. Réponses immunitaire adaptative des cellules T ……..……...…… 57
1.3.2.1. Les cellules T régulatrices ……..……..……...……..... 58
1.3.2.2. Cellules T à mémoire dans COVID-19 ……..……...……..… 59
1.3.2.3. Épuisement des lymphocytes T et des cellules NK dans l'infection par le COVID-19 ……..……..……..……..… 59
1.3.2.4. Lymphopénie chez COVID-19 ……..……..……. 59
II. Développement de vaccins contre COVID-19 ……..……..……..…… 61
II.1. Introduction ……..……..……..…… 61
II.2. Perspectives mondiales sur le vaccin COVID-19 et l'importance de la vaccination dans la pandémie ……..……..……..…… 61

II.3. Stratégies et considérations relatives aux programmes de vaccination contre le COVID-19 ……..……..... 62
II.4. Vaccins en développement clinique ……..… 63
II.4.1. Vaccins A base d'ARNm ……..……..… 64
II.4.1.1. Réponse immunologique ……..……..... 64
II.4.1.2. Sécurité et efficacité ……..…….. 65
II.4.2. Vaccins à virus inactive ……..……. 65
II.4.2.1. Réponse immunologique ……..……..……..…….. 66
II.4.2.2. Sécurité et efficacité ……..……..……..……. 66
II.4.3. Vaccins à base d'adénovirus ……..……//……..… 66
II.4.3.1. Réponse immunologique ……..……..……..……..66
II.4.3.2. Sécurité et efficacité ……..……..……..…….. 67
II.4.4. Autres plateformes vaccinales en attente d'approbation ……..……..……. 67

Chapitre III : Matériels et méthodes

I. **Matériels** ……..……..……..……..……..…….. 70
II. **Méthodes** ……..……..……..……..……. 71
II.1. Etude rétrospective ……..……..……71
II.1.1. Laboratoire d'analyses médicales privée ZITOUNI …. ..……..……..... 71
II.1.2. Laboratoire d'analyses médicales privée CHIFA ……..……..……. 71
II.1.3. Laboratoire d'analyse médicale au niveau d'établissement publique hospitalier MOHAMED BOUDIEF Médéa ……..……..……..……..…… 72
II.2. Période et Lieu de stage ……..……..……..…… 72
II.3. Définition des variables (données à collecter) ……..……..…….. 72
II.4. Collecte des données ……..……..……..…….. 73
II.5. Consultation des documents ……..……..… 74
II.5.1. Critères d'inclusion ……..……..……..……..…….. 74
II.5.2. Critères d'exclusion ……..……..……..…….. 74
II.6. Traitement des données ……..……..……. 74
II.7. Analyses statistiques ……..……..……..…… 74
II.8. Considérations éthiques ……..……..……..…….. 75
II.9. Outils de collecte de données ……..……..……..…75
II.10. Limite de l'étude ……..……..……..……..…… 76

Chapitre IV : Résultats et discussion

I. Résultats ……..……..……..…… 78
II. Discussion ……..……..……..……. 92

Conclusion

Annexe

Introduction

Coronavirus est l'une des pathologies les plus suivies dans le monde, c'est une maladie respiratoire pouvant être mortelle chez les patients fragilisés par l'âge ou une autre maladie chronique. Considéré de nos jours comme la cause mondiale de létalité. Bien que le nombre de patients soit en augmentation continuelle (OMS).

COVID-19 n'est pas la première épidémie de maladie respiratoire grave causée par des coronavirus (CoVs) chez l'homme. Les symptômes primaires du COVID-19 : fièvre, fatigue, toux sèche, diarrhée occasionnelle et dyspnée. Les cas graves présentent des infections secondaires, une septicémie provoquée par une tempête de cytokines et une défaillance de plusieurs organes. Les patients atteints de COVID-19 développent principalement une pneumonie et une lymphopénie.

L'absence d'un test sérologique rapide et simple a limité le traçage des infections passées et l'évaluation de l'impact global sur la santé. Un plan de surveillance fiable basé sur les immunoglobulines (anticorps). Ces tests détectent la présence de 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.

Il est établi que des mesures préventives simples permettent de réduire la charge de morbidité de cette maladie. Protégez-vous et protégez votre entourage en connaissant les faits et en prenant les précautions appropriées. Suivez les conseils fournis par les autorités sanitaires locaux.

Notre travail a pour objectif en évidence le taux des immunoglobulines, les caractéristiques épidémiologiques et biologiques des patients au niveau de la wilaya deMédéa

Pour cela, nous nous sommes intéressées à une étude rétrospective au niveau du laboratoire d'analyses médicales ZITOUNI de 7859 cas pendant la période juillet 2020 _ février 2021, Et au niveau de laboratoire d'analyses médicales CHIFA de 1868 cas pendant la période juin 2020 _ décembre 2020 et étude prospective de 706 cas diagnostiqués et pris en charge par le service de prévention de l'Etablissement Public Hospitalier Mohamed Boudiaf pendant la période Mars 2020 _ Mars 2021.

Coronavirus a été choisi à cause de la fréquence élevée des cas infectés et décès. Base d'un questionnaire préalablement établi portant sur les caractéristiques épidémiologiques.

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

- Une partie théorique : qui consiste à une étude bibliographique présentant des notions Générales sur le COVID-19 ainsi que sur La réponse immunitaire et la vaccination contre le COVID-19.
- Une partie pratique : basée sur une étude rétrospective au niveau du laboratoire d'analyses médicales ZITOUNI, Et au niveau de laboratoire d'analyses médicales CHIFA. La partie prospective visant à traiter des dossiers de malades au niveau du le service de prévention de l'Etablissement Public Hospitalier Mohamed Boudiaf.



Chapitre I

Généralité sur la COVID-19

Chapitre I : Généralité sur la COVID-19

I. Généralité

I.1. COVID-19

En décembre 2019, plusieurs personnes ont été diagnostiquées avec une pneumonie sévère d'origine inconnue à Wuhan, dans la province chinoise du Hubei. Le 30 janvier 2020, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a déclaré l'épidémie comme une urgence de santé publique de portée internationale et a officiellement nommé la maladie virale comme maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) le 12 février 2020 et le 11 mars 2020, COVID -19 a été évalué comme une pandémie [1].

Les virus Corona sont une grande famille de virus à ARN sphériques, enveloppés et non segmentés d'ARN sens positif simple brin. Ces virus ont franchi la barrière des espèces animales et humaines provoquant des maladies telles que des infections des voies respiratoires supérieures (URTI) et inférieures (IVRI) [1].

Les virus Corona (CoV) sont classés/divisés en quatre genres, Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus et Deltacoronavirus. Les CoV alpha et bêta ont le potentiel d'infecter les mammifères, le SARS-CoV2 appartenant au groupe des bêta-coronavirus possèdent le potentiel de provoquer une infection sévère des voies respiratoires [1].

L'origine de la maladie COVID-19 remonte aux chauves-souris, mais le contact intermédiaire est inconnu. La maladie se propage par les gouttelettes respiratoires et les surfaces contaminées. Dans la plupart des cas, le virus présente des symptômes, qui peuvent devenir graves si les précautions appropriées ne sont pas respectées. Pour les personnes présentant des comorbidités (généralement des personnes âgées), la maladie peut devenir mortelle et provoquer une pneumonie, un syndrome respiratoire aigu (SDRA) et une défaillance multiviscérale, affectant ainsi la capacité de respirer d'une personne, ce qui entraîne la mise sous assistance respiratoire [1].

I.2. Historique

Les coronavirus (CoV) infectent l'homme et de nombreuses espèces animales, notamment les chauves-souris. De façon inattendue, une épidémie généralisée du coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-1) s'est déclarée entre novembre 2002 et septembre 2003 à Foshan, dans la province de Guangdong, en Chine. Le SRAS-CoV-1 est un virus extrêmement pathogène dont le taux de létalité global est d'environ 10 % et qui a atteint plus de 8 000 infections humaines dans 29 pays différents. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a déclaré que l'épidémie de SRAS était contenue le 5 juillet 2003, et depuis lors, aucune épidémie de SRAS n'a été signalée. Puis, en 2012, le coronavirus lié au syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV) est a été identifié pour la première fois dans des échantillons de crachats d'un homme admis en Arabie saoudite pour une pneumonie. Les chameaux

ont ensuite été identifiés comme la cause de la propagation à l'homme et ont provoqué les taux élevés de létalité chez l'homme à travers le monde, dans 27 pays. En décembre 2019, l'OMS a été informée de cas de pneumonie de cause inconnue à Wuhan, en Chine - le troisième débordement d'un coronavirus animal à l'homme. Ce nouveau CoV, adopté sous le nom de SARS-CoV-2, a été identifié comme la cause d'une grappe d'infections des voies respiratoires supérieures ou de la maladie dite à coronavirus 2019 (COVID-19), qui a rapidement émergé en Chine et s'est rapidement propagée à tous les pays du globe [2].

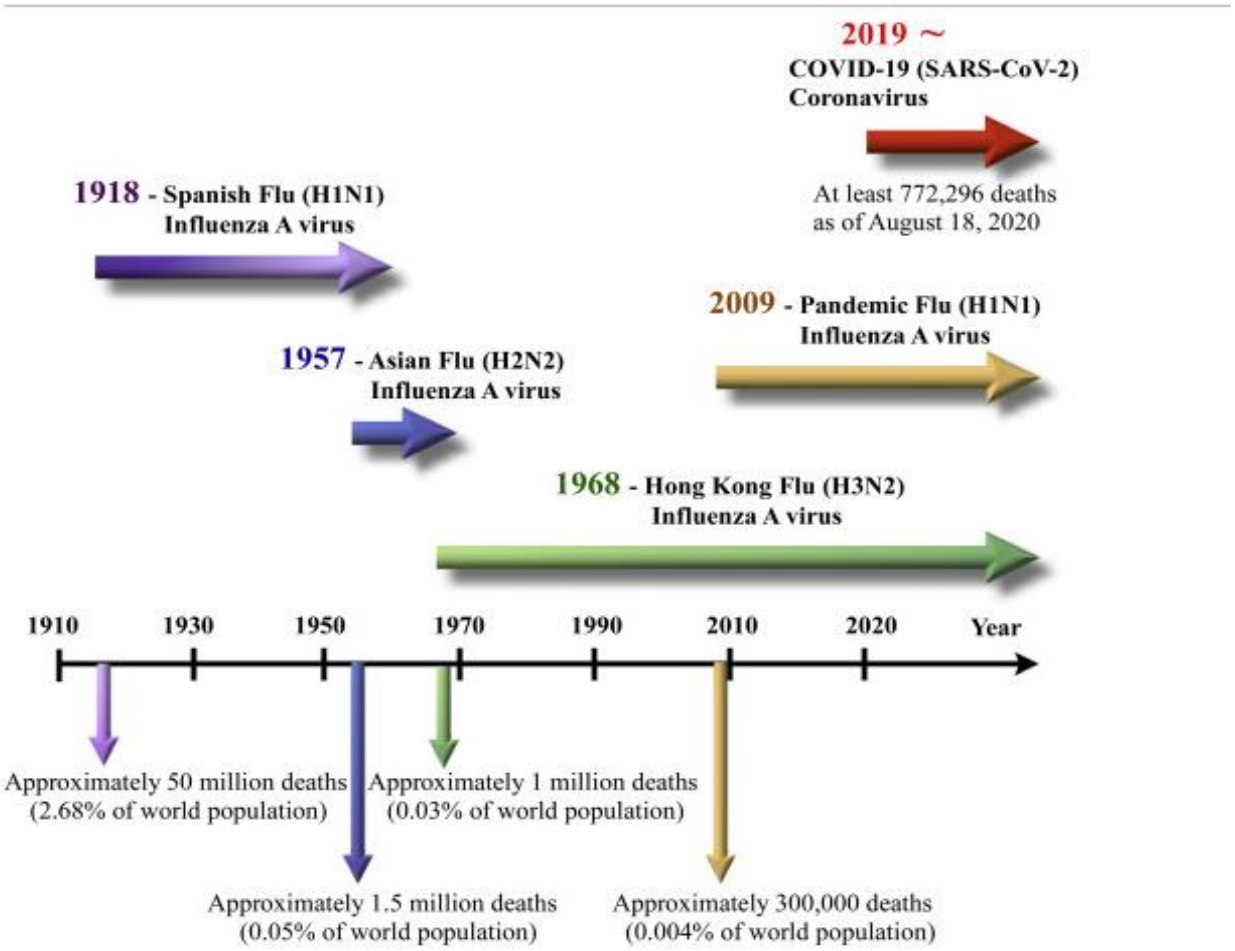


Figure 1 : Une chronologie de cinq pandémies depuis 1918 et des virus qui ont circulé dans le monde entier [3].

I.3. Caractéristiques épidémiologiques du COVID-19

D'apres une enquêté sur l'origine de l'épidémie, le contrôle et le suivi de la maladie (nouveaux cas, hospitalisations, décès, informations démographiques - symptômes, âge et sexe, race/ethnie - et méthodes de traitement) [4]. En outre, ils ont mené des études cliniques (notamment des informations provenant des tests d'anticorps, des facteurs de risque de maladie grave, des traitements médicaux efficaces) [4]. Enfin, elle prend les mesures nécessaires pour ralentir la propagation de la maladie. Il convient de noter que les patients symptomatiques et asymptomatiques peuvent transmettre la maladie. Des études ont montré que la charge virale n'est pas significativement différente entre les individus symptomatiques et asymptomatiques [5].

Selon une étude portant sur d'autres caractères de COVID-19, la sensibilité de la maladie sur les personnes dépend de l'âge, de la santé physique et des caractéristiques biologiques. Statistiquement, la plupart des patients adultes ont entre 35 et 55 ans et sont moins fréquents chez les nourrissons et les enfants [5].

Parmi eux, les personnes dont la fonction immunitaire est plus faible, les personnes âgées d'une moyenne d'âge de 60 ans et plus, les personnes souffrant de dysfonctionnement des reins et du foie et d'hypertension, de diabète, d'asthme, d'obstruction pulmonaire chronique, les patients cardiaques, les fumeurs, les femmes enceintes et les personnes handicapées sont plus à risque et plus susceptibles d'être exposées au virus. Le taux de mortalité moyen était plus élevé avec les maladies que chez les jeunes. Les mères doivent être informées que les avantages de l'allaitement l'emportent largement sur les risques potentiels de transmission [5].

I.3.1.Epidémiologie du COVID-19 dans le Monde

- Le 17 novembre 2019, les 1ers cas de Covid-19 apparaissent dans la ville de Wuhan, en Chine centrale, puis se propagent dans le monde entier[6].
- Le 12 mars 2020, l'OMS déclare que l'épidémie de Covid-19 est devenue une pandémie[6]
- Le 30 janvier 2021, cela fait un an, jour pour jour, que l'OMS a déclaré que l'épidémie de Sars-Cov2 était une urgence de santé publique de portée internationale (USPPI)[6].
- Le 28 mai 2021, le Directeur général de l'OMS a déclaré que le moyen le plus rapide de mettre fin à cette pandémie est d'accroître considérablement la fabrication mondiale de vaccins, de tests, de traitements[6].
- 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[7].

- Le 01 juin 2021, L'OMS a validé le vaccin anti-COVID-19 Sinovac-CoronaVac pour une utilisation d'urgence. Ce vaccin est produit par le laboratoire pharmaceutique Sinovac, qui se trouve à Beijing[7].

- **Les chiffres du Coronavirus (Covid19)**

Tableau 1 : Distribution des cas de COVID-19 dans les pays les plus touchés les données on était prise le jeudi 2 septembre 2021 [8].

	Pour 100 K habitants						Pour 1M d'habitants		
	Totaux			Taux			Nouveaux		
Pays	**Cas**	**Décès**	**Guérisons**	**% Décès**	**% Guérisons**	**% Malades**	**Cas**	**Décès**	**Guéris**
États-Unis	39 480 609	642 879	0	1,63%	0,00%	98,37%	+84 453	+798	0
Inde	32 857 937	439 529	0	1,34%	0,00%	98,66%	+47 092	+509	0
Royaume-Uni	6 889 455	133 147	0	1,93%	0,00%	98,07%	+37 889	+178	0
Russie	6 857 243	181 560	0	2,65%	0,00%	97,35%	+18 591	+779	0
France	6 652 200	124 191	0	1,87%	0,00%	98,13%	+15 912	0	0
Espagne	4 871 444	84 640	0	1,74%	0,00%	98,26%	+9 561	+168	0
Italie	4 553 241	129 352	0	2,84%	0,00%	97,16%	+6 754	+62	0
Afrique du Sud	2 787 203	82 496	0	2,96%	0,00%	97,04%	0	0	0
Philippines	2 020 484	33 680	0	1,67%	0,00%	98,33%	+16 529	+147	0
Tunisie	668 051	23 647	0	3,54%	0,00%	96,46%	+1 883	+109	0
Palestine	344 957	3 688	0	1,07%	0,00%	98,93%	0	0	0
Algérie	196 527	5 302	0	2,70%	0,00%	97,30%	0	0	0
Chine	94 926	4 636	0	4,88%	0,00%	95,12%	0	0	0
Nombre totale dans les payes	218 851 489	4 548 553	0	2,08%	0,00%	97,92%	+468 783	+5 868	0

I.3.2.Epidémiologie du COVID-19 dans l'Afrique

Tableau 2 : Situation épidémiologique dans l'Afrique [8].

Pays	Cas	Décès	Guérisons	% Décès	% Guérisons	% Malades	Cas	Décès	Guéris
Afrique du Sud	2 787 203	82 496	0	2,96%	0,00%	97,04%	0	0	0
Tunisie	668 051	23 647	0	3,54%	0,00%	96,46%	+1 883	+109	0
Égypte	288 732	16 743	0	5,80%	0,00%	94,20%	0	0	0
Algérie	196 527	5 302	0	2,70%	0,00%	97,30%	0	0	0
Niger	5 857	199	0	3,40%	0,00%	96,60%	0	0	0

I.3.3.Epidémiologie du COVID-19 en Algérie

Tableau 3 : les dates clés qui on caractériser la pandémie en Algérie[6].

Dates clés	
· 1er cas confirmé de COVID-19	**· 25 février 2020 (Ouargla)**
· 1er décès dû au COVID-19	**· 12 mars 2020 (Blida)**
· 1er foyer	**· 1er mars (Blida : 1ers cas)**
· Date du rapport	**· 08 juin 2021**
· Date des données publiées par le MSPRH	**· 07 juin 2021**

- Le 13 mai 2021, Le ministre de la Santé, de la Population et de la Réforme hospitalière, a déclaré que le Comité Scientifique a donné des instructions pour permettre aux ressortissants algériens et aux étrangers d'entrer au pays dans le cadre de mesures très strictes pour protéger les citoyens contre la Covid-19 notamment les nouveaux variant : Les personnes entrant en Algérie, ressortissants ou étrangers, devront présenter, à leur arrivée, un test PCR de moins de 36 heures, et se soumettre à des tests. Les sujets négatifs seront autorisés à entrer et seront informés des recommandations et consignes à suivre. Les sujets positifs seront, quant à eux, soumis à un confinement de 10 jours[7].
- Le 21 mai 2021, l'Algérie a reçu un lot de 748 400 doses de vaccin contre la Covid-19 dans le cadre du dispositif Covax[7].
- Le 24 mai 2021, le ministère de la Santé a invité les citoyens pour se faire vacciner contre la Covid-19"La priorité est accordée aux personnes âgées de plus de 60 ans et aux personnes présentant des comorbidités", précise le ministère dans un communiqué[7].

Tableau 4 : Distribution des cas de COVID-19 dans les wilayas les plus touchés [9].

Région	Wilaya	Cas cumulés	Nouveaux cas	Taux d'incidence	Décès cumulés	Nouveaux décès	Taux de mortalité	Taux de létalité %
Nord	**Alger**	23200	101	627,8	534	0	14,44	2,30
	Tipaza	2 561	7	349,38	55	0	7,50	2,15
	Blida	9 960	25	728,55	234	1	17,12	2,42
Est	**Sétif**	6 610	33	368,08	323	0	17,99	4,89
	Annaba	2 249	0	318,85	54	0	7,66	2,40
	Constantine	5 509	17	477,79	145	0	12,58	2,63
Ouest	**Oran**	13 815	54	747,01	86	0	4,65	0,62
	Mostaganem	2 575	4	281,61	15	0	1,64	0,58
	Sidi bel abas	1 729	9	234,14	117	0	15,84	6,77
Sud	**Adrar**	1 093	0	199,97	27	0	4,94	2,47
	Tamanrasset	259	0	106,80	14	0	5,77	5,41
Centre	**Médéa**	1 641	1	185,35	37	0	4,18	2,25
	Msila	4359	8	336,24	63	0	4,86	1,45
	Bouira	3299	5	455,11	63	0	7,74	1,91

I.3.4.Epidémiologie du COVID-19 dans la willaya de Médéa

Tableau 5 : Distribution des cas de COVID-19 dans la wilaya de Médéa en 2021.

La date 2021	Cas cumulés	Nouveaux cas	Taux d'incidence	Décès cumulés	Nouveaux décès	Taux De Mortalité	Taux de létalité %	Référence
15 janvier	**1 282**	**7**	**144,80**	**36**	**0**	**4,07**	**2,81**	[10]
16 janvier	**1 283**	**1**	**144,91**	**36**	**0**	**4,07**	**2,81**	[10]
10 avril	**1 408**	**1**	**159,03**	**37**	**0**	**4,18**	**2,63**	[11]
12 avril	**1 410**	**2**	**159,26**	**37**	**0**	**4,18**	**2,62**	[11]
25 mai	**1 523**	**2**	**172,02**	**37**	**0**	**4,18**	**2,43**	[6]
26 mai	**1 527**	**4**	**172,47**	37	**0**	**4,18**	**2,42**	[6]
06 juin	**1 561**	**2**	**176,31**	**37**	**0**	**4,18**	**2,37**	[7]
07 juin	**1 568**	**7**	**177,10**	**37**	**0**	**4,18**	**2,36**	[7]
30 juin	**1 647**	**6**	**186,03**	**37**	**0**	**4,18**	**2,25**	[9]
02 juillet	**1 652**	**4**	**186,59**	**37**	**0**	**4,18**	**2,24**	[9]
05 juillet	**1 656**	**2**	**187,04**	**37**	**0**	**4,18**	**2,23**	[9]

I.4. Le virus du SARS-CoV-2

I.4.1. Classification et origine du SARS-CoV-2

- **Classification**

Les coronavirus (CoVs) constituent le plus grand groupe de virus de l'ordre des Nidovirales, comprenant les Coronaviridae, les Arteriviridae, les Roniviridae et les Mesoniviridae. Les Coronavirinae forment l'une des deux sous-familles de la famille Coronaviridae, l'autre étant les Torovirinae. Les Coronavirinae sont divisés en quatre catégories : Alpha, Beta, Gamma, et Delta coronavirus (Figure 2). Initialement, les virus étaient répartis dans ces groupes sur la base de la sérologie, mais ils sont maintenant distingués par regroupement phylogénétique [12].

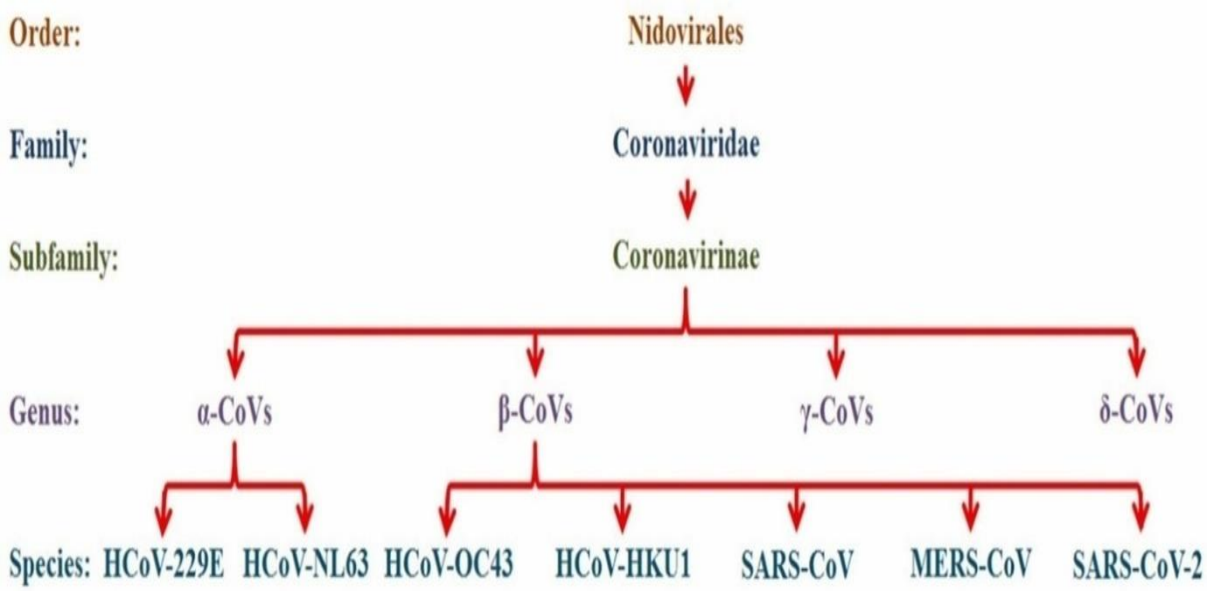


Figure 2 : Classification des coronavirus [13].

- **Origine**

Les virus sont des parasites et ont la capacité de se répliquer rapidement lorsqu'ils trouvent un hôte. Cependant, les cellules ont développé des mécanismes de protection pour reconnaître et entraver les réplications virales qui pourraient détruire le système immunitaire. Historiquement, les virus ont fait preuve d'un énorme pouvoir épidémiologique et pandémique [14].

SARS Coronavirus-1 et 2 (SARS-CoV (2002) et SARS-CoV-2(2019)), et MERS coronavirus (MERS-CoV(2012)) sont des infections respiratoires humaines causées par des coronavirus [14].

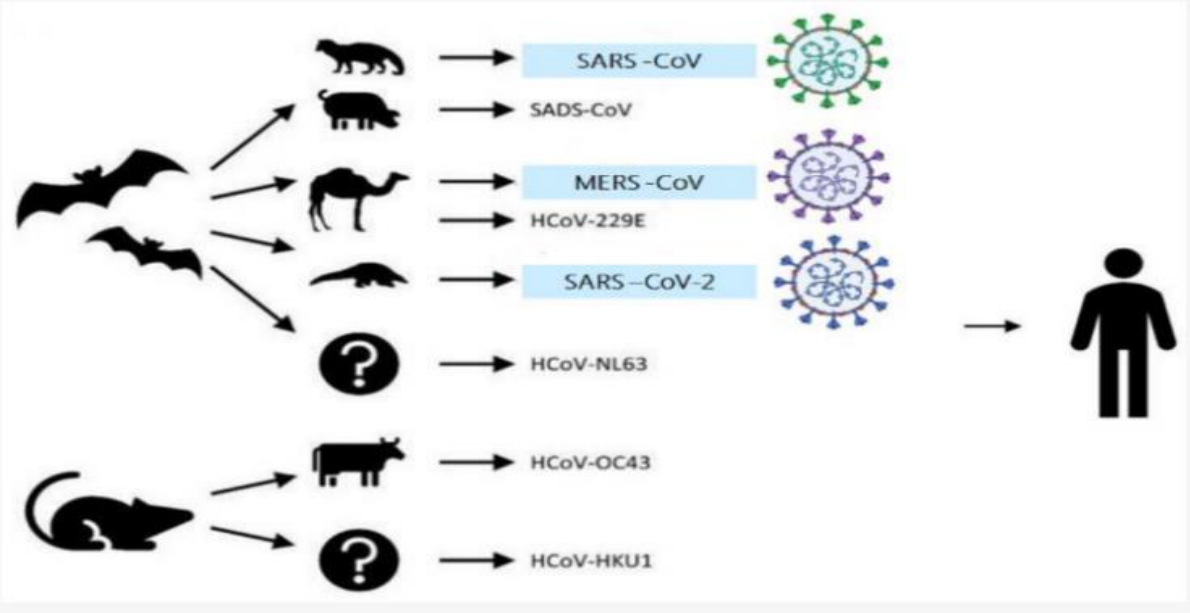


Figure3 : Les origines animales des coronavirus humains SARS-CoV, SARS-CoV-2 et MERS-CoV [14].

I.4.2.Structure et son génome

(1) Structure

Le génome du SRAS-CoV-2 code pour des protéines ayant des fonctions différentes, comme des protéines structurelles, des protéines non structurelles et des protéines accessoires. Sur un total de 29 protéines, nous n'aborderons que les protéines structurelles et non structurelles essentielles [15].

(2) Génome

Comme les autres CoV, le SARS-CoV-2 possède également un grand génome d'environ 30 kb contenant diverses caractéristiques génétiques similaires à celles des autres CoV §. Son génome commence par un cap 5′, suivi d'une séquence leader, 5′ UTR, ORF1ab codant pour la polyprotéine 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. (Figure 4) [15].

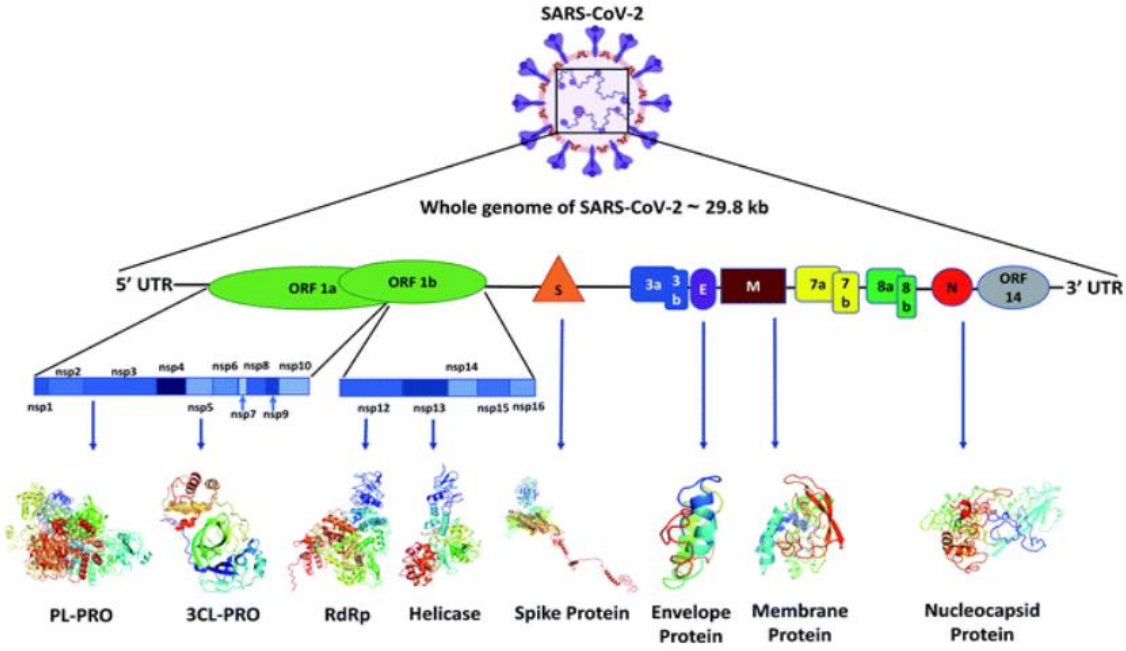


Figure 4 : Organisation du génome du SRAS-CoV-2 et des différentes protéines codées par divers gènes [15].

I.4.3.Protéines clefs du SARS-Cov2 et récepteur ACE2

- **Protéines structurelles**

La polyprotéine 1ab synthétisée à partir de l'ORF1ab produit différentes protéines impliquées dans la transcription, la réplication et la modification post-traductionnelle. La protéine Spike du SRAS-CoV-2 est de 180-200 kDa comporte deux sous-unités, S1 et S2. La S1 se lie au récepteur ACE2, tandis que la S2 facilite l'entrée du virus par la fusion des membranes du virus et de la cellule hôte. La protéine d'enveloppe du SRAS-CoV-2 joue de multiples rôles dans la pathogenèse du virus, son assemblage, la libération virale et la virulence. La protéine de membrane (M) du SRAS-CoV-2 participe à l'assemblage viral. La protéine de nucléocapside (N), encapsulent le génome ARN viral dans les ribonucléocapsides (RNP) et améliorent l'efficacité de la réplication du génome viral (figure 4) [15].

- **Protéines non structurelles**

Les protéines non structurelles comme NSP (la NSP3 ou protéase 3 de type papaïne, la NSP5 ou protéase 3C, la NSP12 ou RdRp et la NSP13 ou hélicase. Les protéines virales ainsi que les protéines de l'hôte peuvent être des cibles potentielles pour le développement de médicaments contre le SRAS-CoV-2 [15].

Tableau 6 : Liste des protéines virales et hôtes importantes qui sont des cibles pour le développement de médicaments [15].

Protéine cible	Présente dans	La fonction
Pic	SRAS-CoV-2	Se fixe à la membrane de la cellule hôte en interagissant avec ACE II
Enveloppe	SRAS-CoV-2	Assemblage viral, pathogenèse, libération
Membrane	SRAS-CoV-2	Encapsule le génome de l'ARN
Nucléocapside	SRAS-CoV-2	Enrobage de l'ARN viral dans la ribonucléocapsides (RNP) et amélioration de l'efficacité de la réplication génomique virale
La papaïne comme la protéase	SRAS-CoV-2	Clive à l'extrémité N-terminale de la polyprotéine réplicase
3C comme la protéase	SRAS-CoV-2	Clive la polyprotéine 1ab sur 11 sites différents pour produire toutes les protéines non structurelles
ARN polymérase ARN dépendante	SRAS-CoV-2	Réplication virale et transcription
Hélicase	SRAS-CoV-2	Formation de coiffes 5'-terminales pour la traduction et l'épissage de l'ARNm
Enzyme de conversion de l'angiotensine II	Endothélie vasculaire, système gastro-intestinal, cœur et rein	Fournit un site de fixation pour la protéine de pointe SARS-CoV-2
Protéase transmembranaire sérine 2	Voies respiratoires, tractus gastro-intestinal, prostate, côlon, estomac, glande salivaire, urogénital	Clive le pic et la protéine ACE II qui augmentent l'entrée du virus

I.4.4.Le récepteur ACE2 et son expression dans le corps

Il ne fait aucun doute que le récepteur ACE2 est également exprimé au niveau des épithéliums du système respiratoire (cellules épithéliales trachéales et bronchiques, cellules épithéliales alvéolaires, pneumocytes de type 2), du système cardiovasculaire (endothélium des artères coronaires, myocites, adipocytes épicardiques, cellules endothéliales vasculaires et cellules lisses), le tractus gastro-intestinal (kératinocytes de l'œsophage, cellules épithéliales gastro-intestinales, cellules épithéliales intestinales, duodénum, intestin grêle, rectum), le système urogénital (tubules proximaux des reins, cellules urothéliales de la vessie, surface luminale des cellules épithéliales tubulaires, testicules, vésicule séminale), ainsi que dans le foie et la vésicule biliaire et dans le système nerveux. Cependant, il est important de souligner que, si l'ARNm semble être

exprimé de manière homogène dans tous les tissus, il n'en est pas toujours de même pour l'expression des protéines (Figure 5) [16].

L'activité de l'ACE2 dans le système cardiovasculaire est strictement liée à celle du cerveau, car l'ACE2 est exprimée dans la zone neuronale adjointe au contrôle cardiovasculaire, ce qui fait qu'elle est moins exprimée en cas de lésion cardiaque, tandis qu'une surexpression dans le cerveau entraîne une action protectrice, via la réduction des cytokines pro-inflammatoires et l'augmentation de l'activité du NO [16].

Les altérations cardiaques sont généralement corrélées à un dysfonctionnement de la thyroïde, en particulier à l'hyperthyroïdie. Les hormones thyroïdiennes semblent également agir sur l'expression de l'ACE2, à la fois en influençant l'expression du gène du récepteur et en conditionnant la libération de l'ACE par l'endothélium pulmonaire [16].

La cavité nasale et les cornets ont des fonctions physiologiques importantes dans la filtration, le réchauffement et l'humidification de l'air inhalé et ces fonctions sont critiques pendant l'infection par le SRAS-CoV-2 puisque la cavité nasale est la principale porte d'entrée du virus. En fait, les cellules épithéliales de cette région sont considérées comme des échantillons cliniques appropriés pour la détection précoce du virus [16].

La perte de l'odorat chez les patients atteints de SRAS-CoV-2 peut être causée par différents facteurs, comme un œdème localisé de la fente olfactive, une déformation architecturale du neuroépithélium olfactif ou une neuro-invasion directe des voies nerveuses olfactives. il est important de souligner que les bases de données d'expression génétique ont mis en évidence une expression modérée/élevée de l'ACE2 dans la muqueuse olfactive humaine [16].

Malgré la présence de l'ACE2 dans de nombreux organes, tissus et cellules qui n'ont pas été complètement clarifiés et dans beaucoup d'entre eux qui n'ont pas encore été étudiés, l'ACE2 semble être absente dans la rate, le thymus, les ganglions lymphatiques, la moelle osseuse et dans plusieurs cellules du système immunitaire. Cependant, il est important de souligner que de nombreuses études sur l'expression de l'ACE2 dans la moelle osseuse sont actuellement en cours puisque tous les acteurs du système SRA sont présents dans la moelle osseuse, agissant sur la prolifération des lignées cellulaires et également dans la restauration hématopoïétique après une myélosuppression [16].

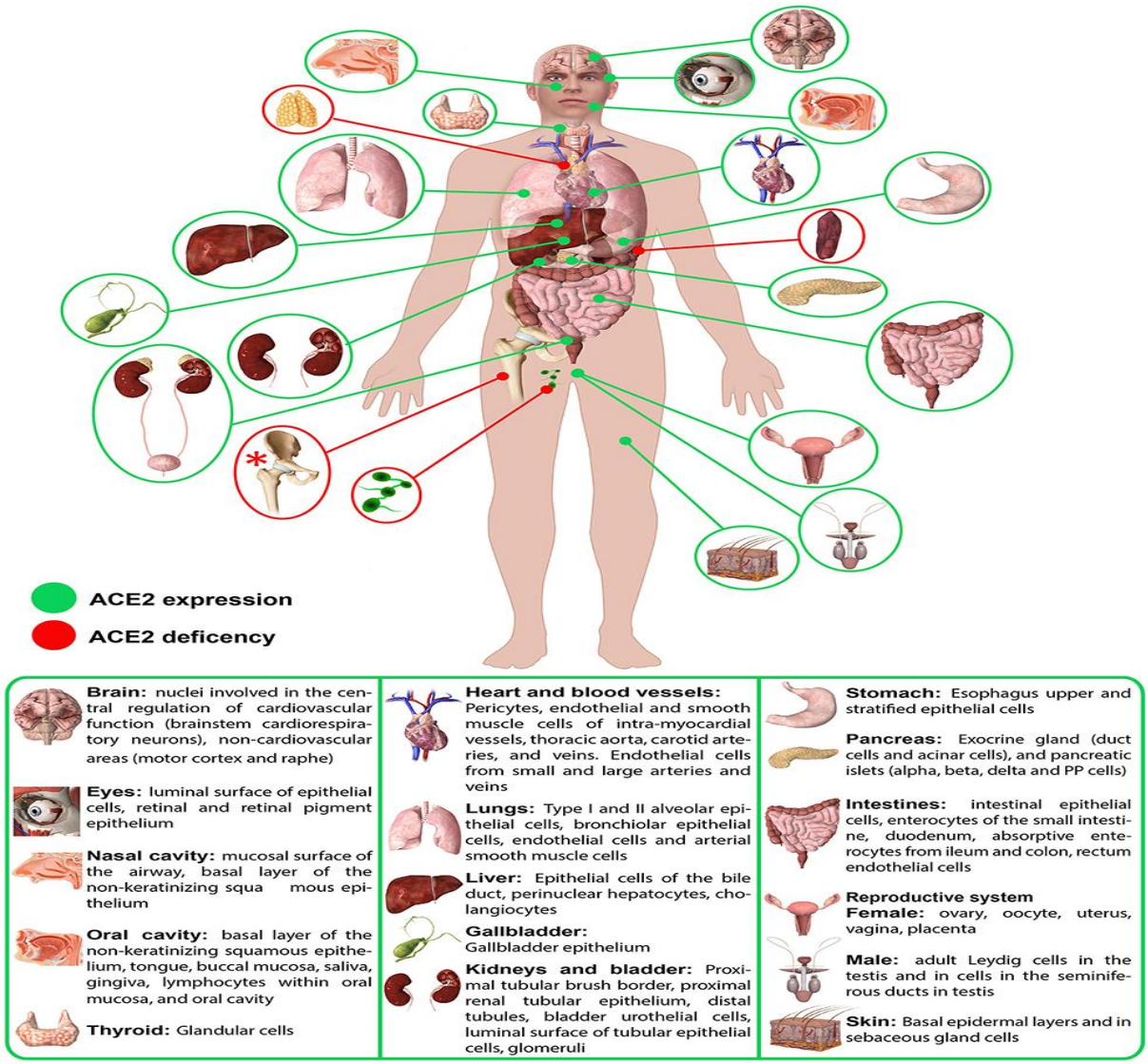


Figure 5: Représentation schématique de l'expression de l'ACE2 dans les organes humains [16].

I.4.5.Attachement et pénétration du virus

Les premières validations ont montré que le SRAS-CoV-2 se lie davantage à la protéine ACE2 chez l'homme par la protéine S, qui a ensuite été identifiée comme étant son récepteur de liai son par lequel il assure son entrée dans la cellule [17].

Le couplage protéine S-ACE2, dans lequel la protéase TMPRSS2 joue une fonction d'activateur et facilite l'entrée du SARS-CoV-2 dans la cellule hôte par la transformation de la protéine S, avant sa liaison au récepteur de l'ACE2 comprend une modification enzymatique conduisant à son clivage et à son changement de conformation par l'activité protéasique de la TMPRSS. L'activité protéase de TMPRSS2 qui réside à proximité du récepteur de l'ACE2 qui d'éclanche l'endocytose virale (figure 6). La liaison du SARS-CoV avec l'ACE2 permet l'internalisation et le trafic du SARS-CoV-2 dans les endosomes, puis la lyse. Dans ce processus, la protéine

S subit en outre une série de modifications post-traductionnelles, notamment un clivage enzymatique, des modifications par les cathepsines L et B, les principales protéases à cystéine lysosomales, ce qui entraîne l'internalisation du virus dans l'endothèque et internalisation du virus dans les endo-lysosomes. Ces étapes sont cruciales pour la fusion des membranes du virus et de l'endosome tardif et la libération ultérieure du génome viral [17].

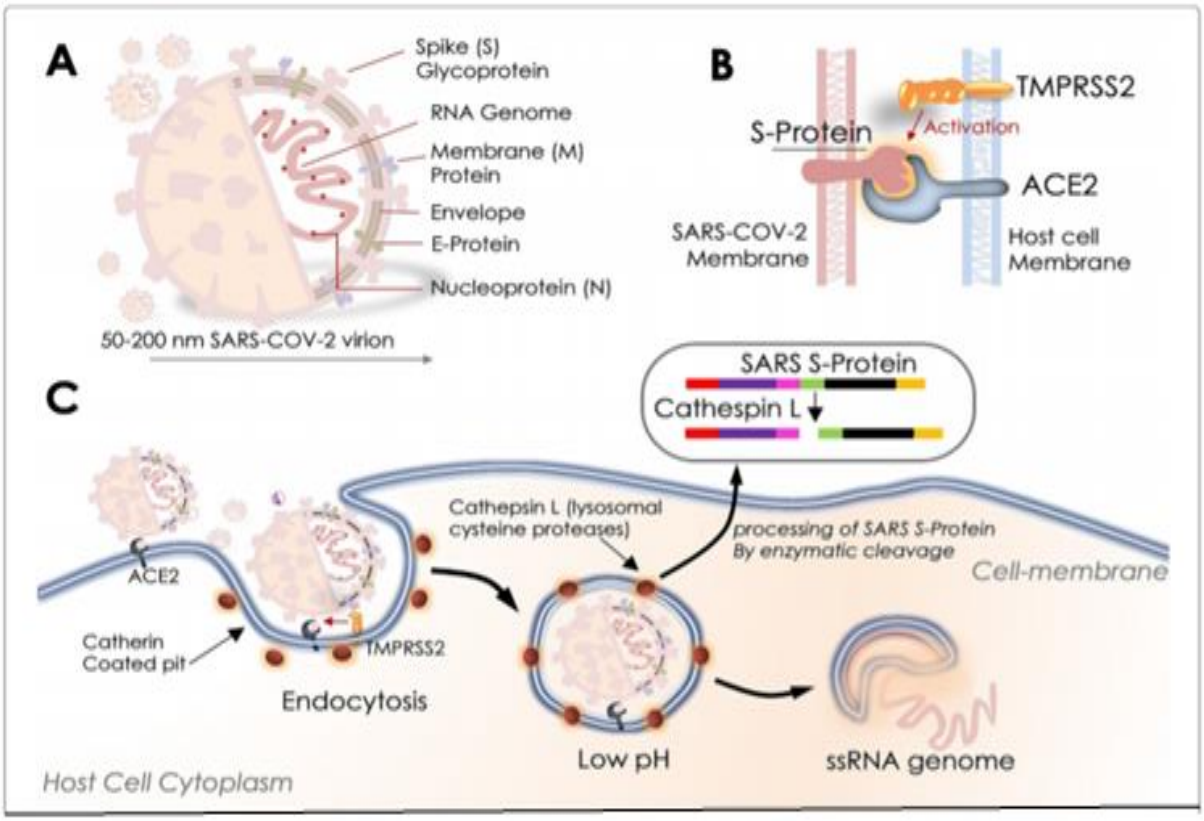


Figure 6 : amorçage de la protéine S et entrée dans la cellule hôte [17].

A. Virion du SARS-COV-2 et ses protéines clés. **B**. Diagramme schématique montrant la liaison activée par le TMPRSS2 des cellules hôtes avec la S-protéine du SARS-COV-2 et la localisation du récepteur ACE2 à la membrane de la cellule hôte. **C**. Diagramme schématique imitant les étapes de l'entrée du SARS-COV-2 dans les cellules hôtes et de la transformation enzymatique de la protéine S par l'enzyme hôte Cathepsine L de l'hôte avant de libérer son génome ARNsc dans les cellules hôtes. Cette représentation imagée s'appuie sur les informations de référence disponibles pour l'infection par le SRAS-CoV-2 [17].

I.4.6. Cycle de réplication

Après l'entrée, l'ARN viral est libéré dans la cellule hôte et les polyprotéines virales sont traduites à l'aide du ribosome de la cellule hôte. Pendant la traduction, les polyprotéines (PP) PP1a et PP1ab sont formées et sont finalement clivées par les protéases virales, la protéase de type papaïne (PLPRO) et la protéase de type 3C (3CLPRO) pour créer des protéines non structurelles (NSP) fonctionnelles. L'ARN génomique du coronavirus code pour deux types de protéines, les NSPs cruciales pour la synthèse de l'ARN viral et les protéines structurelles nécessaires à l'assemblage du virion [15].

Après la traduction des protéines structurelles et des NSP, le complexe réplicase-transcriptase (RTC) est formé par l'assemblage de l'ARN polymérase ARN-dépendante (RdRp) (NSP12), de l'hélicase (NSP13) et d'autres sous-unités comme NSP7 et NSP8. En outre, le complexe transcrit une matrice de génome viral de gènes de sens négatif, y compris le génome de la progéniture et l'ARN subgénomique comme produits intermédiaires, suivis par la transcription des ARNm de sens positif médiée par RdRp. Après la transcription, les protéines sous-génomiques sont traduites pour former des protéines structurelles et accessoires telles que les protéines M, S et E, et sont encapsulées dans le réticulum endoplasmique, puis transportées vers le compartiment intermédiaire du réticulum endoplasmique et du Golgi (ERGIC). Ensuite, le génome viral préalablement répliqué peut s'associer directement à la protéine N pour former la nucléocapside qui est isolée dans l'ERGIC. Enfin, les nucléocapsides ainsi que plusieurs autres protéines structurelles forment les particules virales sous une forme vésicule, qui est exportée hors de la cellule par exocytose pour libérer les virions [15].

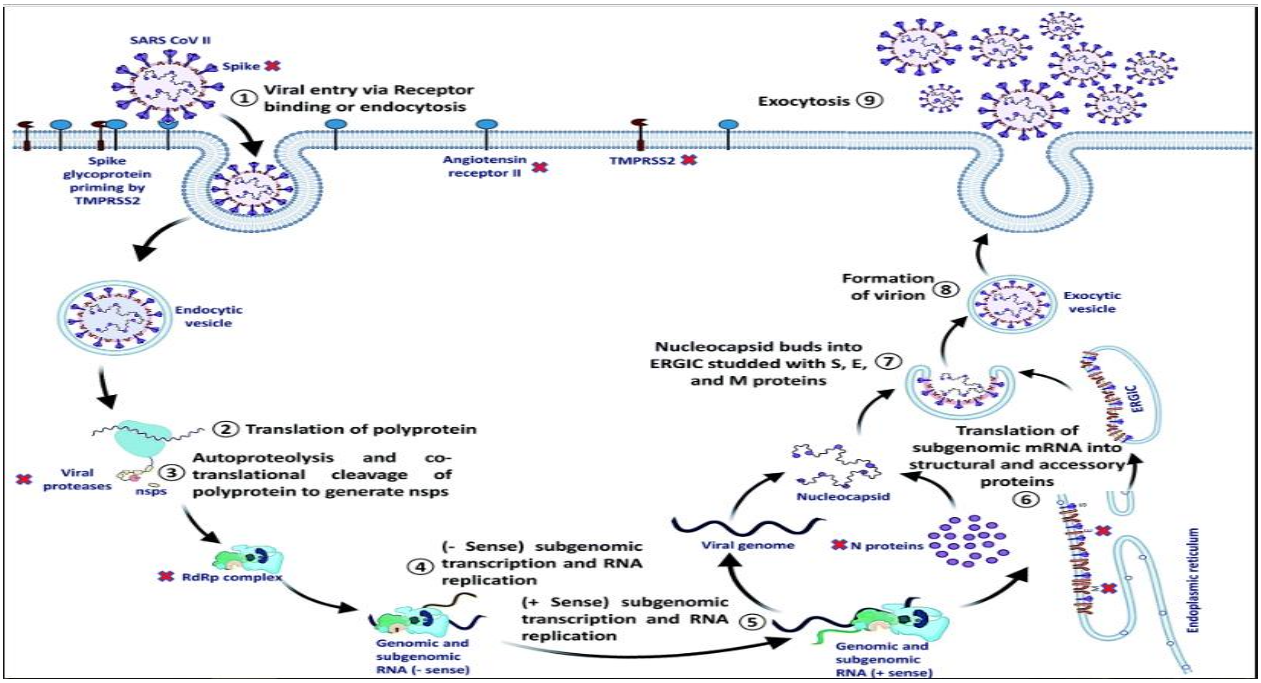


Figure 7 : Prolifération et survie dans les cellules hôtes [15].

I.4.7.Les variantes du SARS-CoV-2

Le SRAS-CoV-2 est un virus à ARN. En raison de l'absence de mécanisme de réparation des mésappariements, le processus de réplication du virus s'accompagne d'un taux de mutation élevé peuvent rendre le virus plus contagieux et difficile à éliminer. a l'heure actuelle, trois nouveaux variantes, B.1.1.7, B.1.351 et B.1.1.28.1, se sont rapidement répandus dans le monde entier, suscitant des inquiétudes quant à la prévention et au traitement du COVID-19 [18].

- Le B.1.1.7a été isolé et identifié pour la première fois dans Royaume-Uni. En quelques semaines, la nouvelle souche s'est détectée dans de nombreux pays. Le variant a émergé avec de multiples sites de mutation, dont six mutations synonymes, 13 mutations non synonymes et quatre mutations par délétion [18].
- La souche mutante B.1.351a été signalée pour la première fois en Afrique du Sud le 18 décembre 2020.La nouvelle lignée a émergé avec 21 mutations, 9 mutations ont été identifiées dans la région de la protéine Spike [18].
- La lignée B.1.1.28.1 a été signalée pour la première fois en Japon le 6 janvier 2021, chez quatre voyageurs en provenance du Brésil. Cette souche porte 21 mutations, dont une insertion, une délétion, quatre mutations synonymes et 15 mutations non synonymes [18].
- Le B.1.526 a été isolés et identifié au États-Unis récemment se propage rapidement et le nombre de patients infectés 20 % des cas de New York. Présente de multiples mutations dans la protéine spike. Par ailleurs, la variante B.1.525 s'est également propagée dans la ville de New York [18].
- La lignée B.1.525 a été identifiée pour la première fois au Royaume-Uni le 15 décembre 2020 et est devenue la lignée dominante au Nigeria. Elle présente quatre mutations dans la région de la protéine de pointe et une mutation par délétion similaire à la lignée B.1.1.7 [18].
- La lignée SARS-CoV-2 B.1.617 a été identifiée en octobre 2020 en Inde 1-5 . Depuis lors, il est devenu dominant dans certaines régions de l'Inde et au Royaume-Uni, et s'est étendu à de nombreux autres pays 6. La lignée comprend trois sous-types principaux (B1.617.1, B.1.617.2 et B.1.617.3), qui contiennent diverses mutations dans le domaine N-terminal (NTD) et le domaine de liaison au récepteur (RBD) du SRAS- Protéine de pointe CoV-2 qui peut augmenter le potentiel d'évasion immunitaire de ces variantes [19].

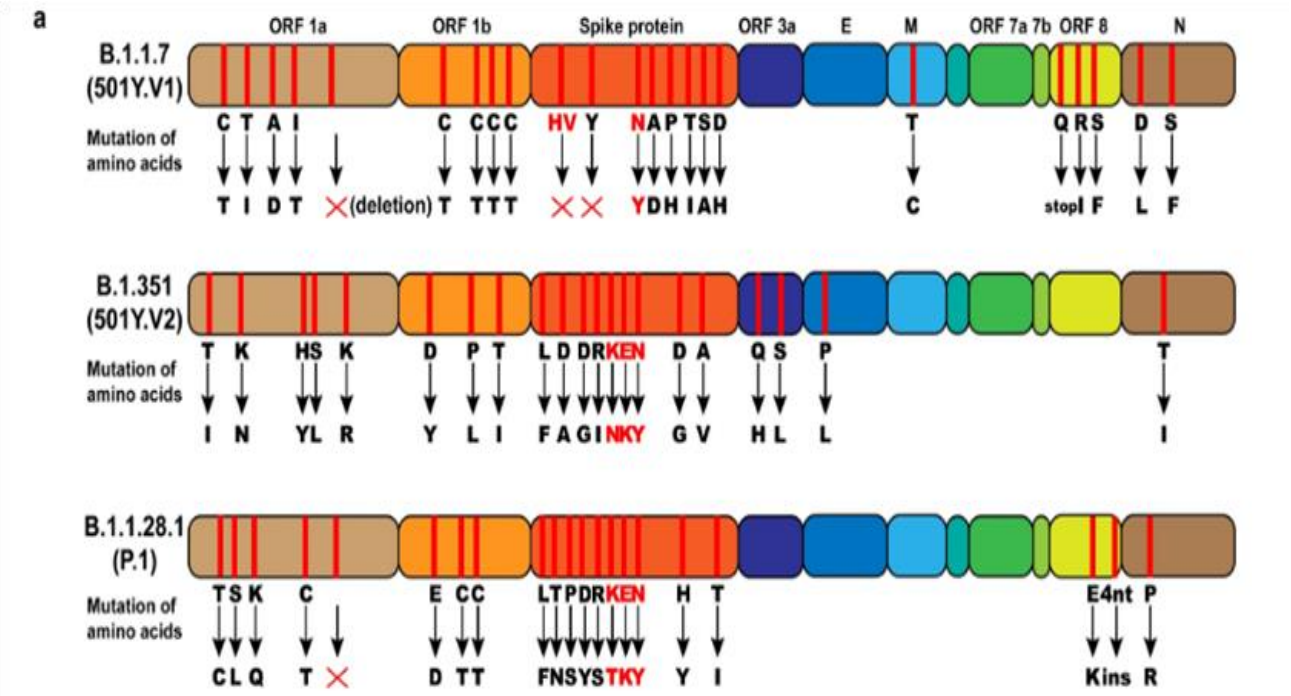


Figure 8 : Mutations détaillées des acides aminés des variants du SRAS-CoV-2 (B.1.1.7, B.1.351, B.1.1.28.1) et les mutations clés [18].

Tableau 7 : Les descriptions de la pathogénicité des variants font l'objet d'une étude continue et d'une révision permanente [18].

Clade de la souche suivante	Lignée PANGOLIN	Nom alternatif	Détecté pour la première fois par	Date	Mutations clés dans la protéine de pointe	Pathogénicité
20I/501Y.V1	B.1.1.7	COV 2012/01	Royaume-Uni	Septembre 2020	Suppression H69/V70 ; suppression Y144 ; N501Y ; A570D ; et P681H	La transmissibilité a augmenté (36–75 %) ; Légère réduction de la capacité de neutralisation
20H/501Y.V2	B.1.351	COV 2012/02	Afrique du Sud	Août 2020	Suppression de L242/A243/L244 ; K417N E484K, N501Y	Plus transmissible que la variante qui circulait auparavant ; réduction de la capacité de neutralisation
20J/501Y.V3	B.1.1.28.1	P.1	Brésil/Japon	Décembre 2020	K417T, E484K ; N501Y	Plus transmissible que la variante qui circulait auparavant ; 56 réductions de la capacité de neutralisation
20C	B.1.525	/	Royaume-Uni et Nigéria	Décembre 2020	Suppression H69-V70 ; suppression Y144 ; Q52R ; E484K ; Q677H ; D614G ; et F888L	Sous enquête
20C/S.452R	B.1.427/B.1. 429	CAL.20C/L45 2R	Les États-Unis	Juin 2020	L452R ; W152C ; S13I ; et D614G	Sous enquête
20B/S.484K	B.1.1.28.2	P.2	Brésil	Avril 2020	L18F ; T20N ; P26S ; F157L ; E484K ; D614G ; S929I; et V1176F	Sous enquête
/	B.1.1.28.3	P.3	Philippines et Japon	Février 2021	141-143 suppression ; E484K ; N501Y ; et P681H	Sous enquête
20C	B.1.526 (avec E484K ou S477N)	/	Les États Unis	Novembre 2020	L5F ; T95I ; D253G ; D614G ; A701V ; et E484K ou S477N	Sous enquête
20C	B.1 descendant avec 9 mutations	/	La France	Janvier 2021	Suppression de G142 ; D66H ; Y144V ; D215G ; V483A ; D614G ; H655Y ; G669S ; Q949R ; et N1187D	Sous enquête

I.5. La pandémie du COVID-19

I.5.1.Les vagues du COVID19 dans le monde

L'Organisation mondiale de la santé et d'autres organisations internationales de la santé font souvent référence aux "vagues" d'une pandémie, mais il n'existe aucune définition officielle. Une vague se réfère à un nombre croissant de cas de COVID-19 qui atteint un pic spécifique puis décline. Sur un graphique, elle ressemble à la forme d'une vague qui augmente, atteint son sommet, puis diminue. Une vague peut également être désignée dans certains cas comme une poussée ou une épidémie [20].

Les vagues peuvent s'améliorer considérablement en atteignant des niveaux d'immunité dans les populations humaines. À mesure que davantage de personnes deviennent immunisées contre le COVID-19 et que sa propagation s'arrête, le virus finit par ne plus avoir de personnes à infecter [20].

La première vague d'une épidémie signifie que le virus commence à se propager parmi de nombreuses personnes, de plus en plus chaque jour, puis un pic du nombre de cas quotidiens est atteint. Pendant cette période, le nombre de tests COVID-19 positifs chez des personnes présentant ou non des symptômes, le nombre de cas, d'hospitalisations et de décès augmente également. Après ce pic, le virus se propage moins car davantage de personnes ont été infectées ou ont appris à se prémunir contre l'infection ou la propagation du virus, de sorte que les taux de transmission diminuent et que moins de personnes tombent malades pendant cette période [20].

La deuxième vague se produit lorsque le nombre de cas quotidiens recommence à augmenter. Cette vague a tendance à être pire que la première en termes d'infections quotidiennes et de maladies graves. Le terme "deuxième vague" est utilisé pour que le public puisse la distinguer de la première vague de cas. Elle marque une période pendant laquelle la propagation du virus entraîne une augmentation soutenue des infections. C'est souvent au cours de cette période que des traitements et des vaccins commencent à être testés, car les scientifiques ont l'espoir d'en savoir plus sur le virus, sa génétique, son mode de propagation et les autres effets qu'il a sur l'organisme pendant cette période. Pendant la deuxième vague, les médecins sont généralement en mesure de diagnostiquer la maladie plus facilement [20].

La troisième vague survient lorsqu'un troisième pic est observé dans une population et se produit souvent en raison des déterminants sociaux de la santé. Cela signifie que les personnes à faible revenu, les personnes de couleur, les personnes sans domicile ni soins de santé et les populations vulnérables sont touchées car elles ne peuvent éviter de travailler dans des emplois à forte exposition comme les épiceries, les aéroports et les restaurants. Cette vague aggrave souvent les inégalités économiques et sanitaires, car les gens ne peuvent pas s'absenter du travail lorsqu'ils sont malades, ce qui entraîne l'infection d'autres personnes et fait que le cycle continue [20].

Les vaccins pourraient commencer à être distribués pendant cette période, ce qui aiderait les populations à acquérir une immunité collective afin d'éviter que les futures vagues ne se produisent ou ne soient aussi graves [20].

Bien sûr, toutes ces vagues sont causées par différents comportements humains, un manque d'actions et de règles gouvernementales, les voyages, les activités quotidiennes, les variantes virales, etc. Les vagues se produisent à des moments différents dans des régions différentes et ont un aspect différent dans chaque endroit. Parmi les facteurs, citons le nombre de personnes vivant à proximité les unes des autres, l'accès à l'eau courante et aux soins médicaux, ainsi que la capacité à utiliser des mesures de prévention [20].

I.5.2.Durée d'incubation

La période d'incubation d'un virus représente le temps écoulé entre le premier contact probable avec une source de transmission et l'apparition des premiers symptômes. Il est essentiel d'estimer avec précision la durée de la période d'incubation pour prendre des mesures de santé publique contemporaines efficace, pour précise la période de quarantaine. Comprendre le degré d'infectiosité du COVID-19, estimer la taille de la pandémie et à décider du meilleur plan d'action. Les périodes d'incubation peuvent généralement être mesurées par des expériences biologiques et des observations physiologiques. Où généralement on peut découvrir les moments où le patient a été en contact avec des personnes porteuses du virus, puis supposer que la période d'incubation va de la première date d'exposition à l'apparition des symptômes cliniques ou au diagnostic médical. La période d'incubation du virus est en moyenne de 7,8 jours, avec une médiane de 5,01 jours, ce qui se situe dans les fourchettes proposées par l'OMS (0-14 jours) et l'ECDC (2-12 jours). Il n'est pas clair s'il existe une corrélation entre l'âge des patients et la durée d'incubation du virus [21].

I.5.3.Mode de transmission

I.5.3.1. Transmission par gouttelettes

La transmission par gouttelettes se produit lorsque les porteurs du virus qui parlent, toussent, respirent, chantent et éternuent émettent des particules de bioaérosol qui peuvent atteindre le nez, la bouche et les yeux d'autres personnes et provoquer une infection. Les coronavirus sont transmis par les gouttelettes de bioaérosol ou les personnes asymptomatiques et présymptomatiques contribuent à la propagation du virus SRAS-CoV-2. Pour réduire les infections par ces gouttelettes respiratoires, les gouvernements du monde entier ont proposé la "règle de la distance de 2 mètres" ou la "règle des 6 pieds" [21].

De nombreuses études ont supposé que les gouttelettes de bioaérosol générées par les personnes soient relativement grandes, restent dans l'air pendant une courte période et se déposent relativement rapidement [21].

I.5.3.2. Transmission par contacte

La transmission par contact du SRAS-CoV-2 peut se faire à partir de surfaces et d'objets contaminés par le SRAS-CoV-2, où les virus peuvent rester viables et provoquer une infection pendant plusieurs heures, voire plusieurs jours. Le SRAS-CoV-2 peut survivre de 2 à 9 jours sur les surfaces et les objets tels que le plastique (≥4 jours), le métal (5 jours), le bois (4-5 jours), les blouses (2 jours), les gants en latex (≤8 h), le papier (1-5 jours) et le verre (4 jours). La désinfection des surfaces infectées avec de l'éthanol à 62-71 % pendant 1 min ou de l'hypochlorite de sodium à 0,1 % peut éliminer les coronavirus. En d'autres termes, les efforts visant à prévenir la transmission du SRAS-CoV-2 par contact avec la surface ou les objets infectés sont également importants. Le SRAS-CoV-2 peut aussi se fixer sur les vêtements et se transmettre par contact, ce qui fait courir un risque élevé aux travailleurs de la santé de première ligne et aux communautés en général [21].

I.5.3.3. Transmission fécale-orale

Il convient d'accorder une attention particulière à la possibilité d'une transmission fécale, car le SRAS-CoV-2 a récemment été observé dans les matières fécales de personnes infectées. En outre, Yang et Wang (2020) ont signalé que le SARS-CoV-2 a été observé dans les selles de patients, ce qui peut polluer les milieux aquatiques et entraîner une transmission fécale-orale [21].

I.5.3.4. Transmission par voie aérienne

Bien que le terme " bioaérosol " soit couramment utilisé pour désigner les microorganismes en suspension dans l'air intérieur ou ambiant, dans la terminologie médicale, les bioaérosols sont des particules en suspension dans l'air contenant des matières biologiques. Le mécanisme de transmission par voie aérienne implique de petits noyaux de gouttelettes (fluide de gouttelettes pathogènes) ou des particules incluant le virus qui peuvent rester en suspension dans l'air pendant une période prolongée (≥2 h) et peuvent se déplacer sur de plus grandes distances à partir des porteurs du SRAS-CoV-2. Par exemple, les gouttelettes concentrées en suspension dans l'air (fragmentées) qui sont libérées pendant la respiration ou les éternuements par les porteurs du SRAS-CoV-2, peuvent se déplacer sur plusieurs mètres (jusqu'à 8 m), rester en suspension pendant environ 30 min et rester viables sur des objets pendant quelques jours [21].

L'OMS a récemment suggéré que la transmission par voie aérienne du SRAS-CoV-2 peut se produire dans des conditions et des environnements particuliers tels que " la réanimation cardio-pulmonaire (RCP), l'intubation endotrachéale, la bronchoscopie, l'aspiration ouverte, la ventilation en pression positive, la canule nasale à haut débit (HFNC) et la ventilation manuelle avant l'intubation ", qui dans ces situations peuvent créer des aérosols [22].

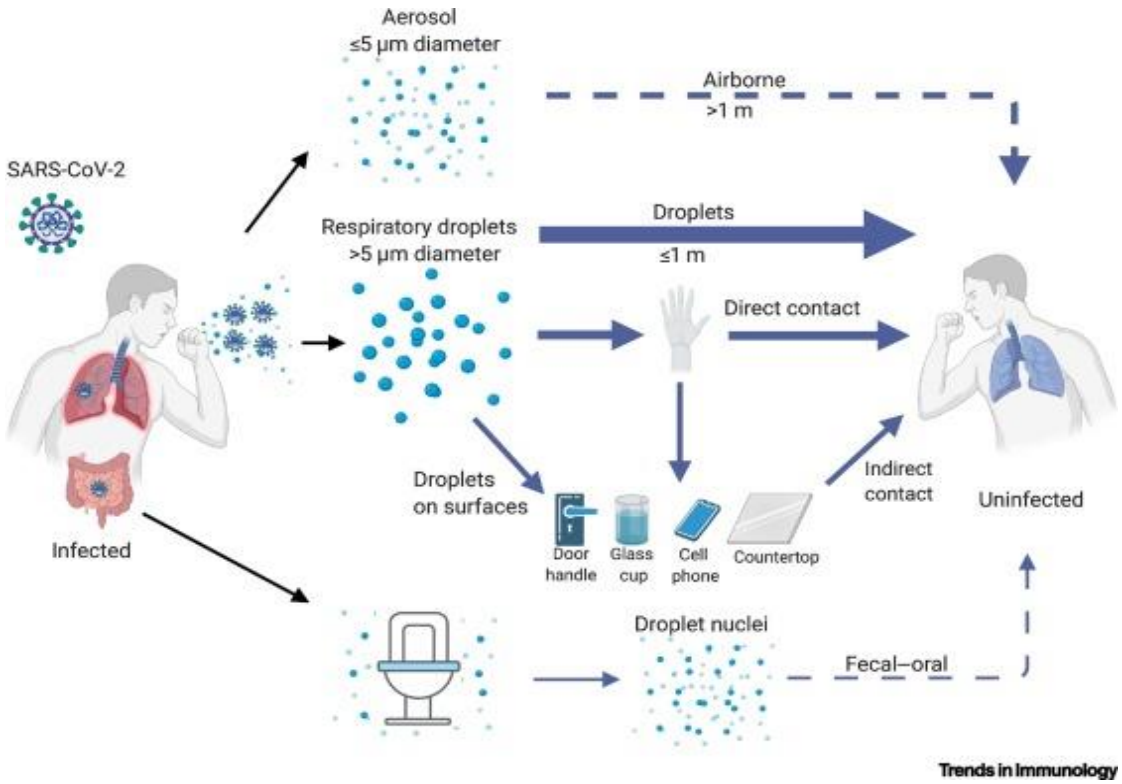


Figure 9 : Transmission du SARS-CoV-2 [23].

I.5.4.Fréquence de forme asymptomatique

L'estimation de l'incidence des infections asymptomatiques permettra de préciser le potentiel épidémiologique de la transmission de la COVID-19 et de comprendre la véritable universalité de la maladie. La période d'incubation est le temps approximatif qui s'écoule entre la première exposition au virus et l'apparition des symptômes ou signes cliniques, et les patients peuvent également transmettre le virus pendant cette période. Les infections asymptomatiques n'ont pas d'incubation particulière en raison de l'absence de signes cliniques. Cependant, une étude récente a révélé que la charge virale détectée dans les populations asymptomatiques était similaire à celle des patients symptomatiques, ce qui indique que les infections asymptomatiques ont un potentiel de transmission, qui peut se produire au début du cours de l'infection. Une infection asymptomatique doit être mise en quarantaine pendant 14 jours jusqu'à présent, d'autres études sont encore nécessaires pour évaluer la durée d'inaffectivité des cas asymptomatiques [24].

I.5.5.Physiopathologiques

Les mécanismes physiopathologiques prédominants de la COVID-19 aiguë sont les suivants : toxicité virale directe, lésions endothéliales et microvasculaires, dérèglement du système immunitaire et stimulation d'un état hyperinflammatoire, hypercoagulabilité avec thrombose in situ et macro thrombose qui en résultent, et inadaptation de la voie de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ECA2) [25].

Les mécanismes potentiels contribuant à la physiopathologie de la COVID-19 post-aiguë comprennent : (1) les modifications physiopathologiques spécifiques du virus ; (2) les aberrations immunologiques et les dommages inflammatoires en réponse à l'infection aiguë ; et (3) les séquelles attendues de la maladie post-critique. Si les deux premiers sont abordés plus en détail dans les sections ci-dessous consacrées aux différents organes, le syndrome post-intensif est désormais bien reconnu et comprend des anomalies nouvelles ou aggravées dans les domaines physiques, cognitif et psychiatrique après une maladie grave [25].

- **Séquelles pulmonaires**
- **Épidémiologie et manifestations cliniques**

Un éventail de manifestations pulmonaires, allant de la dyspnée à un sevrage difficile du ventilateur et à des lésions pulmonaires fibrotiques, a été rapporté chez les survivants du COVID-19 et chez les patients qui présente des (SDRA). Avec une prévalence de 42 à 66 % après 60 à 100 jours de suivi [25].

- **Pathologie et physiopathologie**

Des mécanismes dépendant du virus (Invasion des cellules épithéliales et endothéliales alvéolaires) et des mécanismes indépendants du virus (Atteinte immunologique, l'inflammation périvasculaire) contribuent à la rupture de la barrière endothéliale-épithéliale avec invasion de monocytes et de neutrophiles et extravasation d'un exsudat riche en protéines dans l'espace alvéolaire., les lésions alvéolaires diffuses fibroprolifératives organisées et focales étant observées dans l'évolution de la maladie, ce qui correspond à d'autres étiologies de SDRA. De rares zones de prolifération de myofibroblastes, de fibrose murale et d'alvéoles microkystiques ont également été notées. Cet état fibrotique peut être provoqué par des cytokines telles que l'interleukine-6 (IL-6) et le facteur de croissance transformant-β, qui ont été impliquées dans le développement de la fibrose pulmonaire, et peuvent prédisposer à une colonisation bactérienne et à une infection ultérieure [25].

I.5.6.Caractéristiques des populations infectées par SARS-Cov2 (hospitalisée soins intensifs-confinement à domicile- décédé)

Les critères d'hospitalisation ne sont pas consensuels, aussi il existe une hétérogénéité des données démographiques dans les populations de malade rapportées [26].

Le nombre de cas positifs pour le SRAS-CoV-2 était de 1371 (814 femmes et 557 hommes). 399 cas (208 femmes et 191 hommes) qui n'ont pas de lien avec des professionnels de la santé ou des établissements résidentiels et de soins de santé, tandis que 323 étaient des professionnels de la santé et 563 résidaient dans des établissements résidentiels et de soins de santé. Aucune information sur 86 cas (Figure 12) [27].

L'âge moyen de la population étudiée était de 51,0 +/- 20,6 ans, ce qui est inférieur à l'âge moyen des patients ayant contracté l'infection (59,4 +/- 20,7). La plupart des patients étaient dans les groupes d'âge 50-59 ans et 40-49 ans, 15,0% avaient moins de 30 ans et 9,0% avaient 80 ans ou plus [27].

Les affections sous-jacentes les plus fréquemment signalées étaient les maladies cardiovasculaires et les maladies pulmonaires chroniques. Il n'y avait pas de différence entre les hommes et les femmes pour la présence de diabète sucré, de maladies cardiovasculaires et de maladies pulmonaires chroniques. Cependant, la prévalence de l'obésité et des maladies du foie était plus élevée chez les hommes et celle des maladies métaboliques et des maladies neurologiques chroniques chez les femmes [27].

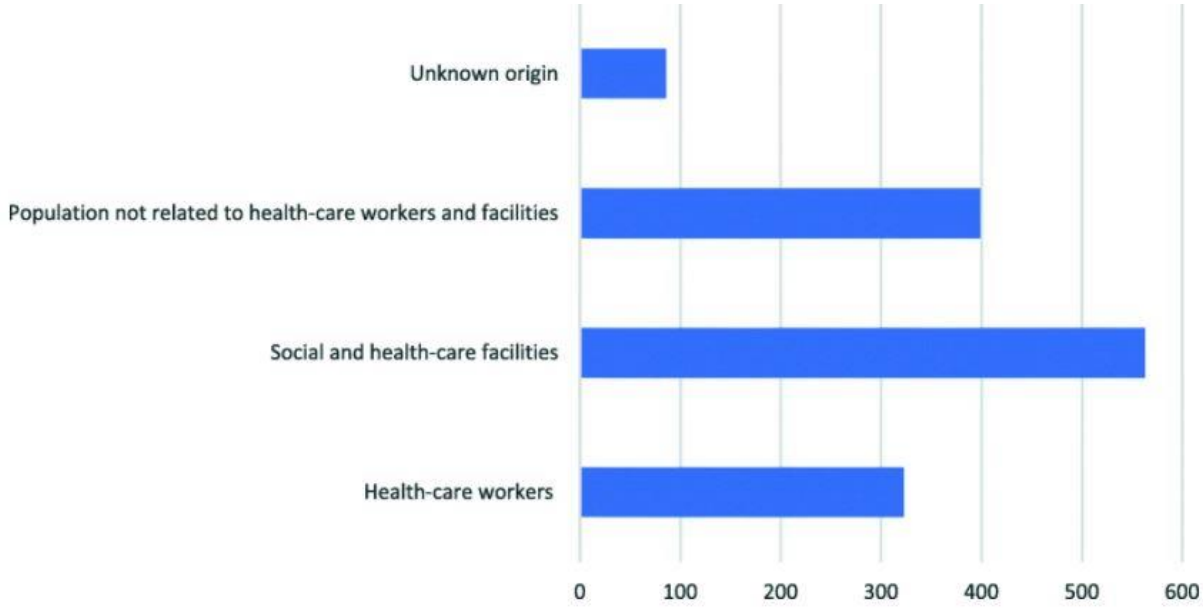


Figure 10 : Répartition des cas positifs au SARS-CoV-2 en Sardaigne [27].

À l'admission, la plupart des patients ont également développé une lymphopénie marquée, et les non-survivants ont développé une lymphopénie plus sévère avec le temps. Par rapport aux patients non admis en soins intensifs, les patients en soins intensifs présentaient des taux plus élevés de cytokines plasmatiques, ce qui suggère un processus immunopathologique causé par une tempête de cytokines. Dans cette cohorte de patients, environ 2,3 % des personnes sont décédées dans un délai médian de 16 jours après le début de la maladie [28].

I.5.7.Chronologie du COVID-19 post-aiguë

La COVID-19 aiguë dure généralement jusqu'à 4 semaines à compter de l'apparition des symptômes, au-delà desquelles le SRAS-CoV-2 compétent pour la réplication n'a pas été isolé. La COVID-19 post-aiguë est définie comme des symptômes persistants et/ou des complications tardives ou à long terme au-delà de 4 semaines après l'apparition des symptômes. Les symptômes courants observés dans les cas de COVID-19 post-aigus sont résumés [25].

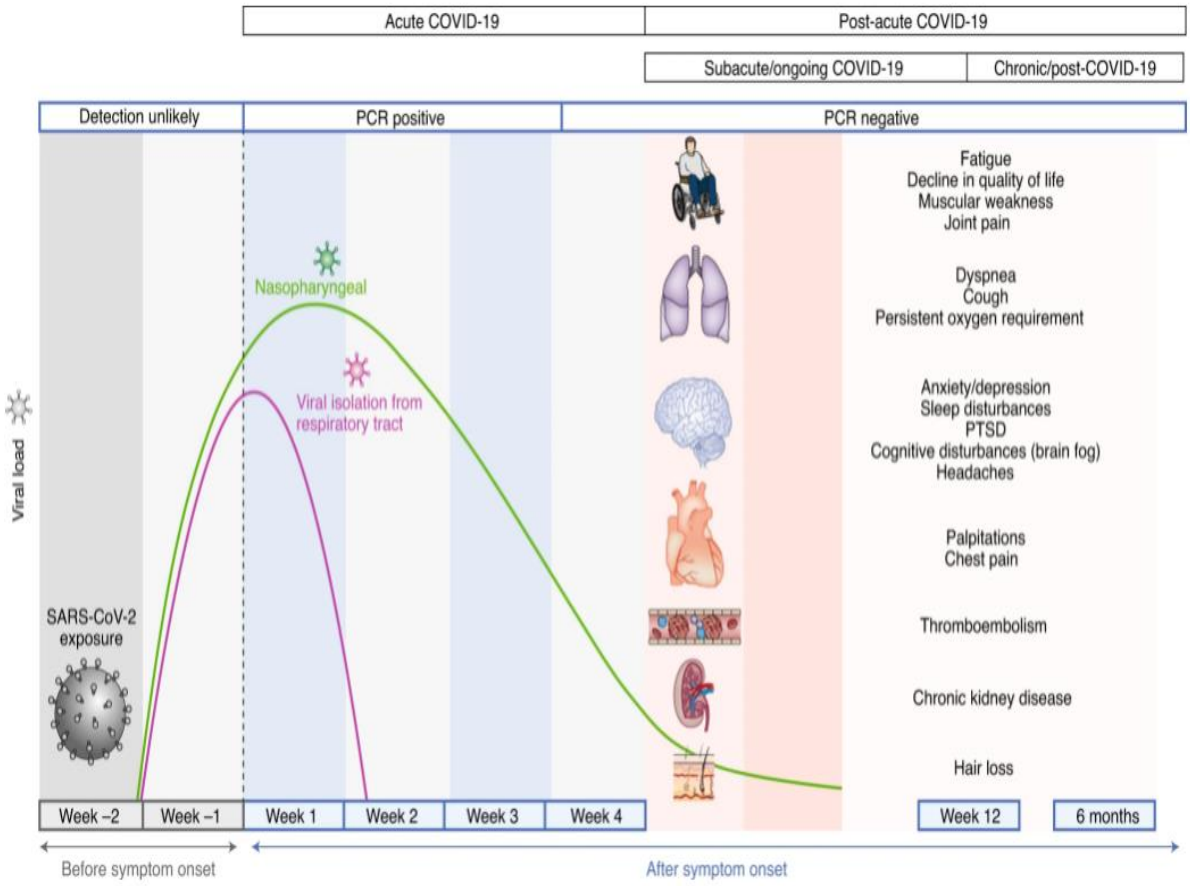


Figure 11 : Chronologie de l'après-coup COVID-19 [25].

Les patients qui présentent une maladie grave pendant la phase aiguë du COVID-19 et/ou qui ont besoin de soins dans une unité de soins intensifs, qui ont un âge avancé et qui présentent des comorbidités organiques (maladie respiratoire préexistante, obésité, diabète, hypertension, maladie cardiovasculaire chronique, maladie rénale chronique, post-transplantation d'organe ou cancer actif) [25].

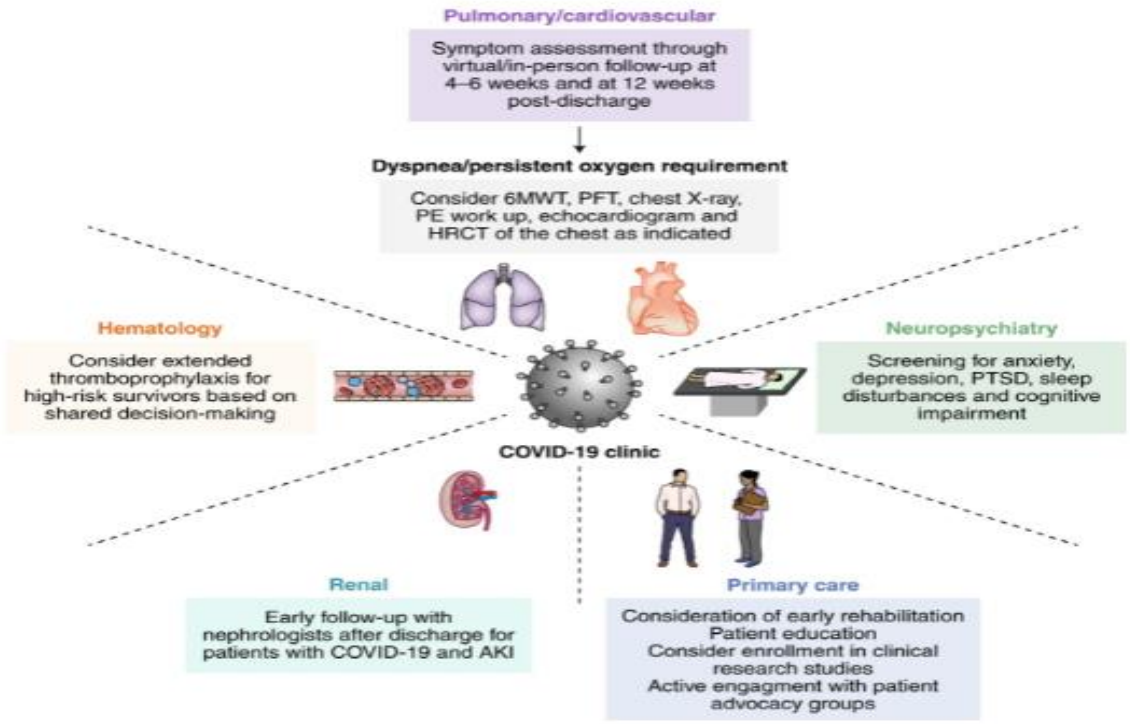


Figure 12 : Prise en charge interdisciplinaire dans les cliniques COVID-19 [25].

I.5.8.COVID-19 post-aigus par le système d'organes Pulmonaire

La dyspnée, la diminution de la capacité d'exercice et l'hypoxie sont des symptômes et des signes souvent persistants. Une capacité de diffusion réduite, une physiologie pulmonaire restrictive, des opacités en verre dépoli et des modifications fibrotiques à l'imagerie. L'évaluation de la progression ou de la guérison de la maladie et de la fonction pulmonaires peut inclure l'oxymétrie de pouls à domicile, le TM6, les tests d'effort physique, la tomographie thoracique à haute résolution et l'angiographie pulmonaire par tomodensitométrie, selon les besoins cliniques [25].

- **Hématologie**

- Des études rétrospectives ont montré que les événements thromboemboliques étaient <5% dans les cas de COVID-19 post-aiguës [25].
- La durée de l'état hyperinflammatoire induit par l'infection par le SRAS-CoV-2 est inconnue [25].
- Les anticoagulants oraux directs et l'héparine de faible poids moléculaire peuvent être envisagés pour une thromboprophylaxie prolongée après discussion des risques et des avantages chez les patients présentant des facteurs

de risque prédisposant à l'immobilité, des taux de D-dimères élevés de façon persistante (supérieurs à deux fois la limite supérieure de la normale) et d'autres comorbidités à haut risque comme le cancer [25].

- **Cardiovasculaire**

- Les symptômes persistants peuvent inclure des palpitations, une dyspnée et des douleurs thoraciques [25].
- Les séquelles à long terme peuvent inclure une augmentation de la demande cardiométabolique, une fibrose ou une cicatrisation myocardique (détectable par IRM cardiaque), des arythmies, une tachycardie et un dysfonctionnement autonome [25].
- Les patients souffrant de complications cardiovasculaires au cours de l'infection aiguë ou ceux qui présentent des symptômes cardiaques persistants peuvent faire l'objet d'un suivi clinique, d'échocardiogrammes et d'électrocardiogrammes en série [25].

- **Neuropsychiatrie**

- Les anomalies persistantes peuvent inclure la fatigue, la myalgie, les céphalées, la dysautonomie et les troubles cognitifs [25].
- L'anxiété, la dépression, les troubles du sommeil et le syndrome de stress post-traumatique ont été signalés chez 30 à 40 % des survivants du COVID-19, comme chez les survivants d'autres coronavirus pathogènes [25].
- La pathophysiologie des complications neuropsychiatriques est mécaniquement diverse et implique une dysrégulation immunitaire, une inflammation, une thrombose microvasculaire, des effets iatrogènes des médicaments et des impacts psychosociaux de l'infection [25].

- **Rénal**

- Pendant la phase aiguë chez les patients ; une réduction du DFGe a été signalée après 6 mois de suivi [25].
- La COVAN peut être le modèle prédominant de lésion rénale chez les personnes d'origine africaine [25].

- Les survivants du COVID-19 présentant une altération persistante de la fonction rénale [25].

- **Endocrinien**

- Les séquelles endocriniennes peuvent inclure un nouveau diabète sucré ou une aggravation du contrôle du diabète existant, une thyroïdite subaiguë et une déminéralisation osseuse [25].
- Les patients chez qui un diabète vient d'être diagnostiqué en l'absence des facteurs de risque traditionnels du diabète de type 2, chez qui l'on soupçonne une suppression de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien ou une hyperthyroïdie, doivent subir les tests de laboratoire appropriés et être orientés vers l'endocrinologie [25].

➢ **Gastro-intestinal et hépatobiliaire**

- Une excrétion fécale virale prolongée peut se produire dans le cas de COVID-19, même après des tests négatifs sur écouvillon nasopharyngé [25].
- COVID-19 a le potentiel de modifier le microbiome intestinal, y compris l'enrichissement des organismes opportunistes et l'appauvrissement des commensaux bénéfiques [25].

➢ **Dermatologie**

- La perte de cheveux est le symptôme prédominant et a été signalée chez environ 20 % des survivants de COVID-19 [25].

➢ **MIS-C**

- Critères de diagnostic : <21 ans avec fièvre, marqueurs inflammatoires élevés, dysfonctionnement de plusieurs organes, infection actuelle ou récente par le SRAS-CoV-2 et exclusion d'autres diagnostics plausibles [25].
- Touche généralement les enfants de plus de 7 ans et, de manière disproportionnée, les personnes d'origine africaine, afro-caribéenne ou hispanique [25].

I.6. Tests de diagnostiques du SARS-CoV-2

I.6.1.La cinétique et les Méthodes diagnostiques de l'ARN du SRAS-CoV-2 ou des anticorps humains anti-SARS-CoV-2

➢ A/ L'excrétion du génome ARN du SRAS-CoV-2 (en jaune) augmente généralement rapidement après l'infection et atteint un pic lors de la présentation des symptômes (bien que de nombreux patients puissent être asymptomatiques) avant de diminuer progressivement. Les niveaux de protéines virales (en rouge) augmentent également rapidement. En réponse à l'infection, l'organisme produit des anticorps IgM (en vert) et IgG (en bleu), qui persistent pendant des semaines, voire des mois [29].

➢ B/ Le génome ARN du SRAS-CoV-2 peut être détecté par des tests moléculaires, tels que la transcription inverse et l'amplification en chaîne par polymérase (RT-qPCR), avant l'apparition des symptômes. Les tests sérologiques peuvent détecter des IgG et IgM réactives, qui indiquent une infection passée par le SRAS-CoV-2 [29].

➢ C/ La sensibilité du test dépend à la fois des aspects de performance technique et de la charge virale. Un test peut ne pas détecter l'ARN viral même lorsqu'un individu est infectieux (faux négatif, zone ombrée en rouge) ou, au contraire, détecter un ARN viral persistant alors qu'un individu n'est plus infectieux (faux positif), ce qui démontre que la positivité du test est mal corrélée à l'infectivité. En raison de l'augmentation rapide de l'excrétion virale, il n'existe qu'une fenêtre étroite dans laquelle un test plus sensible (test B) sera plus performant qu'un test moins sensible (test A). Notez que cette figure illustre une évolution infectieuse généralisée du COVID-19, et qu'en pratique, la durée relative de détectabilité et l'abondance de l'analyte diffèrent considérablement d'un individu à l'autre [29].

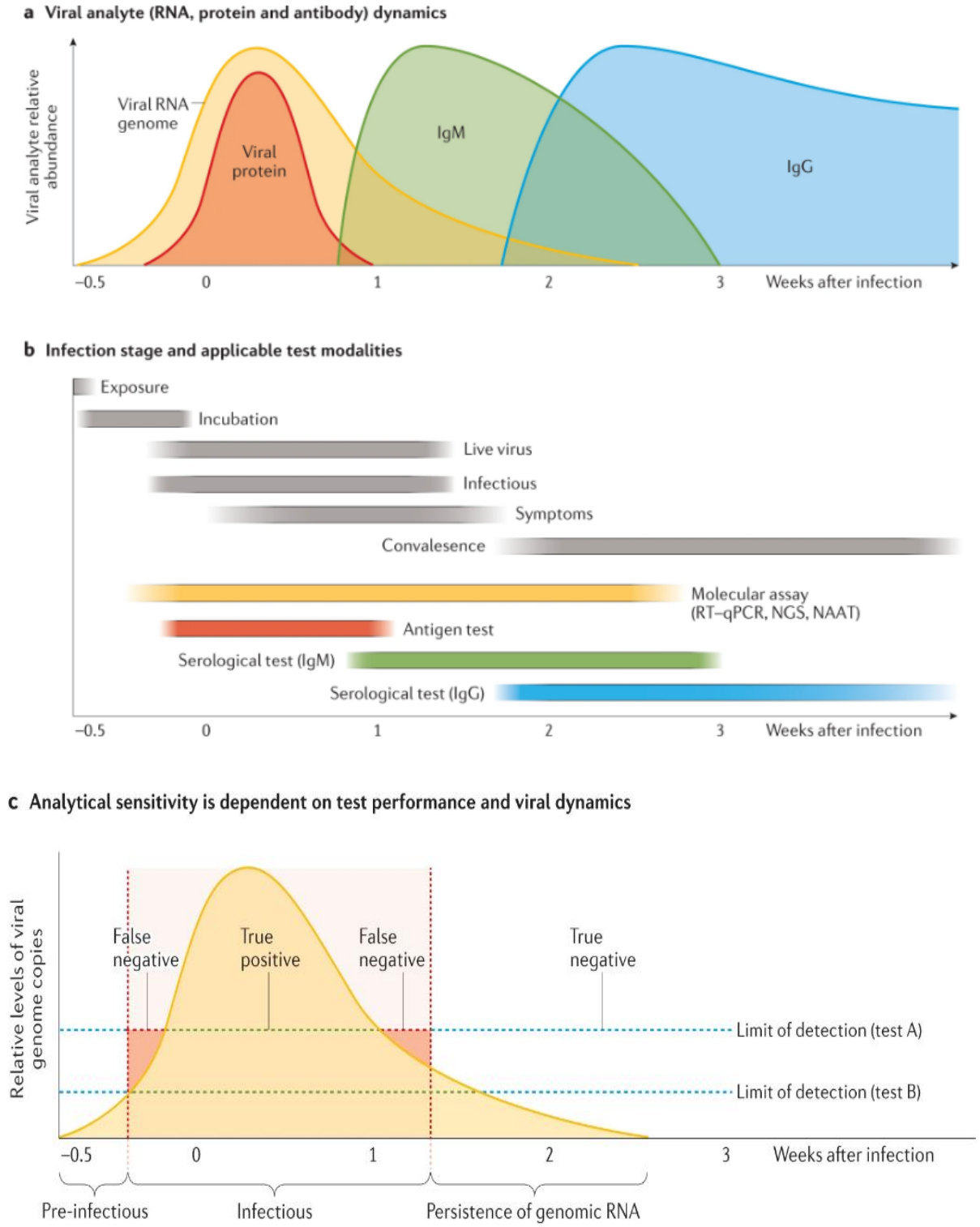


Figure13 : Changements dans les modes de dépistage au cours d'un parcours infectieux COVID-19 généralisé [29].

I.6.2.Tests de diagnostiques du SRAS-CoV-2

Bien que les caractéristiques moléculaires et structurelles du SRAS-CoV-2 étaient initialement inconnues, en très peu de temps, les laboratoires de recherche et les entreprises biomédicales ont étudié les principales caractéristiques du virus Parmi, les méthodologies les plus couramment utilisées et validées sont les tests rapides d'antigènes ou d'anticorps, les tests sérologiques immunoenzymatiques et les tests moléculaires basés sur la RT-PCR. Chacun de ces trois types de tests de diagnostic peut être appliqué à un moment précis de l'infection [30].

Les méthodes immunoenzymatiques (classiques ou rapides) et moléculaires soient les techniques les plus utilisées pour le diagnostic du COVID-19, d'autres approches ont été utilisées dans la phase initiale de la pandémie pour identifier les patients positifs et l'agent étiologique de l'infection. Parmi ces approches, la culture virale et les méthodes de séquençage de nouvelle génération (NGS) ont été cruciales pour l'identification du nouveau coronavirus et pour la caractérisation de sa structure moléculaire. Ces deux techniques ont permis de caractériser entièrement le génome et la structure protéique virale, permettant de comprendre les mécanismes d'action du virus, le mode de transmission, l'impact clinique et le développement de stratégies thérapeutiques et d'outils de diagnostic [30].

D’autres méthodes de de recherche. Comme la PCR numérique, les techniques d'amplification isothermique, les méthodes de diagnostic basées sur les clusters de répétitions palindromiques courtes régulièrement espacées/Cas (CRISPR/Cas), les méthodes basées sur la microscopie électronique. Notamment, les examens cliniques et l'imagerie radiologique ont représenté des alternatives diagnostiques valables, en particulier au cours des premiers stades de la pandémie, lorsqu'il n'existait pas encore de tests moléculaires et sérologiques validés [30].

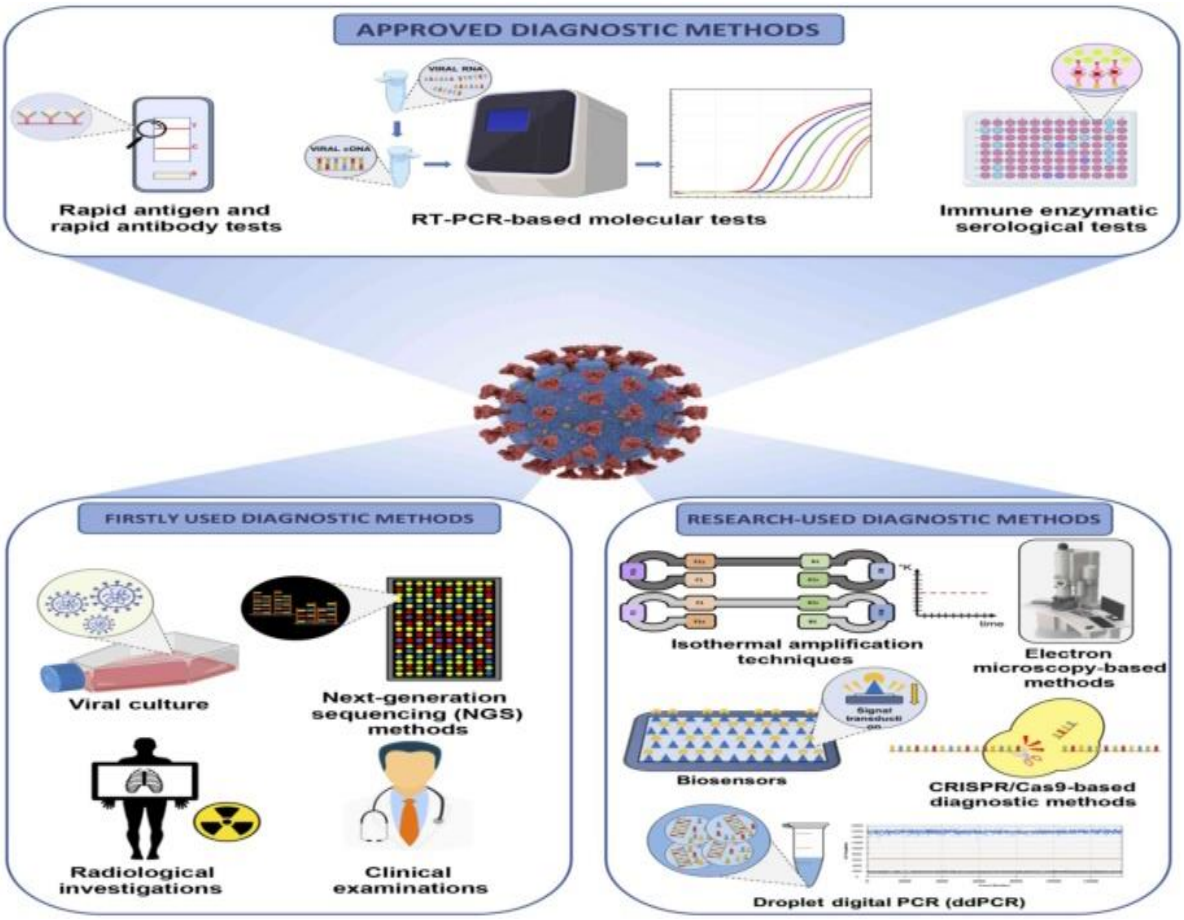


Figure 14 : Aperçu des stratégies cliniques, diagnostiques et de recherche disponibles pour le diagnostic efficace de l'infection par le COVID-19 [30].

I.6.2.1. Tests moléculaires basés sur la RT-PCR

Les tests moléculaires basés sur la RT-PCR sont considérés comme l'option diagnostique optimale pour les stratégies de surveillance à grande échelle en raison du coût relativement faible de l'ensemble de la procédure d'extraction de l'ARN viral, de transcription inverse et d'amplification, et de la disponibilité des thermocycleurs RT-PCR dans les hôpitaux, les instituts de recherche et les laboratoires privés. D'autres avantages des méthodes RT-PCR par rapport aux autres techniques de diagnostic sont le gain de temps de la procédure, la facilité d'exécution de la technique et la non-nécessité d'un personnel hautement qualifié. En outre, un certain nombre de kits RT-PCR disponibles sont basés sur des méthodes d'amplification en une étape, où le tampon de l'écouvillon nasopharyngé est inséré dans la plaque et la machine assure de manière autonome l'extraction, la transcription inverse, l'amplification et l'analyse des échantillons. Ces procédures assurent des résultats rapides garantissant une excellente reproductibilité et standardisation des données obtenues qui sont moins influencées par les biais de l'opérateur [30].

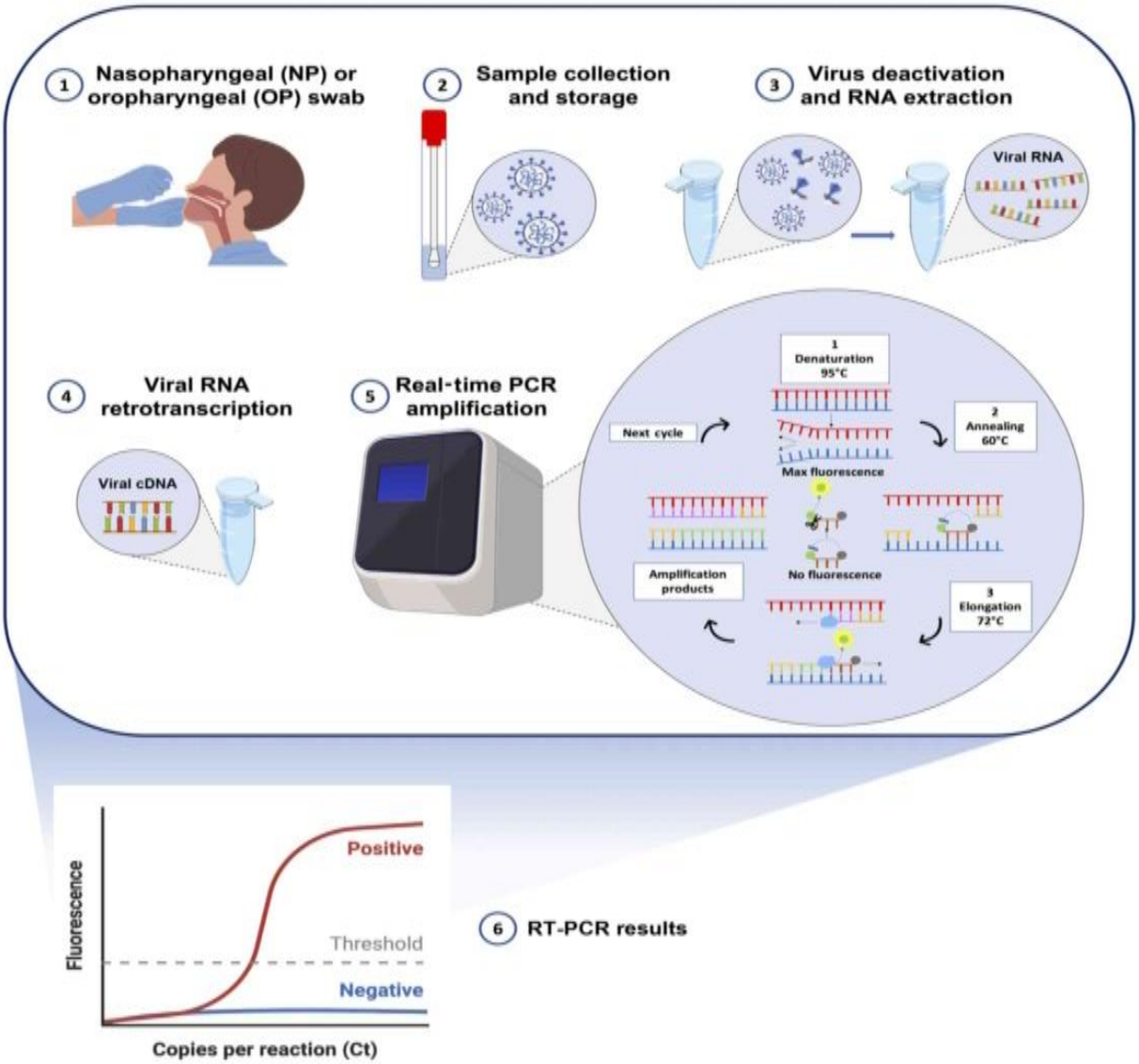


Figure 15 : Flux de travail schématique des méthodes de diagnostic basées sur la RT-PCR [30].

1) Collecte des échantillons d'un patient suspecté d'être atteint du COVID-19 par écouvillonnage nasopharyngé ou oropharyngé. 2) stockage et manipulation de l'écouvillon pour préserver l'intégrité de l'ARN viral. 3) inactivation thermique du SRAS-CoV-2 et extraction de l'ARN par des protocoles personnalisés ou commerciaux. 4) rétro-transcription de l'ARN viral en ADNc double brin.5) amplification par RT-PCR et détection du signal fluorescent en temps réel. 6) interprétation des signaux d'amplification et fixation du seuil de positivité [30].

Dans le tableau 8, les résultats des tests microbiologiques de diagnostique sont interprétés en fonction du moment de l'infection, de la présence ou de l'absence des symptômes et du type de test diagnostique utilisé [30].

Tableau 8 : Interprétation clinique des résultats des tests diagnostiques (RT-PCR) [31].

Symptômes	RT-PCR	IgM	IgG	Interprétation
+	+	-	-	Infection aigue
-	+	+	+	Infection aigue
+	+	+/-	+/-	Infection aigue
-	+	+/-	+/-	Infection aigue
+	-	+	+	Infection récente
+	-	+/-	+	Infection tardive
-	-	-	+	Infection ancienne
-	-	-	-	Absence d'infection

I.6.2.2. Tests rapides d'antigène et d'anticorps

Il est devenu nécessaire d'adopter des stratégies de diagnostic plus rapides et peu coûteuses l'augmentation du nombre de personnes suspectées, divers tests rapides ont été mis au point pour détecter les antigènes viraux ou les anticorps humains anti-SARS-CoV-2 dans les écouvillons salivaires, nasaux ou oropharyngés et les échantillons de sang [30].

Les tests antigéniques rapides et les tests d'anticorps rapides se caractérisent par des temps d'exécution plus rapides, un coût moindre et une procédure plus facile qui ne nécessite pas la présence d'un personnel hautement qualifié. Ces tests sont principalement construits sur des plateformes basées sur le principe de l'immuno-essai à flux latéral (LFIA) pour la détection directe des protéines virales protéines de la nucléocapside (tests antigéniques rapides) ou des anticorps humains contre les antigènes du SRAS-CoV-2 (tests d'anticorps rapides) [30].

Les tests rapides de détection d'antigènes et d'anticorps donnent des résultats lisibles à l'œil nu en un temps très court et peuvent être réalisés au "point-of-care" sans instruments spécifiques ni traitement de l'échantillon. Il convient de noter que ces tests donnent des résultats qualitatifs, mais pas quantitatifs ; par conséquent, il est seulement possible d'établir si l'individu est positif ou non pour l'infection au COVID-19 sans évaluer la charge virale. En outre, dans le cas des tests rapides de détection des anticorps, il est possible d'établir si le patient est porteur d'anticorps anti-SARS-CoV-2 ; toutefois, il n'est pas possible d'établir si le patient est atteint d'une infection active par le SRAS-CoV-2 ou d'une maladie déjà résolue [30].

La sensibilité limitée et les résultats faussement négatifs élevés qui en découlent sont principalement liés à la faible charge virale et à la faible réponse des anticorps observés chez certains patients ; cependant, comme nous l'avons déjà mentionné, la probabilité d'obtenir un test positif dépend également du moment de l'infection présumée et du temps d'exécution du test. En effet, bien que les antigènes viraux soient présents dans les échantillons peu de temps après l'infection, leur permanence et leur stabilité dans l'échantillon biologique sont limitées ; par conséquent, il n'est pas toujours possible d'identifier correctement ces protéines. De même, les tests rapides de détection des anticorps sont principalement conçus pour identifier les anticorps IgM et IgG, qui ne sont pas produits immédiatement par l'organisme, mais commencent à être présents dans le sang après la troisième semaine de l'infection suspectée [30].

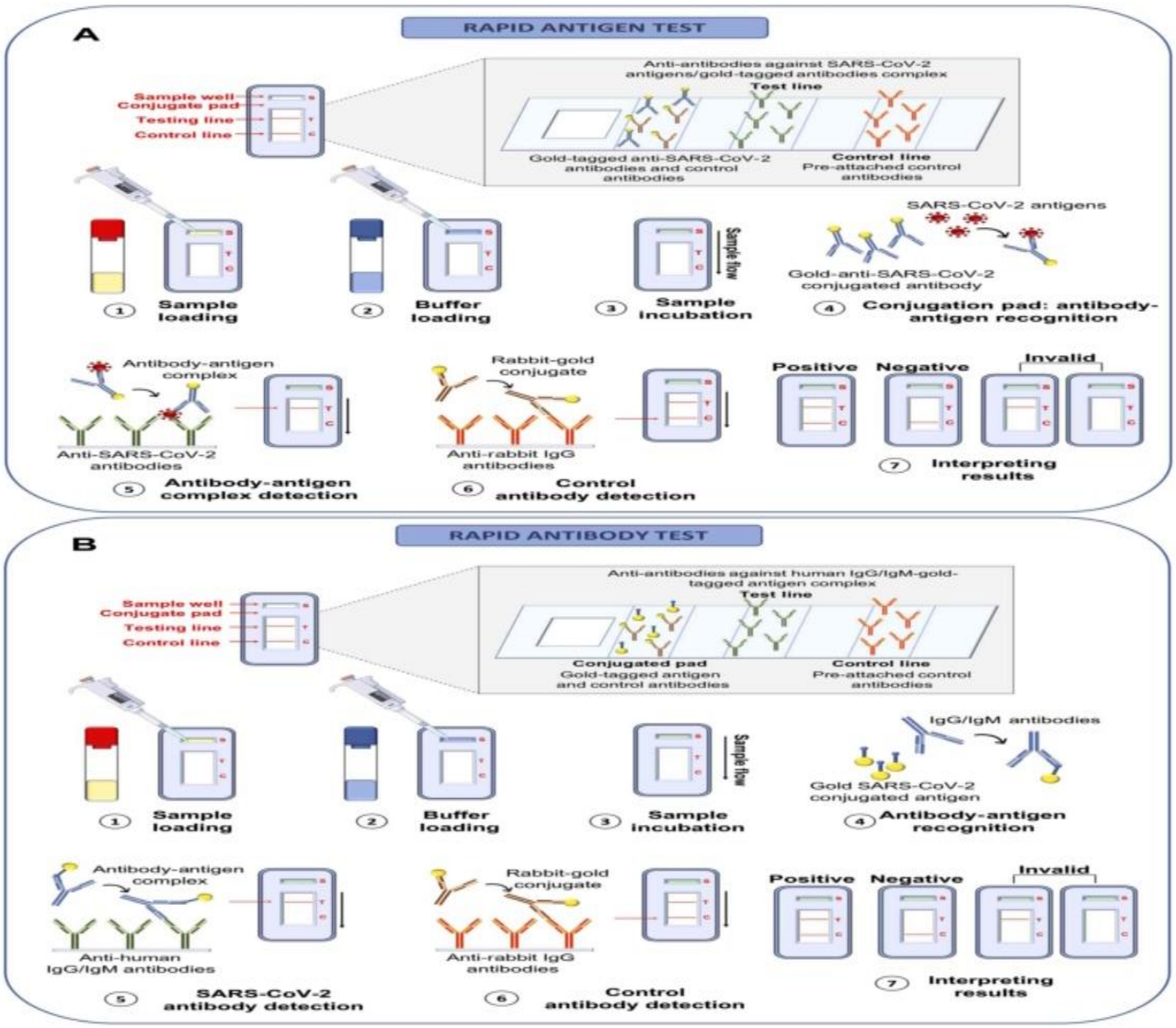


Figure 16 : Tests rapides d'antigène et d'anticorps [30].

(A) Processus analytique du test d'antigène rapide pour la détection rapide des antigènes viraux du SRAS-CoV-2 par immunodosage à flux latéral. **(B)** Processus analytique du test rapide des anticorps pour la détection rapide des anticorps

humains IgA, IgG ou IgM contre les antigènes du SRAS-CoV-2 par immunodosage à flux latéral [30].

Tableau 9 : Les différents kits de test et leurs objectifs dans le cadre sont résumés ci-dessous [32].

Resultants des tests			**Signification Clinique**
PCR	**IgM**	**IgG**	
+	_	_	Le patient peut se trouver dans la période de latence de l'infection.
+	+	_	Le patient peut être au début de l'infection.
+	+	+	Le patient est en phase active de l'infection
+	_	+	Le patient peut se trouver au stade tardif ou récurrent de l'infection.
_	+	_	Le patient peut être au stade précoce de l'infection. Le résultat de la PCR peut être faussement négatif. Le test d'anticorps peut être faussement positif.
_	_	+	Le patient peut avoir eu une infection antérieure, et s'être rétabli ou le test d'anticorps peut être. Faux positif.
_	+	+	Le patient peut être en phase de guérison d'une infection, ou le résultat de la PCR peut être faussement négatif. Le test d'anticorps peut également être faussement positif.

I.6.2.3. Tests sérologiques immunoenzymatique basés sur la méthode ELISA

La plupart des tests sérologiques immunoenzymatiques utilisés pour les enquêtes sur le COVID-19 sont basés sur le principe du test immunoenzymatique indirect (ELISA). Il convient de noter que le test ELISA est un test colorimétrique, chimioluminescent ou fluorescent basé sur des plaques à micropuits, utilisé pour la quantification et la détection de protéines humaines, d'immunoglobulines, d'antigènes et d'autres peptides par la liaison entre la protéine cible et un anticorps spécifique qui produit un signal détectable. Cette technique permet aux chercheurs d'obtenir des résultats hautement spécifiques et sensibles dans un temps relativement court allant de 1 à 5 h [30].

Ces tests sont principalement adoptés pour surveiller l'état immunologique des patients. En particulier, les tests ELISA pour la détection des IgG et des IgM sont souvent réalisés chez les patients aux tests moléculaires réalisés sur des écouvillons

nasopharyngés, afin de vérifier la séroconversion des patients et l'acquisition d'une immunocompétence contre l'infection par le COVID-19. En revanche, les tests ELISA pour la détection des protéines virales et des IgA humaines anti-SARS-CoV-2 peuvent être utilisés à des fins de diagnostique ou pour des stratégies de dépistage à grande échelle, car ces molécules sont rapidement présentes dans les échantillons cliniques. Il convient de noter que les tests ELISA pour la détection des antigènes viraux sont basés sur le test ELISA sandwich au lieu du test ELISA indirect [30].

Plusieurs ELISA ont été approuvées pour la prise en charge de l'infection par le COVID-19, permettant l'identification des personnes exposées au virus du SRAS-CoV-2; toutefois, ces tests ne sont pas en mesure de confirmer le statut infectieux du sujet. En effet, en cas de résultat positif au test ELISA (soit IgA, IgM, IgG ou antigènes viraux), il est nécessaire de réaliser des analyses moléculaires de confirmation sur des écouvillons nasopharyngés. Cependant, les tests sérologiques basés sur la méthode ELISA sont beaucoup plus fiables que les tests rapides de détection d'antigènes ou d'anticorps. En effet, généralement, la recherche d'IgG est plus précise par rapport à celle d'IgM ou d'IgA (ce dernier est moins sensible). Il convient de noter que la sensibilité et la spécificité dépendent toutes deux du moment de l'infection et du moment de l'exécution du test [30].

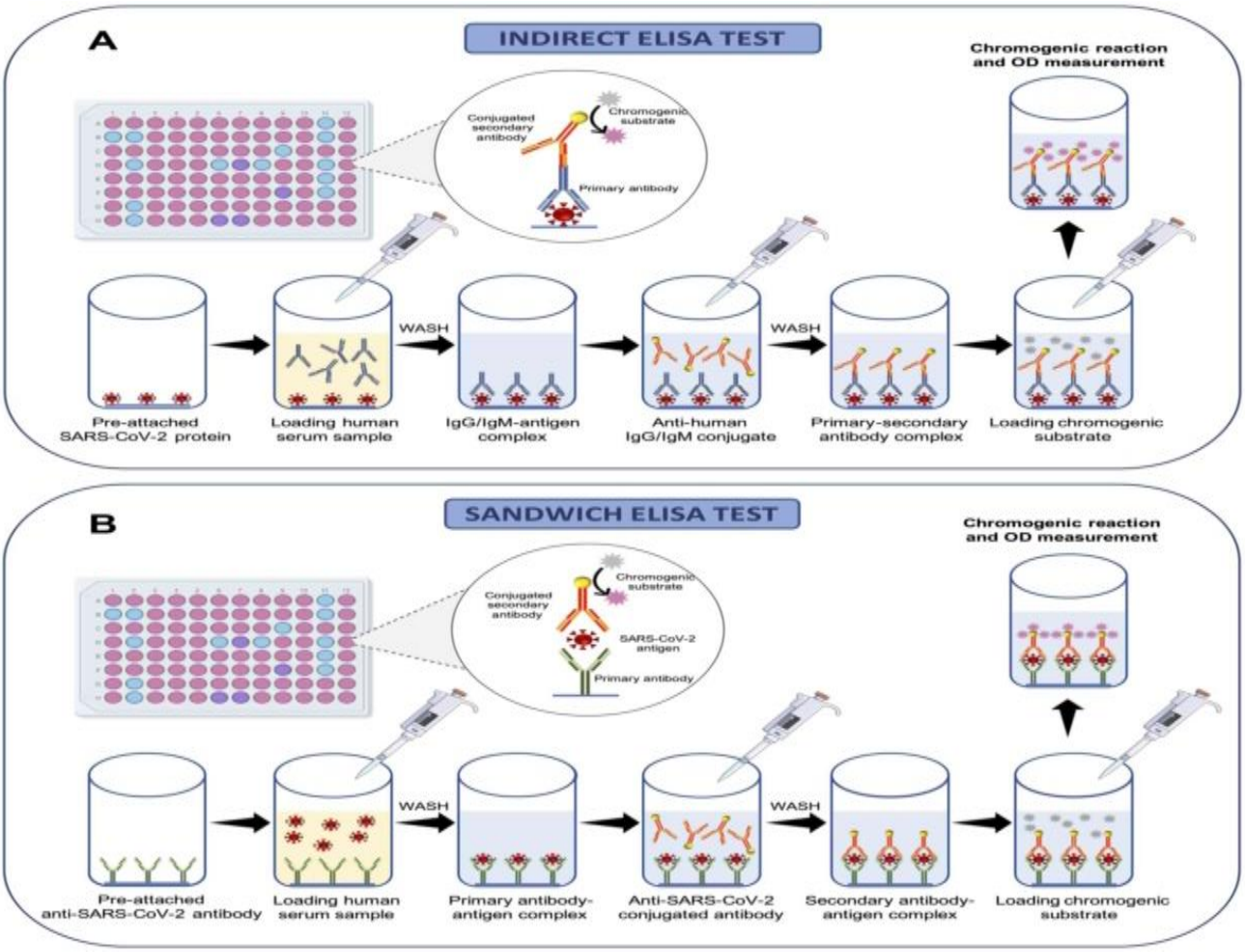


Figure 17 : Tests sérologiques immuno-enzymatiques basés sur la méthode ELISA [30].

(A) Processus analytique du test ELISA indirect pour la détection efficace des anticorps humains IgA, IgG ou IgM contre les antigènes du SRAS-CoV-2. **(B)** Processus analytique du test ELISA sandwich pour la détection efficace des antigènes du SRAS-CoV-2 [30].

I.6.3. Méthodes alternatives pour le diagnostic efficace de l'infection par le COVID-19

Lorsque l'infection n'avait pas encore pris la dimension d'une pandémie mondiale, les méthodes traditionnelles de culture, les investigations cliniques et les techniques NGS ont été parmi les premières méthodes utilisées pour diagnostiquer l'infection par le COVID-19. Outre ces approches, d'autres méthodes ont été développées, des tests basés sur CRISPR/Cas, des méthodes d'amplification isothermique de l'acide nucléique et la microscopie électronique [30].

I.6.3.1. Essai immunologique par chimioluminescence (CLIA)

Le CLIA est une variante du test immuno- enzymatique utilisée pour le sérodiagnostic du SRAS-CoV-2. En raison de sa grande concordance avec le test ELISA, de sa capacité à tester un grand volume d'échantillons et de sa grande sensibilité de détection (100 %) pour les anticorps totaux, ce système automatisé est un choix intéressant pour les situations d'épidémie. De nombreuses études ont utilisé le CLIA pour évaluer la réponse dynamique des anticorps contre le SRAS-CoV-2. Le RBD, le S, le N, le S+N et le S1+S2 sont utilisés comme agents de capture pour détecter les anticorps sériques spécifiques chez les patients atteints de la maladie COVID-19. Des études ont validé et évalué la performance clinique de ces tests sérologiques en analysant la réponse humorale contre le SRAS-CoV-2. La taille inadéquate de l'échantillon, l'anomalie de la distribution de l'échantillon, le manque de données sur la réactivité croisée, l'intervalle de temps incohérent du prélèvement de l'échantillon sont quelques-uns des facteurs limitatifs de ces études [33].

I.6.3.2. Investigations cliniques et techniques d'imagerie

Au cours des premiers stades de l'infection, lorsque l'agent causal était encore inconnu, le diagnostic du COVID-19 était principalement clinique, basé sur l'observation des symptômes respiratoires et extra-respiratoires du patient et sur l'utilisation de techniques d'imagerie radiologique. Le SRAS-CoV-2 est capable de se lier à des récepteurs spécifiques dans les cellules constituant le bulbe olfactif ou les

récepteurs sensoriels des poumons et des voies respiratoires. Les examens radiologiques aident les cliniciens à diagnostiquer correctement l'infection à COVID-19 dans le cas d'un cas suspect de pneumonie [30].

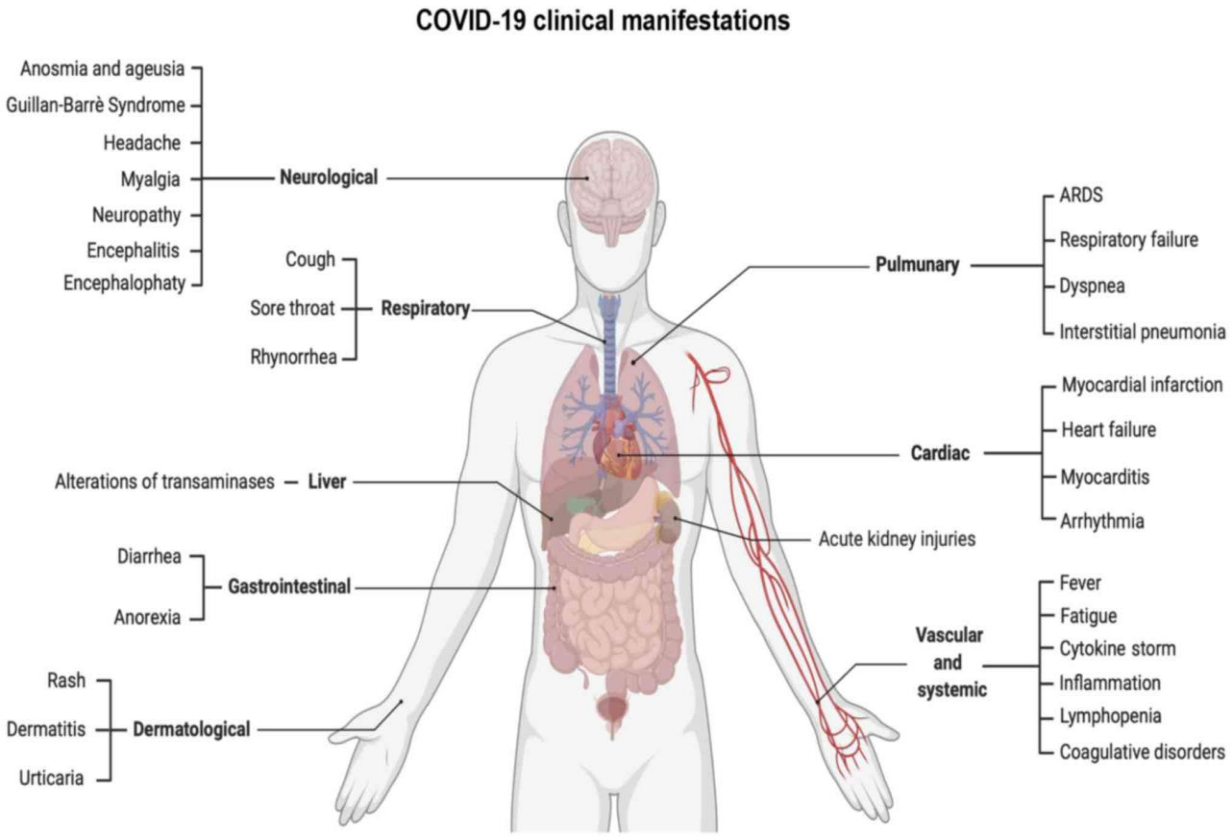


Figure 18 : Manifestations cliniques respiratoires et extra-respiratoires de l'infection par le COVID-19 [30].

I.6.4.Les symptômes

Près de la moitié des cas présentent une ou plusieurs pathologies sous-jacentes, notamment une maladie cardiovasculaire, le diabète et l'hypertension. Des études de cas ont révélé que les taux de mortalité étaient élevés chez les patients présentant des conditions médicales sous-jacentes. Les symptômes du COVID-19 comprennent la fièvre (88%), la toux (68%), les vomissements (5%) et la diarrhée (3,7%), comme le montre la (figure 21). Les symptômes moins fréquents sont les maux de tête, la production de crachats et l'hémoptysie. Récemment, il a été signalé que l'anosmie (perte de l'odorat) et l'agéusie (perte du goût) peuvent être des symptômes dus à l'infection par le SRAS-CoV-2; cependant, certains patients se sont présentés comme des cas asymptomatiques [34].

Bien que 50-75% des patients atteints de COVID-19 restent asymptomatiques, 14% des personnes infectées présentent des symptômes graves nécessitant une hospitalisation et une oxygénothérapie, tandis que 5% nécessitent des soins intensifs. La durée médiane entre l'apparition des symptômes et l'admission en unité de soins intensifs est d'environ 10 jours, tandis que la durée entre l'apparition des symptômes et le décès varie de 2 à 8 semaines [35].

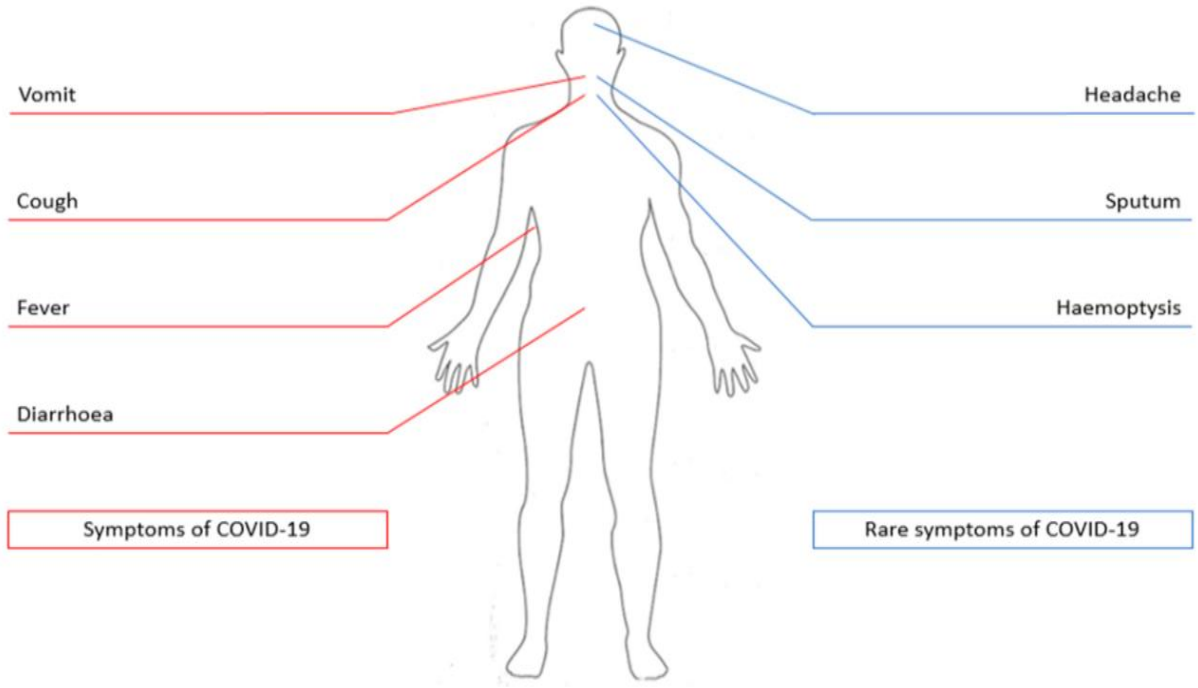


Figure 19 : Symptômes de la maladie à coronavirus 2019

La figure montre les symptômes que peuvent présenter les personnes infectées par le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère [34].

Cependant, le COVID-19 présente également certaines caractéristiques cliniques distinctives, notamment le ciblage des voies respiratoires inférieures au lieu des voies respiratoires supérieures, ce qui produit des symptômes tels que des

éternuements, une rhinorrhée et un mal de gorge. De plus, les radiographies pulmonaires et les tomodensitométries réalisées à l'admission des patients ont révélé un infiltrat dans le lobe supérieur du poumon, associé à une dyspnée croissante avec hypoxémie. Certains patients atteints du COVID-19 ont également développé des troubles gastro-intestinaux, tels que des diarrhées [35].

Les cas de COVID-19 ont été classés en types léger, sévère et critique. Les patients légers ont souffert d'une pneumonie légère, tandis que les patients sévères ont présenté une dyspnée, une augmentation de la fréquence respiratoire et de la saturation en oxygène du sang dans les 24 à 48 heures, et les patients critiques ont souffert d'une insuffisance respiratoire, d'une lésion cardiaque aiguë, d'un choc septique et d'une défaillance de plusieurs organes. La période d'incubation médiane du COVID-19, entre les premiers symptômes et la dyspnée, l'admission à l'hôpital et le syndrome respiratoire aigu sévère, était respectivement de 5, 7 et 8 jours. L'autopsie a révélé une atteinte alvéolaire diffuse bilatérale liée à des exsudats fibromyxoïdes et à l'accumulation d'infiltrats mononucléaires, principalement des lymphocytes. Une stéatose microvésiculaire et une activité lobulaire et portale ont été observées dans le foie, mais on ne sait pas si les lésions ont été induites par le SRAS-CoV-2 ou par des médicaments, tandis que des infiltrats inflammatoires mononucléaires interstitiels ont également été trouvés dans le cœur [34].

Enfin, la majorité des patients atteints de COVID-19 présentaient une leucopénie et une lymphopénie à l'admission. Des recherchesont démontré que les patients présentant un pourcentage de lymphocytes sanguins (LYM%)>20% sont en voie de guérison. En revanche, ceux dont le pourcentage de lymphocytes sanguins (LYM%) est compris entre 5 et 20 % sont toujours à risque, et ceux dont le LYM% est qui sont inférieur à 5 % deviennent gravement malades, avec un taux de mortalité élevé, et nécessitent des soins intensifs. La lymphopénie semble être un indicateur efficace et fiable de la gravité et de l'hospitalisation chez les patients atteints de COVID-19 [35].

I.6.5. Traitement

- **Antibiotiques**

Bien qu'il ne soit pas toujours recommandé dans les pneumonies virales, un régime antibiotique optimal et efficace permet de prévenir ou de gérer les infections bactériennes secondaires et la septicémie. Les macrolides comme l'azithromycine sont assez efficaces pour prévenir les infections pulmonaires chez les patients atteints de pneumonies virales, en plus d'avoir un effet anti-inflammatoire important sur les voies respiratoires [36].

- **Corticostéroïdes**

Les corticoïdes peuvent être utilisés pendant une courte période, c'est-à-dire 3 à 5 jours chez les patients qui présentent une détérioration progressive de la saturation

en oxygène, une activation accrue de la réponse pro-inflammatoire et une aggravation rapide des caractéristiques sur l'imagerie thoracique. La méthylprednisolone était le premier et le seul stéroïde indiqué initialement, Récemment, la dexaméthasone s'est également avérée efficace pour réduire la mortalité dans les cas graves et les cas critiques [36].

- **Médicaments antiviraux**

Les médicaments antiviraux suivants ont été utilisés jusqu'à présent pour les patients atteints du COVID-19 [36].

- **Remdesivir (CIPREMI/COVIFOR)**

Certaines études précliniques ont initialement suggéré que le remdesivir avait une activité in vitro contre de multiples virus à ARN (y compris Ebola) et qu'il pourrait être utile à la fois pour la prophylaxie et le traitement des infections à coronavirus [36].

Le remdesivir est un agent antiviral à large spectre qui agit en bloquant l'action de l'ARN polymérase ARN-dépendante virale. Cela permet de contourner la correction d'épreuves par l'exoribonucléase virale, ce qui entraîne une diminution significative de la production d'ARN viral. Ainsi, il est sous-entendu que le remdesivir est plus adapté aux patients hospitalisés atteints de COVID-19 ayant une maladie modérée à sévère, et nécessitant une oxygénothérapie complémentaire [36].

- **Lopinavir/ritonavir (KALETRA)**

Il a été démontré que le LPV inhibe l'activité protéase du coronavirus in vitro et dans des études animales et qu'il réduit les taux de mortalité, et compte tenu de l'efficacité de ce médicament lors des précédentes épidémies de SRAS et de syndrome respiratoire du Moyen-Orient, il a été initialement considéré comme une option thérapeutique potentielle pour la COVID-19 [36].

- **Médicaments immunomodulateurs (tocilizumab, chloroquine et hydroxychloroquine)**
  - **Tocilizumab**

Le tocilizumab est un anticorps monoclonal IgG1 humanisé, dirigé contre le récepteur de l'IL-6 et couramment utilisé dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de l'arthrite juvénile et de l'artérite à cellules géantes. Il peut être envisagé chez les patients présentant une maladie modérée avec des marqueurs inflammatoires élevés (IL-6) et une augmentation progressive de la demande en oxygène, ainsi que chez les patients ventilés mécaniquement qui ne répondent pas au traitement. Le traitement par tocilizumab, qu'il soit administré par voie intraveineuse ou sous-cutanée, pourrait réduire le risque de ventilation mécanique invasive ou de décès chez les patients atteints de pneumonie grave à COVID-19 [36].

- **Chloroquine et hydroxychloroquine**

La chloroquine est un médicament antipaludéen largement utilisé qui s'est avéré avoir une activité antivirale à large spectre. La chloroquine bloque l'infection virale en augmentant le pH endosomal nécessaire à la fusion virus/cellule, ainsi qu'en empêchant la glycosylation du récepteur du CoV-SRAS. Elle s'est avérée efficace pour réduire l'exacerbation de la pneumonie à COVID-19 ainsi que pour accélérer la clairance virale et symptomatique [36].

- **L'HCQS**

Est un analogue de la chloroquine qui présente un meilleur profil d'innocuité et une activité anti-SARS-CoV in vitro. L'HCQS s'est avéré plus puissant que la chloroquine dans les cellules Vero infectées par le SRAS-CoV-2 et a également été associé de manière significative à la réduction de la charge virale. Bien que cet effet antiviral soit renforcé par le macrolide azithromycine, l'utilisation combinée des deux médicaments peut entraîner une incidence accrue d'allongement de l'intervalle QT et d'arythmies cardiaques. On a observé que la chloroquine et le HCQS ont tous deux des effets immunomodulateurs et qu'ils ont la capacité de supprimer la réponse immunitaire massive dans COVID-19 (tempête de cytokines) induite par des médiateurs tels que l'IL-1, l'IL-6 et l'IL-10 [36].

- **Échange plasmatique par le plasma de convalescents**

On a observé que le virus COVID-19 isolé du liquide de lavage broncho-alvéolaire d'un patient gravement malade pouvait être neutralisé par le plasma de plusieurs patients convalescents. Cette thérapie peut être envisagée chez les patients atteints d'une maladie grave qui ne présentent pas d'amélioration (le besoin en oxygène augmente progressivement) malgré l'utilisation de stéroïdes. Parmi les conditions importantes de cette procédure figurent un titre d'anticorps adéquat dans le plasma du convalescent, la compatibilité ABO et la compatibilité croisée du plasma du donneur. Le receveur doit être étroitement surveillé pendant plusieurs heures après la transfusion afin de détecter tout événement indésirable lié à la transfusion et son utilisation doit être évitée chez les patients présentant un déficit en IgA ou des allergies aux Ig. Pour garantir une grande efficacité grâce à un titre d'anticorps élevé, le plasma de convalescence doit être prélevé dans les 2 semaines suivant la guérison du patient de la COVID-19 [36].

➢ **Traitements complémentaires**

Une anticoagulation prophylactique par héparine de faible poids moléculaire (HBPM) doit être administrée aux patients modérés (une fois par jour) à sévères (deux fois par jour) en raison du risque élevé de thromboembolie. Les comorbidités telles que l'hypertension associée, l'hypothyroïdie ou le diabète doivent être prises en charge en conséquence. Dans le cas de femmes enceintes présentant une maladie grave, il convient de consulter des spécialistes en obstétrique, en néonatalogie et en soins

intensifs. Un conseil psychologique doit être assuré aux patients souffrant de peur et d'anxiété face au diagnostic de COVID-19 [36].

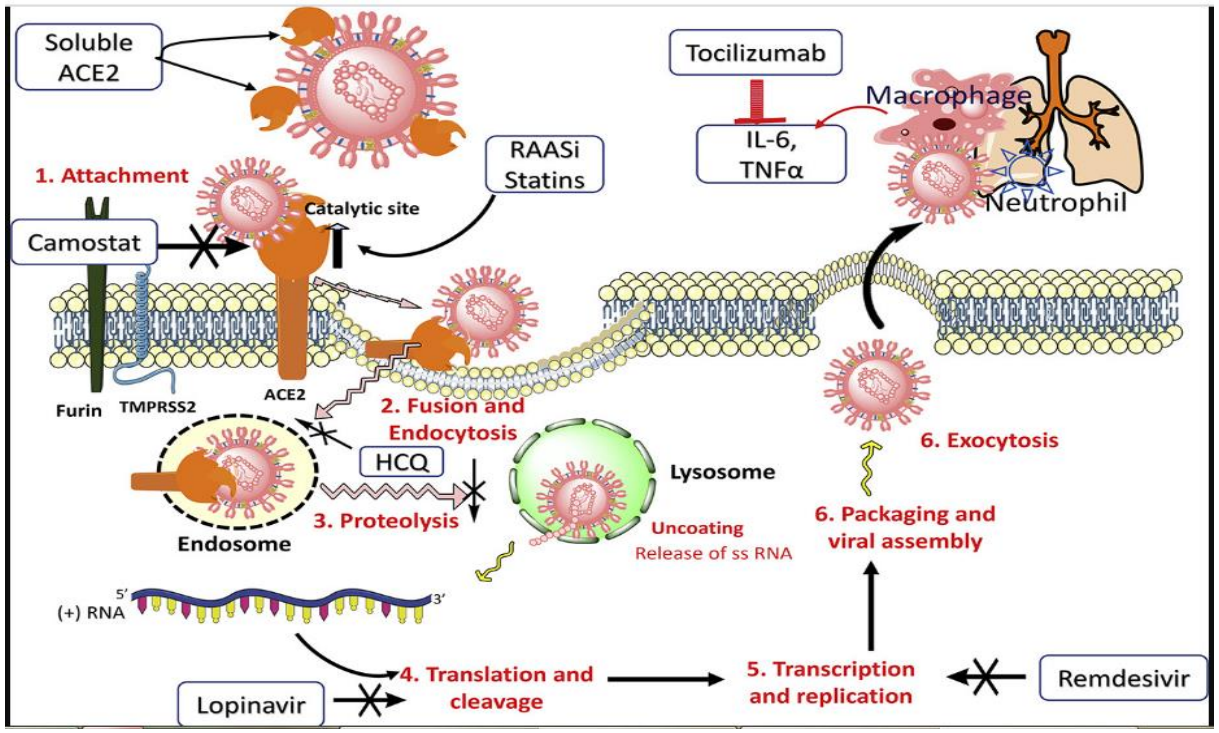


Figure 20 : Cibles pharmacologiques potentielles avec certains médicaments repurposés et expérimentaux dans le cycle de vie du SRAS-CoV-2 [37].

Le camostat inhibe l'entrée dans les cellules de la protéine de pointe du virus en inhibant le TMPRSS2. La forme soluble du rhACE2, qui ne possède pas de domaine collectrinlike d'ancrage à la membrane, se lie au virus et le séquestre pour empêcher toute interaction avec l'ACE2 de surface cellulaire, contribuant ainsi à augmenter les taux d'ACE2. Les inhibiteurs du SRAA, et les statines se sont avérés augmenter les niveaux ou l'expression de l'ACE2 endogène. La chloroquine et l'HCQ inhibent l'entrée et l'endocytose virales par de multiples mécanismes, et des effets immunomodulateurs de l'hôte. Le lopinavir et le darunavir inhibent les protéinases virales 3CLpro et PLpro. Le remdesivir inhibe l'ARN polymérase ARN-dépendante, (RdRp) et stoppe ainsi la réplication du génome viral. La pathophysiologie des lésions des poumons et d'autres organes est causée par une réponse immunitaire et la libération de cytokines. Et la libération de cytokines. Les agents immunomodulateurs tels que le tocilizumab et le sarilumab ciblent l'interleukine-6 et réduisent la tempête de cytokines [37].

I.6.6.Prévention

- **Porter un masque**

Si vous n'êtes pas complètement vacciné et que vous avez 2 ans ou plus, vous devez porter un masque dans les lieux publics intérieurs [38].

- **Restez à 6 pieds des autres**

Garder une distance avec les autres est particulièrement important pour les personnes qui ont un risque élevé de tomber très malade [38].

- **Se faire vacciner**

Vous devez vous faire vacciner contre la COVID-19 lorsqu'il est disponible [38].

- **Évitez les foules et les espaces mal ventilés**

Les foules, comme les restaurants, les centres de fitness ou les cinémas, vous exposent à un risque accru de contracter le COVID-19 [38].

- **Lavez-vous souvent les mains**

L’avez-vous souvent les mains à l'eau et au savon pendant au moins 20 secondes, surtout après avoir été dans un lieu public, ou après vous être mouché, avoir toussé ou éternuéoubienutilisez un désinfectant pour les mains contenant au moins 60 % d'alcool [38].

- **Couvrez la toux et les éternuements**

Si vous portez un masque : Vous pouvez tousser ou éternuer dans votre masque. Mettez un nouveau masque propre dès que possible et l’avez-vous les mains [38].

- **Nettoyer et désinfecter**

Nettoyez quotidiennement les surfaces très touchées. Cela inclut les tables, les poignées de porte, les interrupteurs, les comptoirs, les poignées, les bureaux, les téléphones, les claviers, les toilettes, les robinets et les éviers [38].

- **Surveillez votre santé quotidiennement**

Soyez attentif aux symptômes. Surveillez la fièvre, la toux, l'essoufflement ou tout autre symptôme de COVID-19 [38].

Chapitre II

La réponse immunitaire et la vaccination

Chapitre II : La réponse immunitaire et la vaccination contre le COVID-19

1. La réponse immunitaire contre le COVID-19

1.1. Le rôle exact du système immunitaire dans la pathogenèse

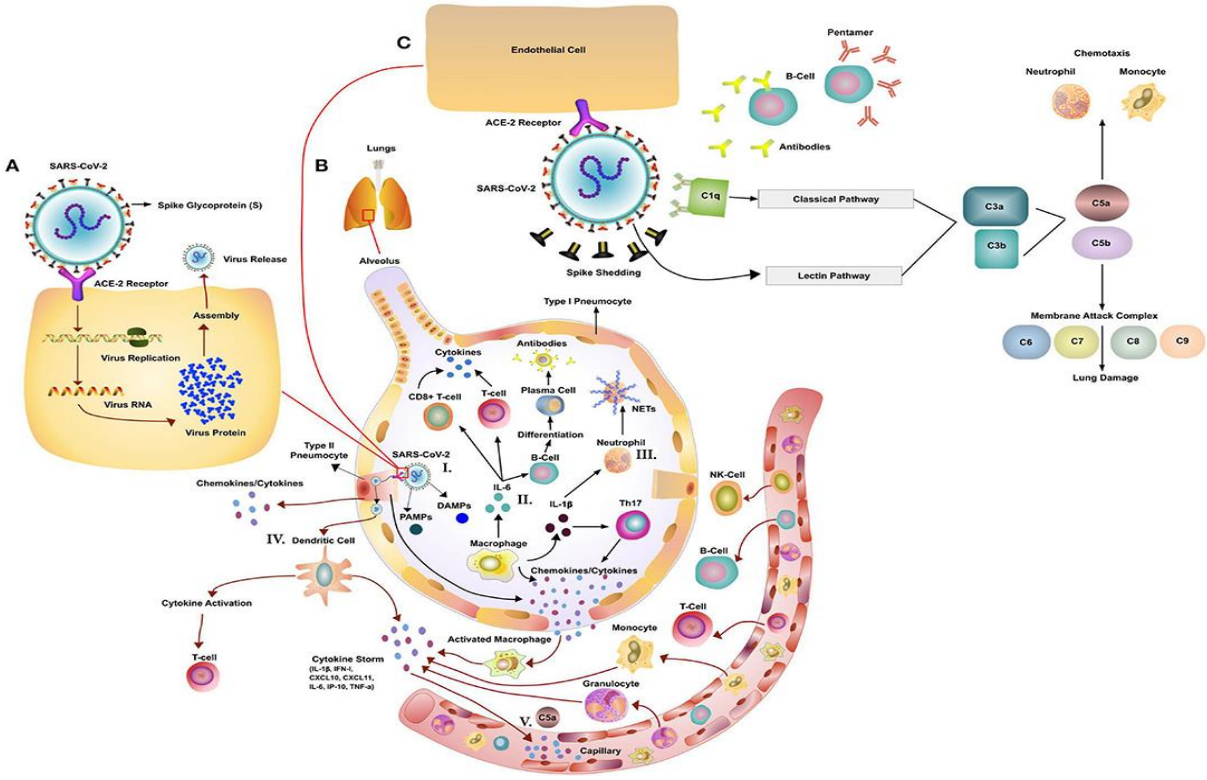


Figure 21 : Pathogénie immunitaire potentielle du SRAS-Cov-2 [39].

Cycle de réplication du SARS-CoV-2 : la protéine de pointe du SARS-CoV-2 se lie à l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2), une protéine de surface cellulaire. Le virion libère son ARN. Une partie de l'ARN est traduite en protéines par la machinerie de la cellule hôte. Les protéines et l'ARN sont assemblés en un nouveau virion dans le Golgi et libérés. Les réponses immunitaires innées et adaptatives à l'infection par le Coronavirus (CoV) [39].

(I). Initiation de la réponse immunitaire via les PAMPs/DAMPS. Le système immunitaire inné de l'hôte détecte les infections à CoV en utilisant des récepteurs de reconnaissance des formes (PRR) pour reconnaître les modèles moléculaires associés aux agents pathogènes (PAMP) et les modèles moléculaires associés aux dommages (danger) (DAMP) [39].

Activation des cellules T et des cellules B par les cytokines et activation du système du complément. L'activation des macrophages et la libération de cytokines inflammatoires. Activent à leur tour les cellules T et B et favorisent leur différenciation.

Plusieurs sous-ensembles de lymphocytes T différents (Th1 et Th17) sont impliqués, libérant des cytokines pour l'amplification de la réponse immunitaire [39].

Activation des neutrophiles (formation de NET), attirés par les chimiokines/cytokines, affluent vers le site de l'infection. Les neutrophiles activés subissent ensuite une dégranulation et la formation de TNE libérant des DAMPs intracellulaires, de l'ADN, des histones, de l'élastase neutrophile qui activent les PRRs des cellules immunitaires et non immunitaires environnantes pour induire la sécrétion de cytokines. Les neutrophiles et les pièges extracellulaires neutrophiles (NET) sont à l'origine de la nécro-inflammation dans le COVID-19. L'ADN extracellulaire libéré par les NETs active les plaquettes et les NETs agrégés fournissent un échafaudage pour la liaison des érythrocytes et des plaquettes activées qui favorisent la formation de thrombus [39].

Activation des lymphocytes T par les cellules dendritiques. Les cellules dendritiques présentent des antigènes viraux aux cellules T, ce qui provoque leur activation. (V) La cytokine et le C5a entraînent un afflux de cellules immunitaires. La sécrétion de chimiokines, de cytokines et du complément C5a attire les cellules immunitaires [39].

Il a été démontré que le SRAS-CoV-2 active la voie du complément de la lectine (MBL). Les anticorps (IgM à un stade précoce ou IgG à un stade ultérieur) dirigés contre le virus peuvent activer la voie classique du complément. Les deux voies convergent vers le C3. Le C3 peut être converti en C3a et C3b. Le C3b intervient dans l'opsonisation des agents pathogènes et active la conversion du C5 en C5a et C5b. Le C5b intervient dans la formation du complexe d'attaque membranaire, qui conduit à la lyse cellulaire. C3a et C5a favorisent le recrutement des cellules immunitaires sur le site de l'infection [39].

1.2. Réponse immunitaire innée contre le SARS-Cov-2

1.2.1. Interaction entres les cellules de l'immunité innée dans le foyer inflammatoire des vois respiratoires

1.2.1.1. Les cellules épithéliales des voies respiratoires

Constituent la première ligne de défense, fournissant une barrière mécanique qui expulse les particules et les agents pathogènes par l'intermédiaire des cils, du mucus et de la toux induite. Cette barrière comprend des cellules de l'épithélium pulmonaire et des macrophages et cellules dendritiques (CD) résidant dans les tissus [39].

1.2.1.2. Les macrophages et les cellules dendritiques

Expriment des récepteurs de reconnaissance des formes (PRR) qui peuvent détecter des molécules provenant d'agents pathogènes (Pathogen-Associated Molecular Patterns-PAMPs) ou des molécules libérées par des cellules endommagées (Damage or Danger-Associated Molecular Patterns-DAMPs). Dans le poumon, il existe deux populations de macrophages, les macrophages alvéolaires et les macrophages

interstitiels. En plus de ces macrophages, les CD jouent un rôle essentiel en facilitant les défenses de l'hôte contre les maladies respiratoires. Les DC peuvent être divisés en types plasmacytoïde (pDC) et myéloïde (mDC). Les macrophages et les deux sous-types de DC déclenchent des réponses antivirales en générant une quantité importante d'interféron de type I et ces cellules jouent un rôle important dans la surveillance immunitaire des voies respiratoires et du poumon distal. À l'état d'équilibre, la densité des CD dans les tissus associés aux poumons diminue de la trachée aux alvéoles tandis que la représentation des cellules dans le compartiment des macrophages semble plus complexe. Si un virus infecte les cellules épithéliales des voies respiratoires, l'ARN viral serait détecté par des récepteurs innés intrinsèques, notamment RIG-1, MDA5, l'inflammasome NLRP3 et les TLR 7 et 8 qui détectent l'ARN. Les macrophages, en fonction de leur statut de polarisation M1 ou M2, et de manière similaire aux cellules épithéliales des voies respiratoires, peuvent également déclencher une réponse Th1 ou Th2. L'âge avancé et le sexe masculin sont deux facteurs importants associés à la mortalité élevée de l'infection par le SRAS-CoV et le SRAS-CoV-2 [39].

1.2.1.3. Monocytes-macrophages

En général, les monocytes/macrophages sont recrutés par CCL3 (MIP-1a), CCL2 (MCP-1), et les neutrophiles sont recrutés par les chimiokines IL-8 (CXCL8), CXCL2, et CXCL5, qui peuvent toutes être sécrétées par les cellules épithéliales des voies respiratoires. Les monocytes et les neutrophiles sont également recrutés par le fragment du complément (anaphylatoxine) C5a (figure 24). Les échantillons d'autopsie acquis auprès de patients atteints de SRAS-CoV-2 contenaient des macrophages CD68+ positifs pour la protéine de nucléocapside (NP) virale dans les capillaires de la rate et dans les ganglions lymphatiques, ce qui indique que le SRAS-CoV-2 pourrait migrer dans la rate et les ganglions lymphatiques par l'intermédiaire des macrophages [39].

1.2.1.4. Complément

Chez les patients atteints du COVID-19 ils ont révélé des dépôts importants du complexe d'attaque de la membrane (MAC), de C4d et de la sérine-protéase associée au MBL (MASP)dans la microvasculature, ce qui indique une activation soutenue et systémique. La protéine spike du SRAS-CoV-2 était co-localisée avec le C4d et le MAC. La protéine N du SARS-CoV-2 est capable de se lier à la MASP-2, ce qui entraîne une activation accrue du complément (Figure 24). Dans une phase ultérieure de l'infection, le système du complément peut également être déclenché par des anticorps liés au virus (voie d'activation classique, (figure 24). Cette activation excessive du complément pourrait jouer un rôle dans l'atteinte de plusieurs organes dans les cas graves de COVID-19. Le blocage du complément pourrait être un moyen important de freiner une partie de la dysrégulation immunitaire associée au COVID-19 [39].

1.2.2. Le rôle des neutrophiles

Les neutrophiles sont les cellules immunitaires les plus abondantes dans le sang humain. Ils représentent environ 50 à 70 % de tous les leucocytes. En plus d'être les premiers à réagir à de nombreuses infections, les neutrophiles ont des fonctions homéostatiques critiques et sont également impliqués dans les maladies inflammatoires chroniques. Renforcent les défenses antivirales par l'interaction avec d'autres populations de cellules immunitaires, l'internalisation et le mécanisme de destruction du virus, la libération de cytokines, la dégranulation, la surcharge oxydative et les pièges extracellulaires des neutrophiles (NET) [40].

Les neutrophiles sont présents dans de nombreuses maladies pulmonaires associées au SDRA. En outre, la neutrophilie a été décrite comme un indicateur de symptômes respiratoires sévères et d'un mauvais résultat chez les patients atteints de COVID-19. Les patients diabétiques COVID-19 avec un NLR plus élevé présentaient une gravité plus importante et un séjour hospitalier plus long. Un phénotype immature et/ou des neutrophiles matures dysfonctionnels ont été décrits chez des patients sévères atteints de COVID-19 [40].

L'explosion respiratoire des neutrophiles activés induit la libération de ROS, tels que les radicaux superoxydes et H2O2, conduisant à un stress oxydatif qui contribue à la tempête de cytokines et à la formation de caillots sanguins dans l'infection par le SRAS-CoV-2. Bien que les neutrophiles puissent jouer un rôle protecteur, une activation importante et prolongée de ces leucocytes peut avoir des effets néfastes sur les poumons et entraîner une pneumonie et/ou un SDRA [40].

1.2.3. Pyroptose cellulaire et NETose

L’infection des cellules immunitaires entraînant une production aberrante de cytokines, la production de chimiokines pro-inflammatoires (protéine 1 chimioattractante des monocytes (MCP-1) et protéine 10 induite par l'interféron (IFN)-γ (IP-10), et de cytokines (IL-6, IFN-γ, et IFN de type I). Le SRAS-CoV-2 induit une pyroptose dans les lymphocytes et les macrophages, qui s'ajoute au milieu inflammatoire accru, et exacerbe la lymphopénie chez la grande majorité des patients. La pyroptose cellulaire et l'hyperinflammation qui l'accompagne peuvent déclencher une NETose, qui est un processus de mort cellulaire régulé par les neutrophiles qui libère des pièges extracellulaires neutrophiles (NET) [41].

Les NET sont des treillis extracellulaires de chromatine avec des histones et des protéines antimicrobiennes, qui sont libérés lors d'une stimulation. Les agents pathogènes tels que les virus respiratoires induisent la NETosis qui contribue à la pathogenèse du sepsis et du SDRA, les NET provoquant des lésions des tissus vasculaires, des microthrombi et une défaillance de plusieurs organes. Les immunothromboses pathogènes décrites dans les cas graves de Covid-19 peuvent résulter d'une formation de TNE dérégulée. En effet, on a constaté que la formation

accrue de TNE est corrélée au SDRA lié à la Covid-19 et constitue donc un marqueur potentiel de la gravité de la maladie. (Figure 25) [41].

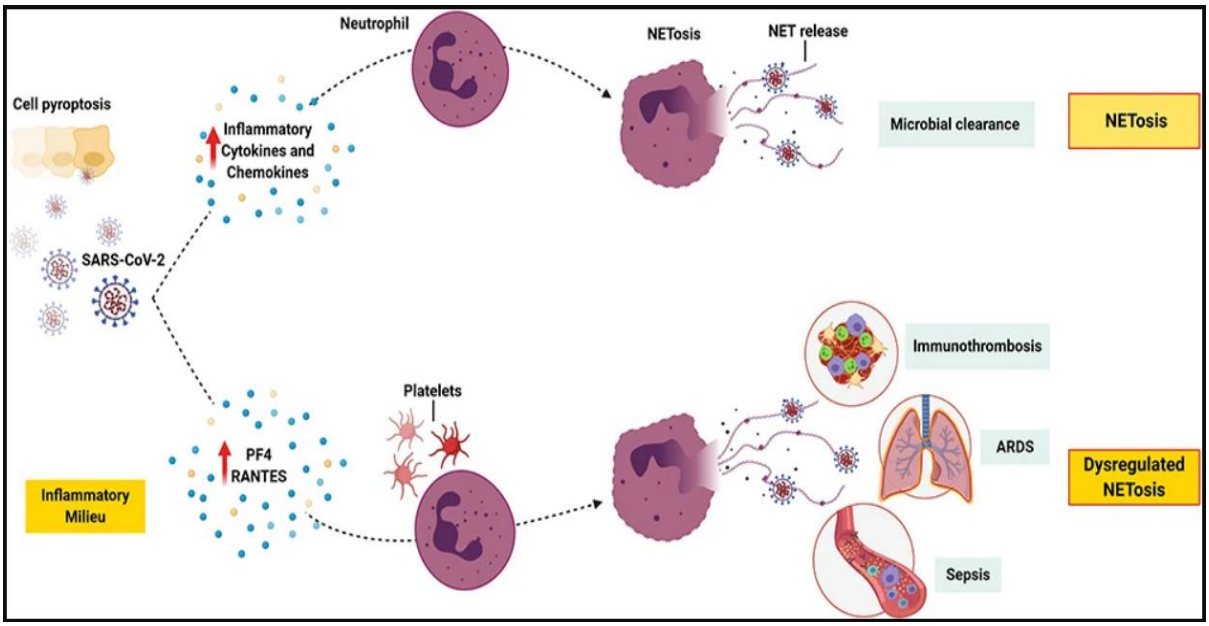


Figure 22 : NETosis dans la Covid-19 sévère [41].

Les plaquettes activées jouent un rôle majeur dans les lésions tissulaires médiées par les TNE et dans l'immune thrombose pathogène [41].

1.2.4. Éosinophiles

1.2.4.1. L'éosinopénie et le diagnostic et le pronostic de l'infection par le SRAS-CoV-2

Les éosinophiles humains matures sont libérés de la moelle osseuse et circulent dans le sang périphérique pendant une période de 1 à 2 jours avant de migrer dans les tissus. En homéostasie, les éosinophiles représentent une population mineure des leucocytes circulants. s'accompagne généralement d'une réduction du nombre de lymphocytes, de plaquettes et de monocytes périphériques, ainsi que de taux élevés de protéine C-réactive et d'IL-6 [42].

- **Mécanismes sous-jacents à l'éosinopénie et aux réponses des éosinophiles à COVID-19**

D'un point de vue mécanique, l'éosinopénie peut résulter d'un ou d'une combinaison de facteurs, y compris une diminution de la production et/ou de la libération d'éosinophiles à partir de la moelle osseuse, une augmentation de la séquestration dans le système vasculaire (c'est-à-dire la margination), une augmentation de la migration vers les tissus somatiques et/ou une diminution de la survie dans la circulation périphérique. Des évaluations systématiques non biaisées

des populations de leucocytes et des cytokines plasmatiques chez les patients atteints de COVID-19 ont permis de dégager plusieurs informations intéressantes [42].

Les patients symptomatiques du COVID-19 étaient caractérisés par une éosinophilie sanguine qui était associée à une protéine C-réactive (CRP) plus faible et à une meilleure évolution de la maladie, ce qui indique un rôle protecteur des éosinophiles dans les premiers stades du COVID-19. Le fait d'avoir une éosinopénie ou de la développer dans les premiers stades de la maladie est un indicateur de mauvais pronostic et de la pire évolution de la maladie, et les numérations des éosinophiles et des neutrophiles peuvent être utilisées pour diagnostiquer le COVID-19. Le nombre d'éosinophiles/lymphocytes est réduit chez les patients hospitalisés depuis longtemps et dont l'issue est moins bonne. D'autre part, si l'éosinopénie est soutenue et aggravée par une réduction progressive des éosinophiles, elle entraîne une mortalité plus élevée, des lésions tissulaires et une présence plus importante de marqueurs de troubles de la coagulation [43].

Les résultats d'un profilage longitudinal des cytokines plasmatiques et des leucocytes du sang périphérique.ils signalent que la gravité progressive était associée à une réponse Th2 et éosinophile aberrante, y compris des niveaux élevés d'IL-5, IL-13, IgE et eotaxin-2 accompagnés d'un nombre croissant d'éosinophiles dans le sang périphérique. Ont réalisé un profilage longitudinal des cellules immunitaires circulantes des patients au cours de leur rétablissement après un COVID-19 sévère. Parmi leurs résultats, ils ont identifié un sous-ensemble unique d'éosinophiles CD62L (L-sélectine) positifs induits par l'interféron (IFN) qui sont apparus juste avant la détérioration clinique. Ces résultats sont quelque peu inattendus, car l'activation pro inflammatoire entraîne généralement une régulation négative de CD62L dans les éosinophiles ; les conséquences cliniques de cette réponse immunomodulatrice n'ont donc pas encore été définies [42].

Cartographie non biaisée centrée sur les marqueurs de surface critiques des leucocytes circulants chez les patients diagnostiqués avec le COVID-19. Dans ces cas, l'expression par les éosinophiles du ligand 1 du récepteur de la mort programmée (PD-L1) était corrélée positivement avec la gravité de la maladie. Ont précédemment identifié un rôle de l'IFNγ dans la promotion de l'expression de PD-L1 dans les éosinophiles. L'IFNγ a été identifié dans de nombreuses études comme un composant critique de la tempête de cytokines associée à COVID-19. En tant que tel, une exploration plus approfondie de la dynamique et de la cinétique de la production et de la signalisation médiée par l'IFNγ pourrait fournir un aperçu critique du rôle des éosinophiles et de leurs réponses à COVID-19. Il est intéressant de noter que, malgré la modulation du nombre d'éosinophiles dans le sang au cours de cette maladie, peu ou pas d'éosinophiles ont été détectés dans les échantillons de bronchoscopie et seulement occasionnellement dans le tissu pulmonaire lors de l'autopsie [42].

1.2.4.2. Interaction PAMPS/TLR et réponse IFN

La famille des récepteurs TLR (toll-like receptor) comprend 10 membres (TLR-1-TLR-10), qui sont exprimés par les cellules de l'immunité innée telles que les macrophages, les cellules épithéliales et les fibroblastes. Les TLR peuvent être situés à la surface des cellules (TLR-1, TLR-2, TLR-4, TLR-5, TLR-6 et TLR-10) ou dans le compartiment de l'endosome (TLR-3, TLR-7, TLR-8 et TLR-9), et peuvent être activés par une multitude de PAMPs présents dans les agents pathogènes. TLR-7 reconnaît les PAMPs sous forme d'ARN simple brin viral et est donc impliqué dans la clairance du SRAS-CoV-2. L'activation du TLR par l'intermédiaire de la réponse primaire de différenciation myéloïde 88 et des voies dépendantes de l'IFN-β induisant un adaptateur contenant un domaine TIR provoque la translocation nucléaire des facteurs de transcription (NF-κB), facteur de régulation de l'IFN (IRF)-3 et IRF-7, ce qui entraîne la production de cytokines pro-inflammatoires (telles queIL-6 et TNF) et d'IFN de type I. À cet égard, la réponse IFN de type I constitue la première ligne de défense contre le vaccin viral, entraînant la suppression de la réplication virale à un stade précoce. La liaison de l'IFN de type I avec le récepteur IFN-α/β (IFNAR) sur les cellules immunitaires active les voies de signalisation en aval et initie la transcription des gènes stimulés par l'IFN [41].

Dans l'infection par le SRAS-CoV-2, des changements décrits dans le nombre total de neutrophiles et de lymphocytes. Il est donc probable que le SRAS-CoV-2 induise une réponse IFN de type I retardée, et donc une perte de contrôle viral aux premiers stades de l'infection. Il est important de noter que l'infection par le SRAS-CoV-2 semble être associée à une réponse inflammatoire inappropriée définie par de faibles niveaux d'IFN de type I et III mais des niveaux élevés d'IL-6. Par conséquent, une immunité antivirale innée réduite associée à une production importante de cytokines inflammatoires sont les caractéristiques de Covid-19 [41].

1.2.5. Les cellules lymphoïdes innées

Les cellules lymphoïdes innées sont des lymphocytes innés qui, contrairement aux cellules T et B, ne possèdent pas de récepteurs spécifiques de l'antigène réarrangés et de marqueurs de surface cellulaire associés à d'autres lignées lymphoïdes et myéloïdes. Les ILC sont classées en cinq grands groupes : les cellules tueuses naturelles (NK), les ILC1, ILC2, ILC3 et les cellules inductrices de tissu lymphoïde (LTi). Sur la base de leur dépendance vis-à-vis des facteurs de transcription et de leurs caractéristiques fonctionnelles, les ILC1, ILC2 et ILC3 sont considérées comme les homologues innés des sous-ensembles spécialisés de cellules T CD4+, à savoir les cellules Th1, Th2 et Th17, respectivement, tandis que les cellules NK reflètent les fonctions cytotoxiques des cellules T CD8+ [44].

1.2.6. Le rôle potentiel des cellules tueuses naturelles

Les cellules NK (Natural killer), qui font partie du système immunitaire inné, jouent un rôle important pendant l'infection virale aiguë. La force et la durée des IgG après l'infection constituent le point clé de l'immunité contre le SRAS-CoV-2. Les cellules NK ont un effet meurtrier direct sur les cellules infectées par le virus grâce aux récepteurs KIR (killer-cellimmunoglobulin-like receptors), lysant les cellules infectées et libérant l'antigène. Les cellules NK interagissent avec les cellules dendritiques et pourraient jouer un rôle dans les processus de présentation des antigènes et d'immunité adaptative contre le SRAS-CoV-2. Le nombre de cellules NK pourrait être déterminant pour l'immunité IgG contre le COVID-19. L'engagement du CD16 sur les cellules NK par des cellules infectées par un virus recouvert d'anticorps entraîne une cytotoxicité cellulaire dépendant des anticorps. Nous supposons que les cellules NK peuvent tuer directement les cellules infectées par le virus par le biais de la dégranulation, de l'apoptose médiée par les récepteurs et de la cytotoxicité cellulaire dépendant des anticorps (ADCC) (Figure 26). Il a également été prouvé que les cellules NK mènent une diaphonie active avec les cellules dendritiques (CD) autologues par le biais d'un processus qui nécessite une interaction cellule NK-cellule CD et la sécrétion de cytokines spécifiques. Cela pourrait expliquer pourquoi le nombre de cellules NK est lié à une réponse spécifique en anticorps IgM/IgG [45].

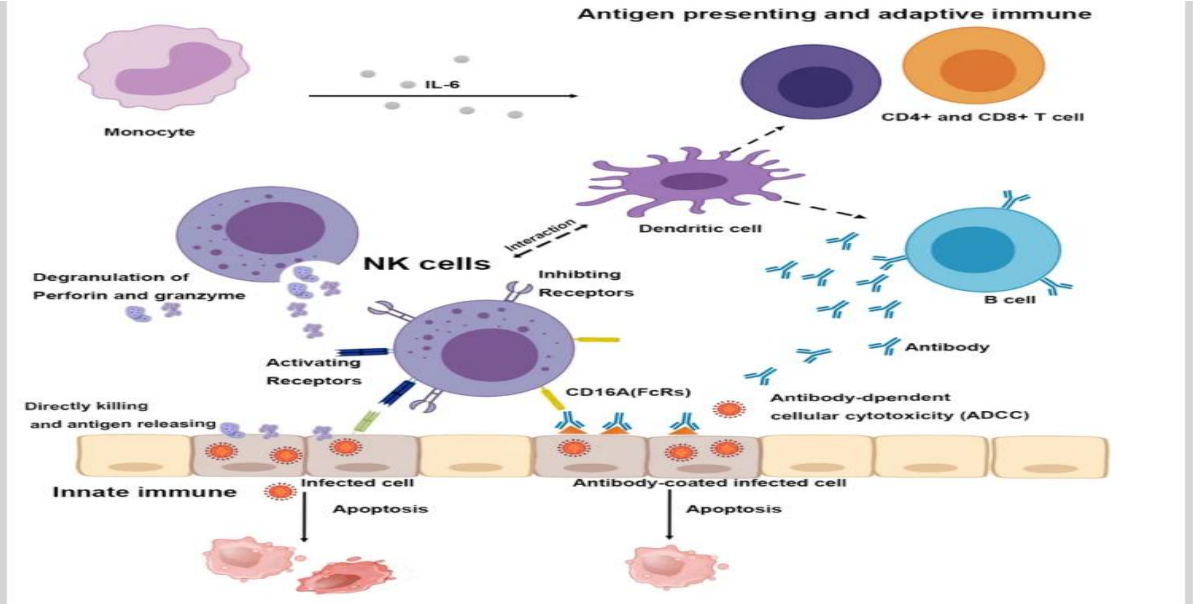


Figure 23 : La réponse immunitaire innée et adaptative à l'infection par le SRAS-CoV-2 [45].

1.2.7. Photogénèse des cytokines déclenchée par Covid-19

Des taux élevés de cytokines entraînent un dysfonctionnement endothélial, des lésions vasculaires et une dysrégulation paracrine/métabolique, endommageant ainsi de multiples systèmes organiques. Les taux de cytokines de réponse aiguë (TNF et IL-1β) et de cytokines chimiotactiques (IL-8 et MCP-1) augmentent tôt dans l'hypercytokinémie, facilitant une augmentation durable de l'IL-6. L'IL-6 se lie au récepteur membranaire de l'IL-6 (mIL-6R) ou au récepteur soluble de l'IL-6 (sIL-6R), formant un complexe qui agit sur la gp130, régule les taux d'IL-6, de MCP-1 et de GM-CSF via la voie Janus kinase-signal transducteur et activateur de transcription (JAK-STAT), et perpétue ainsi les processus inflammatoires. IL-6, ainsi que d'autres cytokines pléiotropes, entraînent une réponse de phase aiguë qui élève la ferritine sérique, le complément, la CRP et les facteurs pro-coagulants [46].

La production de cytokines se dérègle rapidement, endommageant les cellules saines, d'abord dans les poumons, mais pouvant s'étendre à d'autres organes, notamment les reins, le cœur, les vaisseaux sanguins et le cerveau. La cascade de dommages associés à la tempête de cytokines commence par la perturbation de la barrière épithéliale dans les poumons. Les mécanismes physiopathologiques associés aux tempêtes de cytokines induites par COVID-19 sont présentés dans la figure 27 [46].

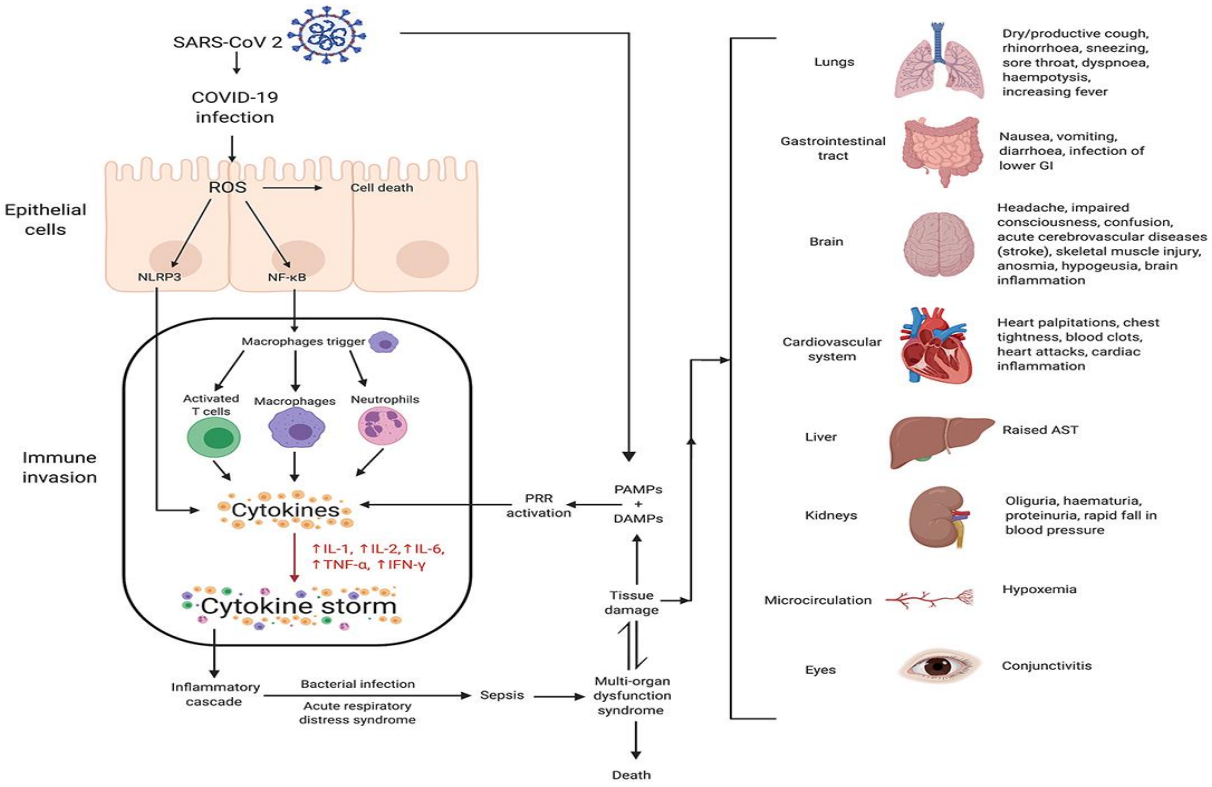


Figure 24 : Mécanismes de la tempête de cytokines associée au SRAS-CoV-2 et des dommages [46].

1.3. Réponse immunitaire adaptative contre le COVID-19

1.3.1. Réponse immunitaire adaptative par les cellules lymphocytaire B

Les cellules B conventionnelles sont des acteurs clés dans la génération d'anticorps spécifiques et durables contre le virus et nécessitent la collaboration d'autres cellules. L'activation des cellules B naïves se produit après la rencontre avec le virus, ce qui peut se faire directement par la reconnaissance de l'antigène par le récepteur des cellules B (BCR) ou par la présentation de l'antigène par les cellules dendritiques du CMH aux cellules B dans les ganglions lymphatiques. Ainsi, les molécules du CMH de classe II jouent un rôle important dans l'interaction avec les cellules B pour produire des anticorps. Après la présentation de l'antigène, les cellules B s'activent soit dans les centres extra folliculaires, soit dans les centres germinaux. Les réponses des cellules B extra folliculaires génèrent des cellules B à courte durée de vie et sans mémoire. Par conséquent, une grande partie des réponses d'anticorps antiviraux induites précocement ne semble pas contribuer à la réponse à long terme au virus. D'autre part, les réponses du centre germinal (CG) génèrent des plasmocytes sécrétant des anticorps de haute affinité et des cellules B à mémoire à long terme qui assurent une protection immunitaire durable et des réponses de rappel rapide contre les antigènes étrangers rencontrés précédemment [46].

1.3.1.1. Polarisation pathologique des cellules B

Les cellules B matures qui subissent un changement de classe mais qui n'expriment pas l'immunoglobuline D et le marqueur de mémoire CD27 (IgD- CD27-) sont appelées cellules B doublement négatives (DN). Les cellules B DN2 (IgD- CD27- CXRC5- CD21+), par le biais d'une voie extra-folliculaire qui a été précédemment identifiée dans le LED, améliorent la pathogenèse de COVID-19 à des stades précoces de la maladie. Dans ces cellules, l'activation du récepteur 7 de type péage entraîne l'expression de CD11c et de T-bet et, par le biais de mécanismes non caractérisés, favorise la maladie grave de COVID-19 [47].

1.3.1.2. Réponse immunitaire médiée par les anticorps

Les anticorps jouent un rôle multifactoriel dans la clairance virale. Les anticorps se lient généralement aux protéines N et S du SRAS-CoV-2. Il a été démontré que le domaine de liaison au récepteur (RBD) de la protéine S est hautement immunogène et que les anticorps se liant au domaine RBD pourraient bloquer efficacement les interactions du virus avec l'ACE2, neutralisant ainsi le virus. Des études récentes ont identifié de puissants anticorps monoclonaux neutralisants spécifiques du domaine RBD dans l'infection par le SRAS-CoV-2.

Bien que les réponses en anticorps neutralisants soient courantes contre les coronavirus, la durabilité de ces réponses est souvent faible. Perte des d'anticorps neutralisants implique que ces patients deviendraient sensibles à une réinfection quelques années seulement après la primo-infection. En effet, ce déclin rapide de l'immunité humorale est courant avec les coronavirus, et la réinfection des hôtes qui

en résulte est un facteur majeur de la persistance des coronavirus humains endémiques [47].

1.3.2. Evolution des immunoglobulines au cours du temps d'infection SRAS-CoV-2

Dans deux études préliminaires portant sur des patients atteints de SRAS-CoV-2, le pic des IgM spécifiques du SRAS-CoV-2 a été observé le 9e jour, avec un changement de classe vers les IgG au cours de la 2e semaine, les titres d'IgG du SRAS-CoV-2 commençant à diminuer 8 semaines après l'apparition des symptômes. Cette vitesse de formation des anticorps, le changement d'isotype et la diminution subséquente des titres d'anticorps sont typiques des réponses des cellules B aux pathogènes viraux. Dans la plupart des cas, la diminution des titres d'anticorps cesse avant que les concentrations d'anticorps sériques spécifiques de l'agent pathogène ne tombent en dessous des niveaux de protection. Par conséquent, on ne sait pas encore si cette diminution des anticorps anti-SRAS-CoV-2 représente l'évolution typique des niveaux d'anticorps après l'élimination de l'agent pathogène, ou si elle indique une diminution jusqu'aux niveaux non protecteurs [48].

Des études préliminaires ont suggéré que les anticorps spécifiques du SRAS-CoV-2 chez certains patients ne peuvent être maintenus à des niveaux protecteurs que pendant 2 mois, ce qui indique que l'immunité humorale contre le SRAS-CoV-2 peut être de courte durée. De même, une diminution rapide des anticorps anti-SRAS-CoV-2 a été observée chez les patients asymptomatiques et légers atteints de COVID-19, ce qui indique que ces personnes peuvent avoir une protection minimale contre les infections ultérieures par le SRAS-CoV-2. Dans l'ensemble, malgré des titres d'anticorps neutralisants plus faibles à des moments ultérieurs chez certains individus, les titres d'anticorps neutralisants peuvent encore être suffisants pour assurer une protection contre le COVID-19 pendant une certaine période. Bien que le titre d'anticorps neutralisants requis pour la protection contre la réinfection n'ait pas encore été établi chez l'homme [48].

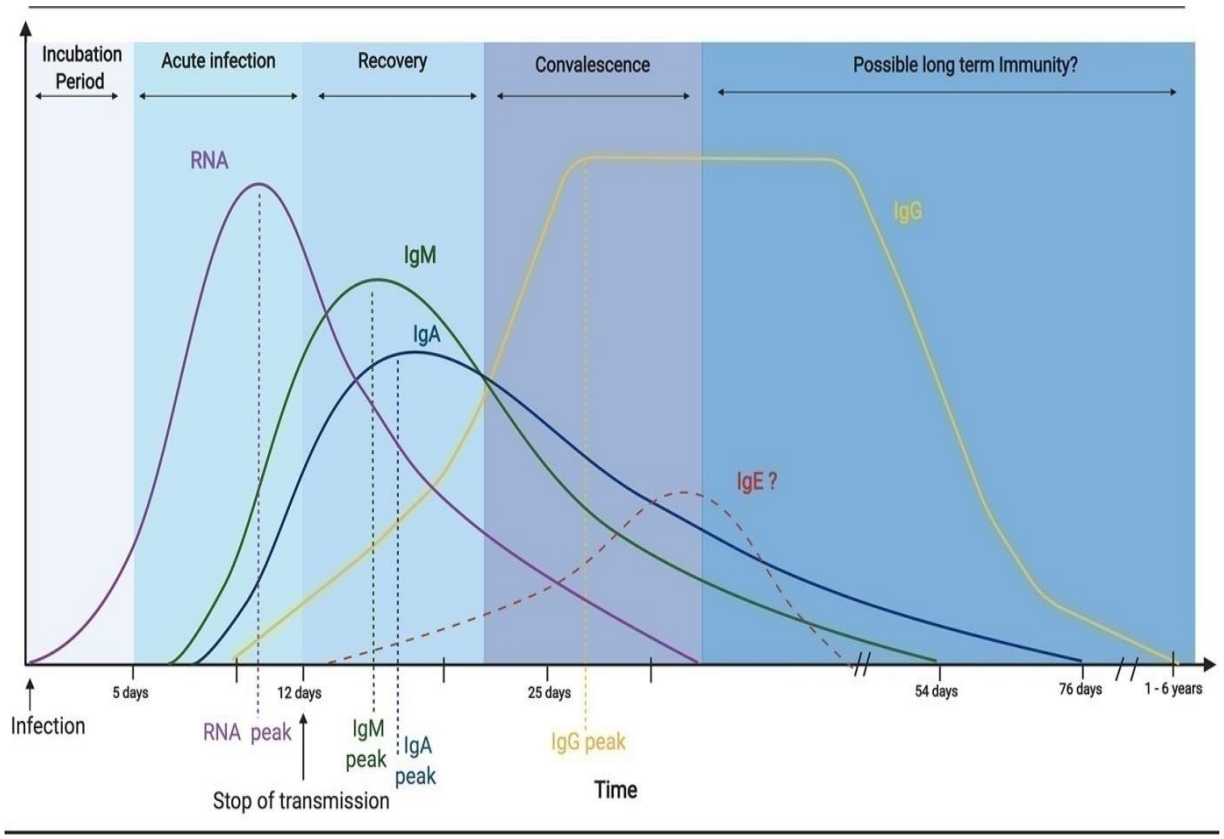


Figure 25 : La chronologie approximative de l'apparition et de la diminution ultérieure de chaque isotype contre le SARS-CoV-2 [48].

1.3.2.1. Réponses anticorps altérées et pathologiques dans le COVID-19

La durabilité et l'ampleur des réponses anticorps sont en corrélation avec la gravité de la maladie COVID-19, et dans les cas d'infection sévère, elles sont souvent de faible ampleur et semblent manquer de durabilité. Une étude récente a montré que chez les patients sévèrement atteints par la COVID-19, dans les 10 jours suivant l'apparition des symptômes respiratoires, les centres germinaux (CG) spléniques et ganglionnaires et les cellules B exprimant le lymphome B 6 (Bcl-6+) est nettement diminué. L'absence de centres germinaux accompagnée d'une absence de cellules B exprimant Bcl6 ou de cellules Tfh suggère un mécanisme pour la durabilité limitée des réponses anticorps observées dans l'infection par le SRAS-CoV-2. Alors qu'une réponse anticorps était nécessaire pour éliminer l'infection par le SRAS-CoV-2, les patients qui ont produit une réponse anticorps précoce contre la protéine S présentaient un risque de décès plus élevé et ont succombé à la maladie plus rapidement que ceux qui ont développé des réponses anticorps plus tard dans la maladie. Ce résultat inattendu était dû à une polarisation accrue des macrophages alvéolaires vers un phénotype M1 pro-inflammatoire, ce qui augmentait l'inflammation et nuisait à la guérison dans le poumon [48].

L'importance du moment de cette réponse anticorps a de profondes implications dans l'utilisation de sérums de convalescence ou d'anticorps recombinants comme approche thérapeutique, car le moment et la dose d'administration affecteront probablement les résultats des patients. Ont démontré que les anticorps neutralisants ne sont efficaces que s'ils sont administrés dans les 10 jours suivant l'apparition des symptômes. Les implications de ces résultats pour le développement de vaccins sont plus préoccupantes, car l'efficacité des vaccins peut être limitée à la fois par le potentiel de développement d'une mémoire de courte durée et par le risque de formation d'anticorps favorisant. Il est intéressant de noter qu'une étude récente a révélé un taux élevé d'auto-anticorps IgG neutralisants contre les IFN de type I chez près de 15 % des patients atteints de COVID-19 dont le pronostic vital est engagé, ce qui suggère que la génération d'auto-anticorps chez les patients atteints de COVID-19 pourrait être un facteur de risque de maladie grave et de mortalité, et pourrait expliquer les faibles taux sériques d'IFN observés chez certains patients atteints de maladie grave [48].

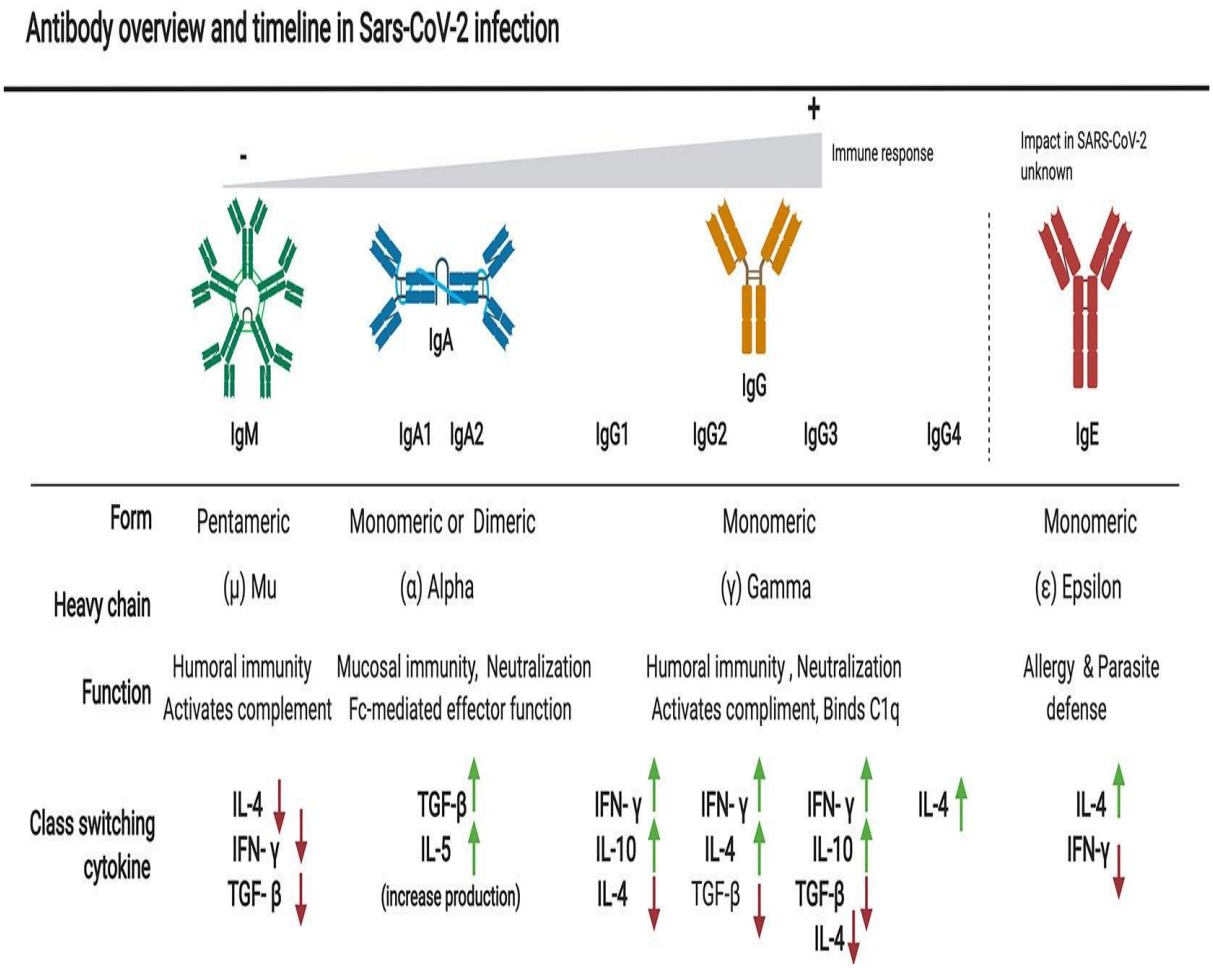


Figure 26: caractéristiques des isotypes d'anticorps [48].

1.3.3. Réponses immunitaire adaptative des cellules T

Les cellules T CD4+ et CD8+ des patients atteints d'une infection sévère par le COVID-19 présentent un état d'activation et de fonction déréglé, caractérisé par des concentrations élevées de gènes inflammatoires, tels que ceux codant pour IL-2R, IL-6, JUN, FOS, perforine, granzymes, ainsi que par la coexpression des marqueurs d'activation HLA-DR, CD38 et CD45RO (Figure 29). Ce statut d'activation semble être non spécifique. En effet, la majorité des cellules T CD8+ appartiennent à des clones expansés chez les patients atteints d'une infection modérée par le SRAS-CoV-2. En ce qui concerne la fonction, parallèlement à l'activation excessive des cellules T CD8+ dans le sang, les cellules T CD4+ des cas sévères de COVID-19 ont montré une libération plus importante de granules cytotoxiques et une diminution marquée de la sécrétion de molécules fonctionnelles telles que l'IFN-γ et le TNF-α par rapport aux cellules T CD4+ d'un groupe de patients COVID-19 légers. En outre, une étude transcriptomique a montré une réduction substantielle de l'expression des gènes de l'immunité adaptative dans le sang périphérique des cellules T de patients atteints de COVID-19 sévère, présentaient également un pourcentage réduit de positivité pour CD107a, IFN-γ, IL-2, et une expression plus faible du granzyme B par rapport aux patients COVID19 légers. Contrairement aux sujets présentant des symptômes légers, aucune corrélation n'a été trouvée entre le nombre de cellules T CD8+ sanguines produisant de l'IFN-γ réactif au SRAS-CoV-2 et les titres d'anticorps spécifiques au SRAS-CoV-2 chez les patients COVID-19 sévères, ce qui suggère un manque de coordination entre l'immunité cellulaire et humorale chez ces sujets. De plus, une déviation des cellules T CD8+ vers un phénotype différencié en phase terminale/sénescente, présentant également une capacité réduite de production de cytokines antivirales, a été signalée chez les patients atteints de la maladie COVID-19 qui ont nécessité des soins intensifs. La stimulation persistante et l'hyperactivation à long terme sont connues pour induire l'épuisement des cellules T CD4+ et CD8+ [49].

- **Réponse Th1**

La qualité (différenciation des sous-ensembles de lymphocytes T), au-delà de l'ampleur et de la régulation, de la réponse immunitaire pourrait également être cruciale. Les réponses les plus fortes des lymphocytes T au SRAS-CoV-2 sont dirigées contre la glycoprotéine de surface de l'épi (S), et les lymphocytes T spécifiques du SRAS-CoV-2 produisent principalement des cytokines effectrices et T helper (Th1), une réponse efficace pour garder l'infection sous contrôle via les macrophages et les lymphocytes T cytotoxiques. Cependant, chez les patients sévères atteints de COVID-19, les signaux d'une réponse immunitaire Th2 dans le sang périphérique ont été rapportés, comme en témoigne une proportion élevée de basophiles et d'éosinophiles dégranulés et une concentration accrue de cytokines Th2 (telles qu'IL-4 et IL-10) par rapport aux témoins [49].

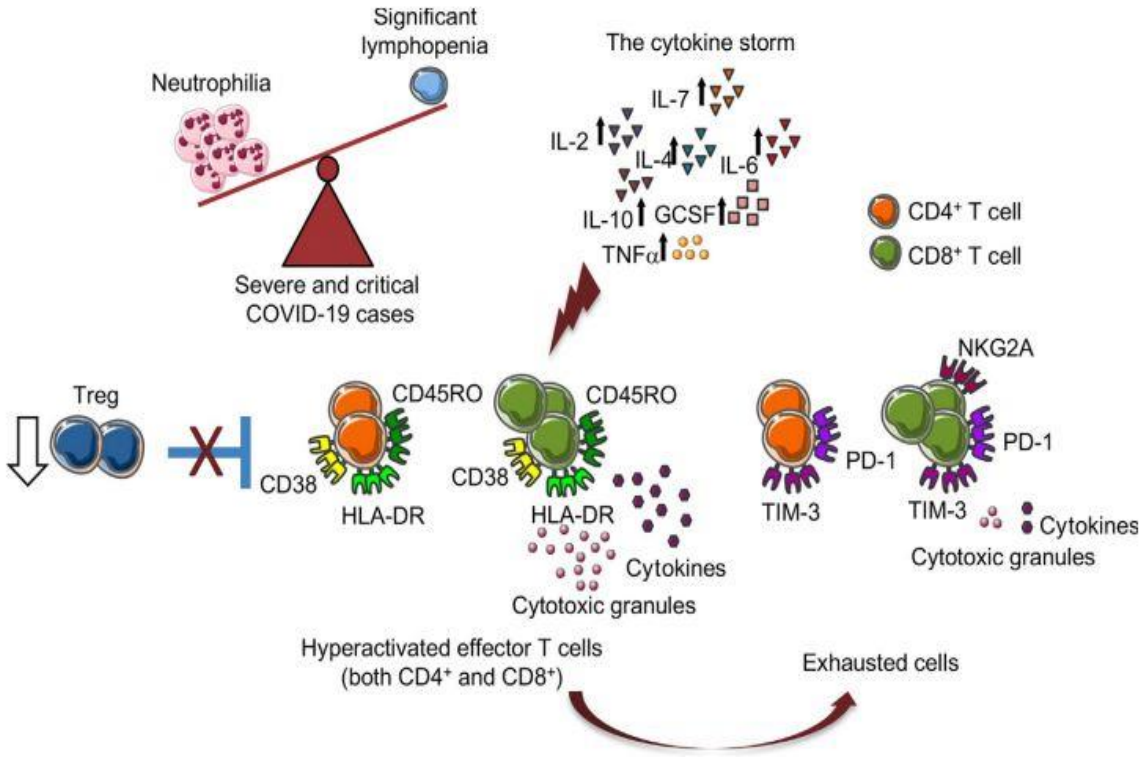


Figure 27 : Réponse immunitaire aberrante et inefficace dans la maladie grave à coronavirus 2019 (COVID-19) [48].

1.3.3.1. Les cellules T régulatrices

Les cellules T régulatrices (Tregs) régulent négativement l'activation, la prolifération et les fonctions effectrices des cellules immunitaires afin de maintenir la tolérance aux auto-antigènes et de maintenir l'homéostasie immunitaire. Il a été démontré que les Tregs (Foxp3+, CD3+, CD4+, CD25high, CD127low) sont significativement diminués chez les patients atteints de SRAS-CoV-2 sévère, les patients qui parviennent à recruter des cellules Treg présentant une maladie moins grave. Foxp3 est le régulateur principal du développement des cellules Treg et peut être induit dans les cellules T activées pour supprimer l'inflammation et les réponses immunitaires excessives. En cas d'infection grave par le SRAS-CoV-2, les mécanismes de rétroaction négative médiés par Foxp3 dans les poumons sont altérés, tandis que les cellules T CD4+ activées produisent la protéase Furin, qui facilite l'entrée du virus SRAS-CoV-2 dans les cellules épithéliales pulmonaires. Il a été suggéré que les cellules T activées exprimant le CD25 se différencient de préférence en cellules effectrices Th1 ou Th2, plutôt que de se transformer en Tregs Foxp3, au cours d'une infection grave par le SRAS-CoV-2. En outre, les cytokines inflammatoires, notamment l'IL-6 et le TNF-α, pourraient déclencher la dégradation de Foxp3, ce qui suggère une voie de modulation de la stabilité des cellules Treg Foxp3+ au cours de l'inflammation. Les taux élevés d'IL-6 et de TNF-α présents pendant la tempête de cytokines induite par le

SRAS-CoV-2 peuvent réduire la fonction suppressive des Tregs et conduire ensuite à une expression accrue d'IL-17 et d'IFN-γ dans le tissu enflammé [50].

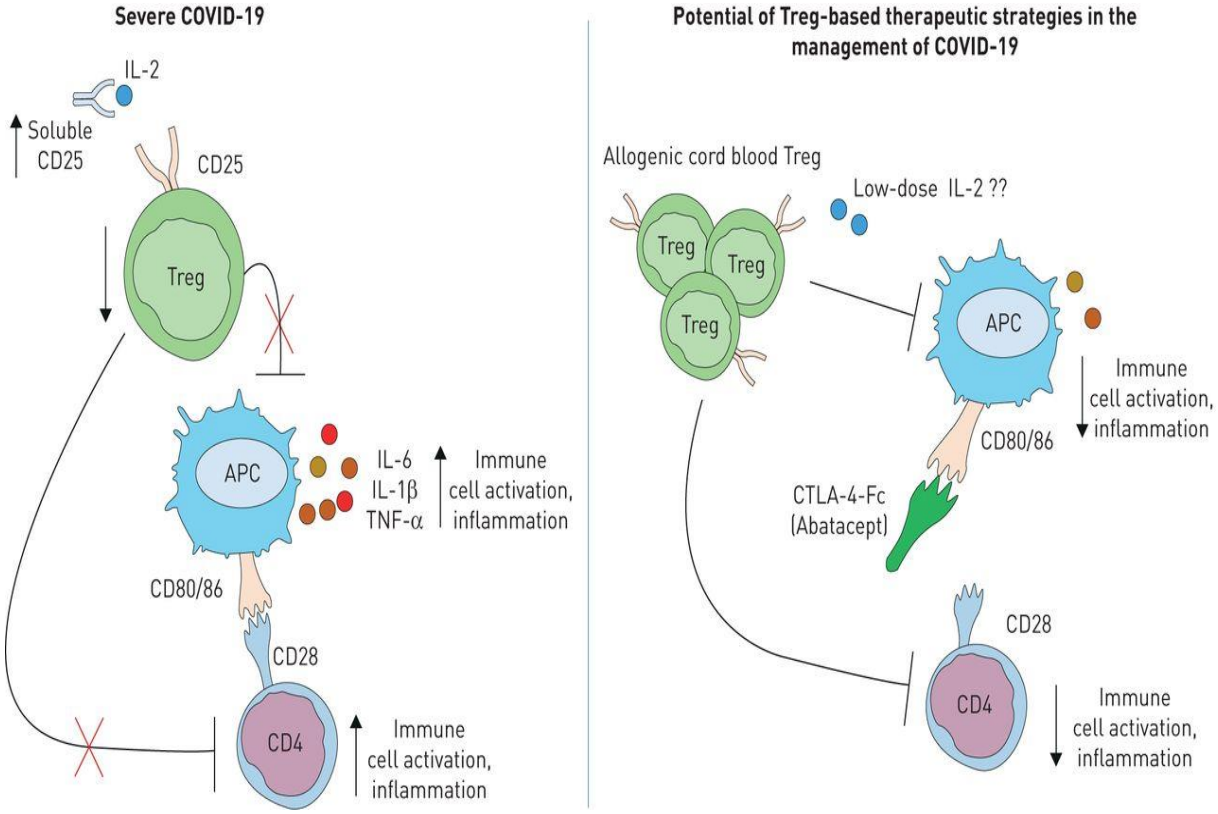


Figure 28 : rôle des cellules Treg dans la régulation de la réponse immunitaire [50].

1.3.3.2. Cellules T à mémoire dans COVID-19

Les cellules T à mémoire résidentes dans les tissus activent les cellules innées, recrutent d'autres cellules T à mémoire et renforcent la protection immunitaire contre les agents pathogènes par la sécrétion de cytokines telles que l'IFN-γ et le CXCL9-11. Cellules T mémoires spécifiques du SRAS-CoV-2 ont été observées chez des personnes convalescentes et asymptomatiques. Si l'effet à long terme du SRAS-CoV-2 sur la mémoire immunologique n'est toujours pas clair [47].

1.3.3.3. Épuisement des lymphocytes T et des cellules NK dans l'infection par le COVID-19

Les cellules T CD8+ et CD4+ présentent signes d'épuisement chez les patients atteints de SRAS-CoV-2, sous la forme d'une diminution de la production d'IFN-γ et d'IL-21. Cet épuisement peut être transitoire, car l'expression de PD-1 est réduite chez les patients récupérés en unité de soins intensifs (USI) par rapport aux patients sévères en USI. Les cellules tueuses naturelles (NK) sont essentielles dans le contrôle des

infections virales, et l'épuisement fonctionnel des cellules T CD8+ et NK est associé à la persistance de l'infection par le SRAS-CoV-2 [47].

1.3.3.4. Lymphopénie chez COVID-19

On pense que la lymphopénie se produit via une atrophie de la pulpe blanche splénique et une diminution de la génération de follicules lymphoïdes, deux phénomènes qui ont été observés dans les autopsies de patients atteints de COVID-19. La fréquence des lymphocytes T circulants revient à la normale chez les patients convalescents, et cette récupération est corrélée à des niveaux plus faibles de cytokines pro-inflammatoires circulantes. Cela indique que la lymphopénie peut être provoquée, en partie, par la tempête de cytokines qui se produit pendant la COVID-19, et conformément à cette hypothèse, les niveaux élevés d'IL-6 et d'IL-8 en circulation sont corrélés à la lymphopénie chez les patients COVID-19 [47].

Il n'est pas clair si cette lymphopénie est due à la mort des cellules T ou à leur rétention en dehors de la circulation. Par exemple, des cytokines telles que les IFN de classe I et le TNF-α pourraient inhiber la recirculation des cellules T dans le sang en favorisant leur rétention dans les organes lymphoïdes et leur fixation à l'endothélium vasculaire. A l'heure actuelle, le lien entre la libération de cytokines et la lymphopénie reste corrélatif et il n'est pas clair s'il s'agit d'un contributeur majeur à la lymphopénie. La mort cellulaire peut également expliquer cette lymphopénie, en effet, dans d'autres maladies virales, la lymphopénie des cellules T est due à l'apoptose induite par l'IFN des cellules T CD8+CD44 à mémoire élevée [47].

Cette apoptose est induite par l'expression des caspases 3 et 8 dépendant de l'IFN, ce qui sensibilise les cellules à l'apoptose. La nécroptose peut également jouer un rôle dans la mort des cellules T au cours des infections virales, des études ayant démontré une nécroptose des cellules T dépendante des récepteurs interagissant avec les sérines/thréonines kinases 1 et 3, ce qui permet potentiellement au SARS-CoV-2 de réguler la nécroptose des cellules T [47].

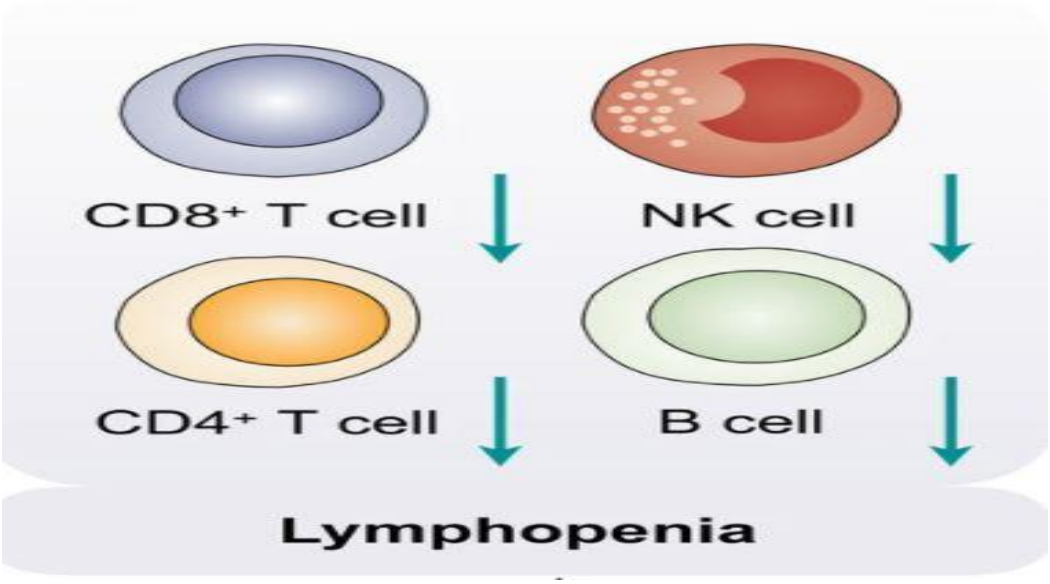


Figure 29 : lymphopénie chez les patients infectés par le SARS-CoV-2 [51].

II. Développement de vaccins contre COVID-19

II.1.Introduction

Le développement de vaccins s'est urgent pour limiter la transmission du SRAS-CoV-2, dans le but d'atteindre un état dit d'immunité collective. Au 1er mars, cinq vaccins étaient en cours d'essais de phase IV - Pfizer/BioNTech + Fosun Pharma (BNT162b2) ; Moderna + National Institute of Allergic and Infectiousdiseases (mRNA-1273) ; AstraZeneca + Université d'Oxford (AZD1222) ; SinovacResearch and Development Co. (CoronaVac) ; et Janssen Pharmaceutical (Ad26.COV2.S, par Johnson et Johnson) et plus de 200 candidats précliniques et cliniques. Cela a été rendu possible par un travail coordonné entre les communautés scientifiques et médicales et les agences gouvernementales, telles que la Food and Drug Administration (FDA), pour développer et approuver des vaccins efficaces en un temps record [52].

II.2.Perspectives mondiales sur le vaccin COVID-19 et l'importance de la vaccination dans la pandémie

Le but de la vaccination est d'atteindre un état d'immunité collective. Ce terme désigne un état épidémiologique dans lequel un nombre suffisant d'individus ont développé une immunité contre l'agent pathogène de telle sorte que le taux de transmission entre les personnes infectées et les personnes sensibles est notablement réduit. Dans le cas du SRAS-CoV-2, compte tenu de ses propriétés, le seuil d'immunité collective estimé est de 67 %. En d'autres termes, l'incidence des infections et de la transmission ne sera pas réduite si au moins 67 % des individus ne développent pas une immunité contre le SRAS-CoV-2. Dans cette ligne, il y a deux voies pour atteindre l'immunité de groupe : **une personne naturellement infectée, une personne vacciné.** La seconde est indéniablement la meilleure option, car les dommages et les dangers

potentiels de l'infection par le SRAS-CoV-2 seraient évités. La vaccination est une méthode très efficace pour immuniser l'hôte, ce qui entraîne une réponse coordonnée de l'immunité innée ou adaptative, ainsi qu'une mémoire immunologique dans les deux systèmes. Ils ont signalé un déclin significatif de la présence d'Ig environ 2 mois après l'infection, mais une détection initiale plus élevée a assuré une augmentation des Ig après cette période. C'est ce que la vaccination vise à fournir - une réponse Ig durable et efficace. De la même manière, l'induction d'une réponse appropriée des lymphocytes T et B représente une action centrale des vaccins [52].

Les vaccins jouent un rôle clé dans la pandémie de SRAS-CoV-2, et ils seront essentiels pour prévenir une éventuelle résurgence du SRAS-CoV-2 dans les années à venir. Bien qu'il existe encore de nombreuses inconnues concernant l'efficacité de la réponse immunitaire au SRAS-CoV-2, la production d'Ig ou leur durée, des données encourageantes montrent que les Ig peuvent rester détectables même 3 ans après l'infection par le SRAS-CoV, ce qui prouve qu'il est possible d'obtenir une immunisation de longue durée.De la même manière, lors de la troisième vague, une augmentation des doutes concernant la vaccination a été observée par rapport aux enquêtes de la première vague. Cela est probablement lié à une autre question centrale de l'hésitation vaccinale : la question de savoir comment les vaccins ont été développés si rapidement. Un nouveau vaccin candidat est toujours testé selon des critères bien établis, impliquant des études précliniques (études in vitro et in vivo) et cliniques chez l'homme (essais de phase I, de phase II et de phase III). Tous les vaccins COVID-19 ont été soumis et ont passé les différentes étapes, prouvant leur efficacité et leur sécurité [52].

II.3.Stratégies et considérations relatives aux programmes de vaccination contre le COVID-19

La distribution des vaccins et la question de leur mode d'administration sont également au cœur des préoccupations concernant la vaccination contre le COVID-19. Les personnes sont classées en fonction de leur priorité à recevoir le vaccin. Tout d'abord, il est essentiel de garantir une distribution juste et équitable des vaccins à l'échelle mondiale, afin de fournir une réponse efficace contre la pandémie de SRAS-CoV-2. La population cible de la vaccination contre le COVID-19 doit être classée en fonction de trois objectifs centraux : (1) maintenir les services sociétaux essentiels, (2) réduire les présentations sévères de COVID-19, et (3) limiter les infections symptomatiques et la dissémination du virus [52].

Le premier groupe est représenté non seulement par les travailleurs de la santé, mais aussi par les professionnels chargés du maintien de l'ordre public (policiers et militaires), le personnel des transports, les enseignants, les travailleurs de la restauration et, en général, tous les travailleurs occupant des emplois indispensables et remplissant des fonctions essentielles dans notre société [52].

Le second groupe est composé de populations vulnérables, principalement les personnes âgées, les patients présentant des comorbidités antérieures et les femmes enceintes. Il est essentiel d'élucider le rôle du vieillissement dans la maladie COVID-19, car il est étroitement lié à un dysfonctionnement immunitaire, qui contribue à aggraver la gravité du SRAS-CoV-2 [52].

Enfin, le troisième groupe est composé de personnes plus jeunes ne présentant aucune affection sous-jacente. Classées en trois groupes : (a) les personnes âgées de 20 à 59 ans, (b) celles âgées de 5 à 19 ans, et (c) les enfants âgés de 0 à 4 ans. Les deux derniers groupes devraient être les derniers groupes à être vaccinés au niveau mondial. Il est vrai que, de manière générale, les enfants et les adolescents sont moins touchés par le SRAS-CoV-2. Dans le cas des nouveau-nés, la vaccination des femmes enceintes pourrait être une approche intéressante, car les anticorps du SRAS-CoV-2 peuvent être détectés dans le lait maternel, lorsque les doses des vaccins disponibles augmenteront, d'autres groupes seront inclus [52].

II.4.Vaccins en développement clinique

Depuis que la pandémie a été déclarée il y a un an, la recherche d'un vaccin est devenue la priorité absolue. Le temps nécessaire était beaucoup plus court que ce que l'on observe habituellement pour la découverte de vaccins ou de médicaments. Les données recueillies à ce jour font état de 82 candidats en développement clinique et de 182 en phase préclinique. Il existe actuellement quatre candidats dont la FDA a autorisé l'utilisation en urgence et qui sont donc passés en phase IV. Trois d'entre eux ont déjà été largement distribués au cours des deux derniers mois (Pfizer/BioNTech + Fosun Pharma ; Moderna + National Institute of Allergy and InfectiousDiseases ; et AstraZeneca + Université d'Oxford). Récemment, les deux autres (SinovacResearch and Development Co. et Janssen Pharmaceutical by Johnson and Johnson) viennent d'être ajoutés à la liste des premiers vaccins COVID-19. Une fois en phase IV, les vaccins COVID-19 sont soumis à la pharmacovigilance [52].

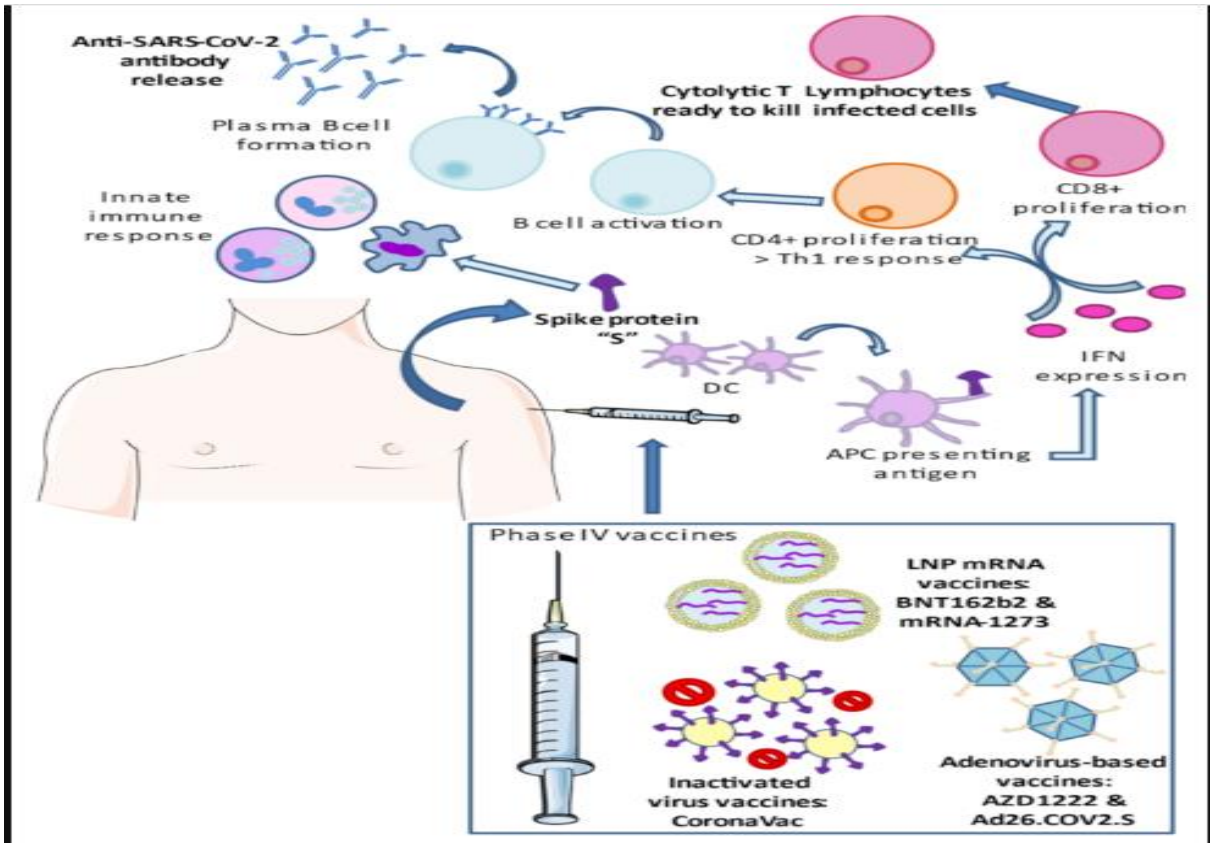


Figure 30 : Conception des vaccins COVID-19 et réactions immunitaires favorisées par ces derniers [52].

II.4.1. Vaccins à base d'ARNm

Les vaccins à base d'ARNm sont des outils de premier ordre dans le secteur biotechnologique, promettant une solution rapide. La molécule d'ARNm est rigoureusement modifiée pour éviter toute réactogénicité indésirable et délivrée via des systèmes de nanoparticules lipidiques. C'est le cas des vaccins Pfizer/BioNTech (BNT162b2) et Moderna (mRNA-1273). Ces deux vaccins contiennent la séquence codant pour les protéines spike (S). Des études antérieures sur les vaccins à ARNm ont jeté un éclairage sur le développement du vaccin contre le SRAS-CoV-2 [52].

II.4.1.1. Réponse immunologique

Des essais cliniques réalisés chez l'homme ont permis de réaffirmer que les molécules d'ARNm libres libérées par la nanoparticule lipidique sont reconnues par les récepteurs Toll-like 3 (TLR3), TLR7, TLR8 ou le gène inductible de l'acide rétinoïque (RIG-I), ce qui active la production d'interféron de type I (IFN I) et stimule la réponse Th1. D'une part, la traduction des ribosomes est suivie d'une dégradation protéasomique, dont les peptides dérivés sont présentés par le complexe majeur d'histocompatibilité I (CMH-I), et d'autre part, il y a également une présentation par le CMH-II résultant de l'absorption de l'antigène par les CPA. Dans les ganglions

lymphatiques, la présentation de l'antigène aux cellules T et B favorise l'établissement de centres germinaux, où les cellules productrices d'anticorps sont stimulées ainsi que les cellules B mémoire. Chez les participants vaccinés, on a également observé une augmentation de la protéine C-réactive, qui est un indicateur de l'activité de l'adjuvant du vaccin. L'ARNm-1273 ont également évalué sa capacité à stimuler la réponse des cellules T CD8+ et les réponses des anticorps qui peuvent neutraliser les cellules avec la protéine spike de type sauvage (D614) ou les mutants D614G [52].

II.4.1.2. Sécurité et efficacité

La sécurité, la tolérance et l'immunogénicité de deux candidats ont été évaluées dans les phases I, II et III des essais cliniques. Les essais cliniques de phase I pour le vaccin Moderna (ARNm-1273) se sont conclus par des titres d'anticorps plus élevés et des effets indésirables systémiques. L'efficacité des vaccins BNT162b2 et mRNA-1273 est déjà en cours d'évaluation chez les citoyens et, à l'échelle mondiale, les résultats ont été plutôt positifs à ce jour. Bien que quelques rares réactions allergiques aient été observées, il est trop tôt pour déterminer si les ingrédients des liposomes peuvent être allergènes [52].

II.4.2. Vaccins à virus inactivé

L'idée est de détruire l'infectivité du virus afin de le rendre sûr, tout en maintenant l'immunogénicité avec des antigènes de haute qualité pour susciter une réponse immunitaire. Certains problèmes associés au processus d'inactivation doivent être testés avant d'établir des modèles in vivo. Ces problèmes comprennent la formation d'agrégats de virus, la réticulation, la dénaturation et la dégradation des protéines. Le contrôle de la qualité est donc crucial pour garantir l'inactivation du virus sans détruire les épitopes [52].

Pour atteindre cet objectif, certains produits chimiques ont été formulés et utilisés à différentes concentrations pour réagir avec les acides nucléiques afin de perturber la réplication. Ce type de formulation vaccinale est utilisé pour le vaccin à virus entier SARS-CoV-2 inactivé par le formaldéhyde (CoronaVac) mis au point par Sinovac, qui est actuellement évalué en phase IV. D'autres candidats peuvent également utiliser le même virus inactivé pour différentes souches. Une production à l'échelle pilote a été entreprise pour le candidat PiCoVacc, dont on a constaté dans des modèles animaux précliniques qu'il produisait des anticorps capables de neutraliser un spectre plus large de souches de SRAS-CoV-2. Le vaccin Sinovac utilise des adjuvants à base d'alun. Bien que son efficacité ait été prouvée, les limites de ce type d'adjuvant ont normalement été la nécessité de plusieurs doses pour la protection et une polarisation vers la réponse Th2 plutôt que Th1 [52].

II.4.2.1. Réponse immunologique

Le mécanisme est déclenché de la même manière que dans les cas précédents mis en évidence ci-dessus. L'activation des monocytes favorise l'expression de l'IFN, ce qui active les cellules T CD4+, stimulant la sécrétion d'anticorps par l'activation des cellules B, ainsi que les cellules CD8+, favorisant la destruction des cellules infectées. CoronaVac a obtenu une séroconversion de 92,4 % chez les participants après deux semaines et de 97,4 % après 4 semaines lors de la deuxième administration. Un titre élevé d'anticorps a également été observé 6 semaines après l'immunisation [52].

II.4.2.2. Sécurité et efficacité

Dans les essais de phase I et II, les patients ont montré un faible taux d'effets indésirables et ont présenté une immunogénicité. Certaines données issues des essais de phase III avec CoronaVac, administré à des adultes âgés de 60 ans et plus, ont montré des effets indésirables chez 20 % des participants, notamment une douleur au point d'injection et des symptômes légers à modérés Certains effets indésirables graves (2 %) ont été considérés comme n'étant pas liés à la vaccination. L'immunogénicité et la sécurité chez les adultes âgés de 18 à 59 ans ont également été évaluées, avec des résultats acceptables [52].

II.4.3. Vaccins à base d'adénovirus

Dans ce cas, la charge génétique délivrée est basée sur des vecteurs adénoviraux, qui ne se répliquent pas et peuvent stimuler la réponse immunitaire sans la présence d'adjuvants. C'est le cas du vaccin d'AstraZeneca + Oxford et du vaccin de Jansen Pharmaceuticals par Johnson et Johnson, qui codent tous deux pour la protéine S. Le premier utilise un chimpanzé et le second, une souris. Le premier utilise un vecteur adénoviral de chimpanzé (ChAdOx1-S-(AZD1222)) ; le second (Ad26.COV2.S) repose sur un vecteur adénoviral recombinant d'origine humaine. Le vaccin de Janssen présente un avantage supplémentaire par rapport aux autres candidats, car il est administré en une seule dose, ce qui réduit les coûts de fabrication. Le vaccin Sputnik V ou Gam-COVID-Vac-Adeno (rAd26-S + rAd5-S), encore en phase III, est différent des trois précédents. Ce modèle russe utilise deux vecteurs adénoviraux différents (rAd26 et rAd5) au lieu d'un seul [52].

II.4.3.1. Réponse immunologique

Ce type de vecteur suscite des réponses immunitaires efficaces et émule l'infection réelle grâce aux produits transgéniques exprimés. L'utilisation de vecteurs viraux (non répliqués) permet les voies de signalisation non seulement de l'expansion des anticorps mais aussi d'une réponse T cytotoxique robuste, avec le pouvoir de détruire les cellules infectées. La conception du vecteur comprend des épitopes qui sont exprimés dans la capside et présentés par les APC au moyen du CMH de classe I et II.

L'induction de cellules T mémoires est due au fait que la plupart des adultes ont été infectés par plusieurs adénovirus et, par conséquent, il y a une réactivation des cellules mémoires effectrices anti-adénovirus [52].

II.4.3.2. Sécurité et efficacité

Après les phases I et II, le vaccin de Janssen, Ad26.COV2.S, dans des essais de phase III. A montré une efficacité de 66% en termes généraux, mais une efficacité de 85% dans la prévention de la maladie grave ou de l'hospitalisation chez les patients vulnérables 28 jours après l'administration IM. En deux mois, il n'ait pas été possible de déterminer s'il existe des effets indésirables à long terme, après l'administration, les événements les plus fréquents étaient la douleur au point d'injection, la myalgie, les maux de tête et la fatigue. Deux semaines après l'administration de Ad26.COV2.S, une réponse CD4+ Th1 a été détectée chez 83% des participants âgés de 18 à 55 ans et chez 67% des participants âgés de plus de 65 ans. Les résultats des essais de phase I et II de Sputnik V montrent un profil de sécurité optimal, et la phase III s'est conclue par une efficacité vaccinale de 91,6 %, ce qui est supérieur à celle des trois vaccins susmentionnés, et par des effets indésirables de grade 1, similaires à ceux des autres candidats. Aucun cas d'allergie n'a été signalé pour les vaccins à adénovirus. Et il n'y a pas de contre-indication à l'administration des vaccins à des patients sans antécédents de maladie allergique [52].

II.4.4. Autres plateformes vaccinales en attente d'approbation

Selon le projet de paysage des vaccins candidats COVID-19 de l'OMS, les vaccins à vecteur viral représentent 15 % des candidats en développement clinique, tandis que les candidats à ARN représentent 12 % et les virus inactivés 13 %. Étonnamment, les plates-formes de sous-unités protéiques prédominent, à 33%, et certains de leurs candidats, qui sont prêts pour un déploiement de masse, ont publié des résultats de sécurité et d'efficacité et ont atteint la phase III. Les vaccins devraient également viser à obtenir un maximum de bénéfices avec une dose minimale, comme le vaccin de Johnson et Johnson. Entre-temps, de nouveaux vaccins sont testés dans le cadre d'essais précliniques et cliniques, et une grande variété de technologies contribue au développement de nouvelles méthodes de vaccination. L'émergence de nouvelles souches de COVID-19 est également une préoccupation centrale à prendre en compte pour les vaccinations actuelles et futures. Les principales caractéristiques, les avantages et les connaissances actuelles des vaccins disponibles sont présentés dans le tableau 9 [52].

Tableau 9 : Résumé des principaux vaccins COVID-19 actuellement distribués dans le monde. IM, intramusculaire.

Nom	Développeurs	Plate-forme	Voie d'administration	Principaux mécanismes de réponse	Dosage	Avantages	Les inconvénients
BNT162b2	Pfizer/BioNTech + Fosun Pharma	1 à 10 copies d'ARNm baignant dans une solution aqueuse, transportées par des nanoparticules lipidiques	IM	Expression de la protéine virale S codée dans l'ARNm et la présentation de l'antigène ; induction de la libération d'IFN I, stimulant la réponse Th1, les anticorps et les cellules mémoire T et B	2	Haute efficacité (environ 95%) ; peu d'effets indésirables	Réactions allergiques possibles
ARNm-1273	Moderna + Institut national des maladies allergiques et infectieuses		IM		2	Titres d'anticorps plus élevés. Plus facile à transporter et à stocker	Effets indésirables plus larges, réactions allergiques possibles
AZD122 (ChAdOx1-S)	AstraZeneca + Université d'Oxford	Vecteur adénoviral	IM	Émulation d'une infection virale ; induisant l'expression de l'IFN, des anticorps et des cellules mémoire T et B, ainsi que l'activité T CD8	2	Activation rapide des réponses humorales et cellulaires, avec des taux plus élevés et une réactogénicité plus faible à une deuxième dose. Non allergène	Efficacité réduite Par rapport aux vaccins à base d'ARNm
Ad26.COV2 S	Janssen Pharmaceutical par Johnson & Johnson-		IM		1	Vaccin monodose (rentabilité), non allergène	
Spoutnik V (rAd26-S + rAd5-S)	Institut de recherche Gamaleya en épidémiologie et microbiologie		IM		2	Applique un vecteur adénoviral différent par dose, évitant une éventuelle réaction cytotoxique contre un vecteur adénoviral uniquement dans une deuxième dose	
CoronaVac	Sinovac Recherche et Développement Co.	SARS-CoV-2 inactivé	IM	Similaire aux vecteurs adénoviraux ; induction d'IFN, cellules mémoire T et B, production d'anticorps et activité T CD8	2	92,4% de séroconversion chez les participants après deux semaines et 97,4% après 4 semaines avec la deuxième administration signalée. Titre élevé d'anticorps même 6 semaines après la vaccination	Effets indésirables plus élevés au cours de la phase III chez les adultes âgés de ≥ 60 ans (20 %), principalement des douleurs au site d'injection et des symptômes COVID-19 légers à modérés)
PRÉVENIR-19 (NVX CoV-2373)	Novavax	Sous-unité protéique	IM	Réponses humorales améliorées et cellules mémoire B et T	2	Les adjuvants Matrix-M favorisent des titres d'anticorps plus élevés que la teneur en sérum des patients COVID-19 convalescents	Les vaccins sous-unitaires nécessitent des adjuvants pour améliorer l'immunogénicité.


Chapitre III
Matériels et méthodes

Chapitre III : Matériels et méthodes

➢ 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 de 3 mois (Janvier - Mai) de l'année 2019.

➢ Objectifs de l'étude

Le principal objectif de ce projet d'étude était de nous faire découvrir le monde de la recherche. Dans ce but, au cours de ces trois derniers mois, nous avons travaillé avec P. OUMOUNA, D. ZITOUNI et D. MOKHTARI sur une enquête épidémiologique sur la COVID-19 dans la wilaya de Médéa. Pour ce faire, une étude sérologique et antigénique a été réalisée pour évaluer le taux d'immunisation contre le SARS-CoV-2 dans la région de Médéa pendant une période d'un an qui va du mois de Mars 2020 jusqu'au mars 2021 et d'étudier plusieurs paramètres susceptibles d'influencer la propagation de la maladie, à savoir : les caractéristiques épidémiologiques et (i.e. les vagues et les pics épidémiques du coronavirus ,les régions les plus touchées), cliniques(i.e. la situation finale du patients) et biologiques(i.e. le taux des immunoglobulines (IgM, IgG) et les outils du diagnostic) liées aux caractéristiques des patients (i.e. le sexe, les différentes tranches d'âge et les domaines de profession les plus touchés) .

➢ Motifs de choix

Ce thème a été choisi à cause de la fréquence élevée des cas infectés et les décès par la COVID-19 dans le monde, plus précisément en Algérie dans la wilaya de Médéa**.**

➢ Régions étudiées

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 zonede 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 wilayaest estimée à 1015144 habitants (2019).

I. Matériel



Figure 31 : Maglumi 800

Le Système d'immunoanalyse par chimiluminescence (CLIA), Modèle MAGLUMI 800 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.
- Nano particules super paramagnétiques.
- Etiquette RFID pour enregistrer toutes les infos des réactifs.
- Etiquette RFID avec la courbe maitresse intégrée
- Un étalonnage en 2 points pour ajuster la courbe principale.
- Stabilité d'étalonnage : maximum 4 semaines.

- **Les caractéristiques principales :**

- Cadence : jusqu'à 180 tests / heure
- 24 heures prêt à l'emploi
- Durée du premier résultat : 17 minutes
- Détection de caillot
- La détection du niveau de réactif
- Ratio optionnel pour la dilution des échantillons
- Dilution automatique d'échantillon à haute concentration
- Température de fonctionnement de 15 – 30 ºC

II. Méthodes

II.1.Etude rétrospective

Les résultats sérologiques ont été collectés par trois laboratoires d'analyses biologiques :

II.1.1. Laboratoire d'analyses médicales privé ZITOUNI

Il est situé à Médéa à la Rue Boumenir Mouloud (route d'Alger), Médéa, Algérie. Ce laboratoire a entamé le suivi de la pandémie depuis son apparition par plusieurs types d'analyses biologiques tels que les tests antigéniques et sérologiques. Les résultats d'analyses de 7859 patients, qui nous ont été fournis, sont les résultats sérologiques obtenus par le titrage d'anticorps (IgM/IgG) spécifiques contre le virus SARS-CoV-2 avec l'automate Chimiluminescences immunoassay, qui couvrent la période entre juillet 2020 et février 2021. Les données traitées portent un codage pour chaque patient afin de respecter l'anonymat.

II.1.2. 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. Les résultats sérologiques d'anticorps contre le SARS-CoV-2 des 1868 patients obtenus ont été divisés en deux tests :

- Test des immunoglobulines totaux : pour la période juin-juillet 2020 ;
- Test des anticorps (IgM/IgG) séparés chacun avec ses résultats : pour la période Aout-décembre 2020.

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

II.1.3. Laboratoire d'analyse médicale au niveau d'établissement publique hospitalier MOHAMED BOUDIEF Médéa

Située au centre de la daïra de Médéa. Notre stage a été réalisé au sein du service de prévention sous la direction du Dr. MOKHTARI qui a mis en notre disposition les fiches des patients (« annexe 3 » et « annexe 4 » utilisées pendant la première et la deuxième vague de la pandémie, respectivement et les fiche de EPSP Poly Clinique TEH). Les résultats positifs fournis par l'hôpital ont été obtenus par test sérologique rapide et TDM. Les données requises des patients (à savoir : code, sexe, date de naissance, date d'admission, date de résultats, les symptômes, les maladies sous-jacentes, type de test positif, traitement prescrit et situation finale) ont été obtenues des dossiers médicaux des patients, des fiches de suivi de l'hôpital et de la plateforme « accex ». Ce qui manquait a été complété par un questionnaire que nous avons formulé et mis en disposition du personnel du service pour contacter les patients et le remplir. Ces étapes ont été réalisées sous la direction du Dr. MOKHTARI afin de respecter l'anonymat des patients. Les résultats sérologiques obtenus (anticorps totaux) des patients couvraient la période du mois d'avril jusqu'au juin 2020.

II.2. Période et Lieu de stage

Notre étude s'est déroulée au niveau d'EPH Mohamed Boudiaf de la wilaya de Médéa au sein du service de prévention. La durée de stage pratique état de trois mois (Mars-Mai 2021).

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 5ans.

- **Données Clinique** :

Les informations cherchées sont : les facteurs de risque, la situation finale, les aspects thérapeutiques et les complications liées au syndrome respiratoire aigüe.

- **Biologique** :
  - La période d'incubation et la contagiosité.
  - Le taux des Immunoglobulines (IgM, IgG).

II.4.Collecte des données

Les données ont été recueillies par rapport aux des fiches de renseignement qui contenaient les informations suivantes :

- **Au niveau du laboratoire ZITOUNI :**
  - Code du dossier ;
  - Date de prélèvement ;
  - L'âge ;
  - Le sexe ;
  - Type d'analyse (IgM/IgG) ;
  - Résultat (titrage des Immunoglobulines).
- **Au niveau du laboratoire CHIFA :**
  - Le code du dossier
  - La date du résultat
  - Le sexe
  - Résultats Immunoglobulines (IgM, IgG).

➢ **Au niveau de l'hôpital Mohamed BOUDIAF :**

  - Le code du dossier ;
  - L'âge ;
  - Le sexe ;
  - Wilaya ;
  - L'adresse ;
  - Etat du patient ;
  - La situation finale ;
  - La durée d'hospitalisation ;
  - La situation finale ;

- Moyen de diagnostic ;
- Résultats Immunoglobulines (IgM, IgG) ;
- Evolution de la maladie ;
- Traitement ;
- Profession.

II.5.Consultation des documents

Le recueil des données des différents paramètres étudiés a été réalisé en élaborant une fiche de renseignements préétablie (Voir annexe) qui comporte les informations remplis par les médecins. Au cours de la collecte des données, nous avons eu besoin de consulter 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.5.1. Critères d'inclusion

Nous avons travaillé sur des cas avec TDM et test rapide positifs.

II.5.2. Critères d'exclusion

Nous avons exclu les autres cas positifs obtenus par d'autre type de tests (PCR et test antigénique).

II.6.Traitement des données

Les données recueillies et rapportées sur les fiches d'exploitation ont été saisies et traitées par le logiciel Excel, permettant l'analyse statistique descriptive afin de déceler les particularités épidémiologiques, cliniques et para-cliniques des patients atteints duSARS-CoV-2.

II.7.Analyses statistiques

Les outils informatiques utilisés pour la représentation des donnés numérique et graphique étaient l'Excel et « R studio » et l'analyse 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 directeur de l'hôpital « MOHAMED BOUDIEF Médéa » concernant l'accès aux données des patients atteints du SARS-CoV-2.

II.9.Outils de collecte de données

- **Le questionnaire (annexe I) :**

Le questionnaire utilisé pour la collecte des données (annexe 01), est destiné aux patients atteints de la Covid-19, comportant des phrases simples et compréhensibles évitant les termes qui risquent de poser toute ambiguïté pour les malades. Il comprend trois parties :

- **La première partie**

Pour cette partie, nous avons travaillé en collaboration avec le personnel du service pour garder l'anonymat des patients. En effet, cette partie à nécessiter d'appeler les patients pour leur poser des questions concernant la période d'infection et le post Covid afin de compléter les informations qui manquaient dans le dossier médical de chaque patient. Cette partie était cruciale pour notre étude, car elle nous a aider à mieux comprendre l'évolution de la maladie et avoir une vision plus claire sur les séquelles de ce virus.

- **La deuxième partie**

Cette partie inclut des questions concernant : le dépistage, les symptôme sapparus pendant la période d'incubation et de la contagiosité (fièvre, toux, vomissements, dyspnée, céphalée, asthénie, douleur musculaire, anosmie et diarrhée), les maladies sous-jacentes (grossesse, cardiovasculaire, HTA, diabète, respiratoire, cancer, maladie rénale etc.),les résultats des tests sérologiques, le pourcentage TDM, le groupe sanguin des patients et si l'état de ce dernier était critique pendant l'hospitalisation, nous vérifions s'il avait besoin d'une intubation.

- **La troisième partie :**

Ça inclut des questions sur les séquelles et les complications liées au SARS-Cov-2 (douleur thoracique, diabète, problème respiratoire, hémorragie, fatigue, perde de

poids, insomnie, problème rénale). Nous avons veillé à choisir nous-mêmes les questions posées aux patients qui s'accommodent à notre étude et pour compléter les informations nécessaires.

II.10. Limite de l'étude

Durant notre étude, nous avons rencontré plusieurs difficultés et contraintes ayant parfois biaisé certaines données et qui ont influencé la qualité aspirée :

- La présence des dossiers médicaux incomplets limitant le recueil correct des données sans oublier de mentionner l'absence des résultats sérologiques pour quelques patients ;
- L'absence des renseignements cliniques pour la plupart des cas recrutés ;
- La présence permanente au niveau de l'unité était vraiment difficile durant la période du stage qui se déroulait pendant le troisième pic de la pandémie de COVID-19, où nous étions obligés de suivre toutes les mesures prophylactiques afin d'éviter toute contagiosité.

Chapitre IV

Résultats et discussion

Chapitre IV : Résultats et discussion

I. Résultats et discussion

I.1. Résultats

I.1.1. Paramètre épidémiologique

.1.1.1. Répartition des cas selon la région

La répartition par région pour les cas étudie d'après les données d'EPH Médéa.

➢ **Au niveau de laboratoire d'EPH**

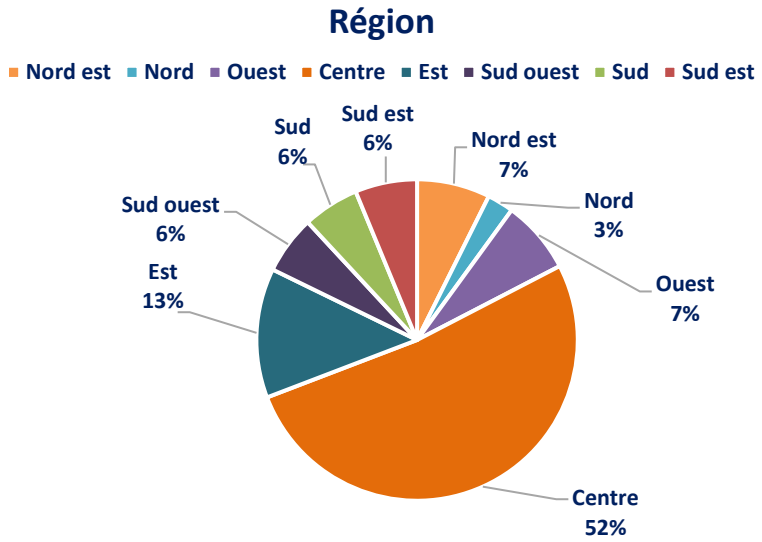


Figure 32: Répartition graphique des patients hospitalise dans l'hôpital de Médéa selon leur wilaya (Laboratoire d'EPH Médéa)

On observe que les patients les plus touchés sont du centre avec un pourcentage de 52%, le reste des régions sont presque équitable entre 7% et 13%.

.1.1.2. Répartition des cas selon le sexe

Les trois graphiques ci-dessous représente la répartition des patients selon le sexe testé par sérologie (immunoglobulines M/G anti-SARS-CoV-2) au niveau des laboratoires : ZITOUNI, CHIFA, EPH Médéa.

- **Au niveau de laboratoire privée ZITOUNI :**

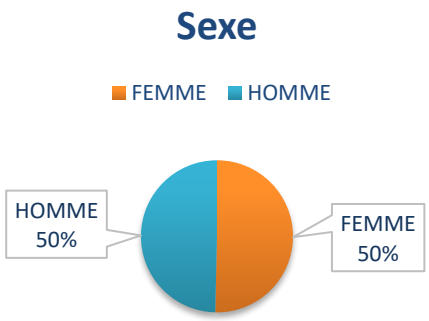


Figure 33 : Répartition des patients selon le sexe (**pourcentage**) (Laboratoire de ZITOUNI)

D'après le graphique on a observé qu'il n'y a pas de prédominance entre les deux sexes ou les pourcentages sont équitables.

- **Au niveau de laboratoire privée CHIFA**

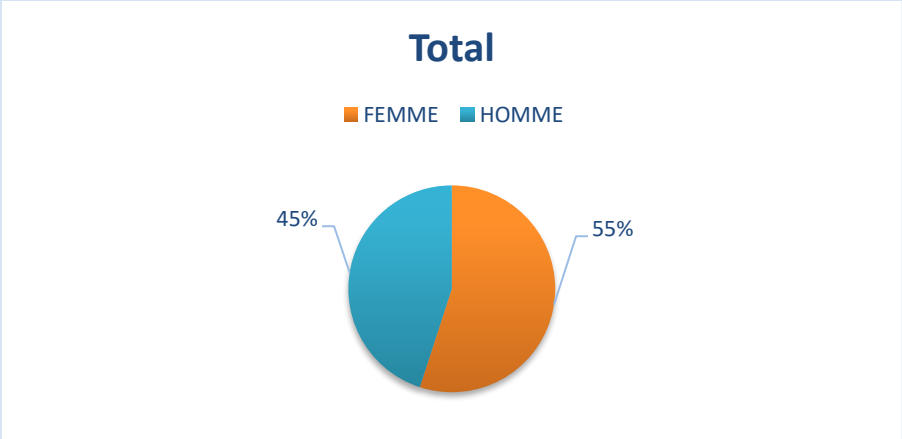


Figure 34 : Répartition des patients selon le sexe (**pourcentage**) (Laboratoire de CHIFA)

D'après le graphique on a observé qu'il y a une prédominance féminine avec un pourcentage élève par rapport aux hommes (55% et 45% respectivement). Par une différence significative de 5% prouvé par le test de comparaison de pourcentage ($p < 0.001$).

➢ **Au niveau de laboratoire de EPH**

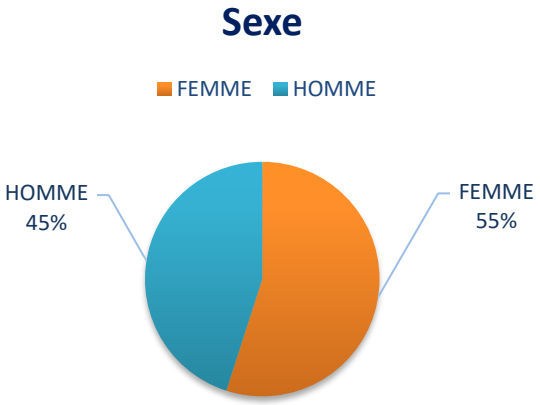


Figure 35 : Répartition des patients selon le sexe (**pourcentage**) (Laboratoire d'EPH Médéa)

D'après le graphique on a observé qu'il y a une prédominance féminine avec un pourcentage élève par rapport aux hommes (soit 55% et 45% respectivement). Par une différence significative de 5% prouvé par le test de comparaison de pourcentage (p <0.001).

.1.1.3. Répartition des cas selon le sexe et la période

Les deux graphiques ci-dessous représentent 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 des laboratoires privés : ZITOUNI (Août 2020 – Janvier 2021), CHIFA (Juin-décembre 2020).

➢ **Au niveau de laboratoire ZITOUNI**

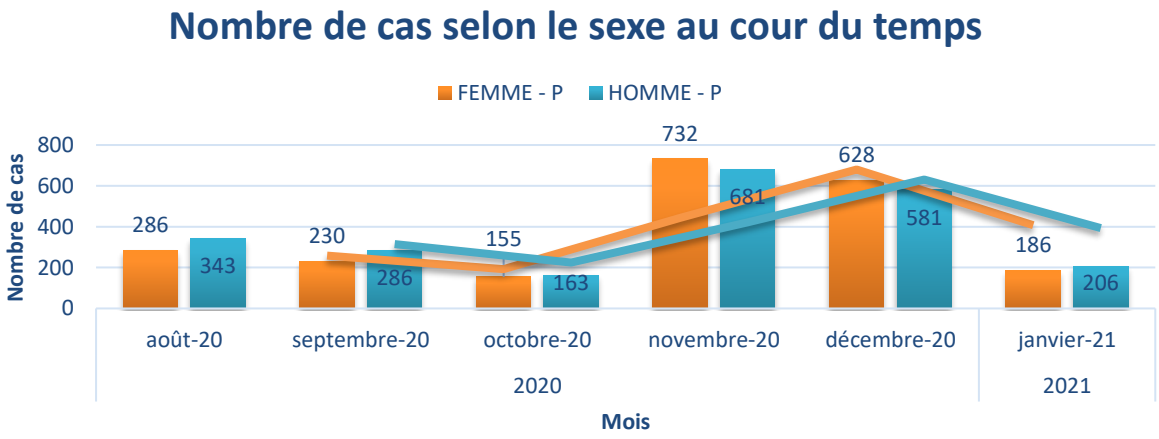


Figure 36 : Présentation graphique de la répartition des patients selon le sexe et la période (laboratoire ZITOUNI)

D'après le graphique le pic est durant les deux mois novembre et décembre 2020, ou il y a une prédominance féminine (novembre 732) cas, durant le reste de la pandémie on remarque une prédominance masculine avec un max de 343 cas.

➢ **Au niveau de laboratoire CHIFA**

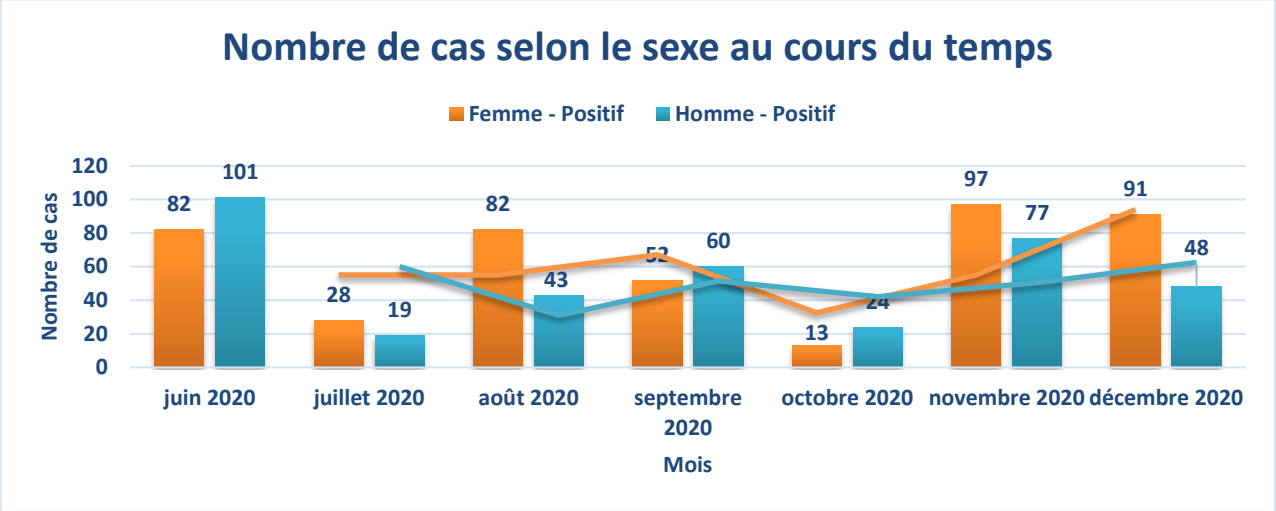


Figure 37 : Présentation graphique de la répartition des patients selon le sexe et la période (Laboratoire CHIFA)

D'après le graphique il y a deux pics le premier pic du mois de juin avec une prédominance masculine de 101 cas. Deuxième pic durant deux mois novembre et décembre 2020 avec une prédominance féminine de 97 cas au mois de novembre. Entre les deux pic le nombre de cas a reconnu un déclin pour les deux sexes.

.1.1.3. Répartition des cas selon le sexe et l'âge

Les deux graphiques ci-dessous représentent la répartition des patients selon le sexe et l'âge testés par sérologie (immunoglobulines M/G anti-SARS-CoV-2) au niveau des deux laboratoires : ZITOUNI, EPH Médéa.

➢ **Au niveau de laboratoire ZITOUNI**

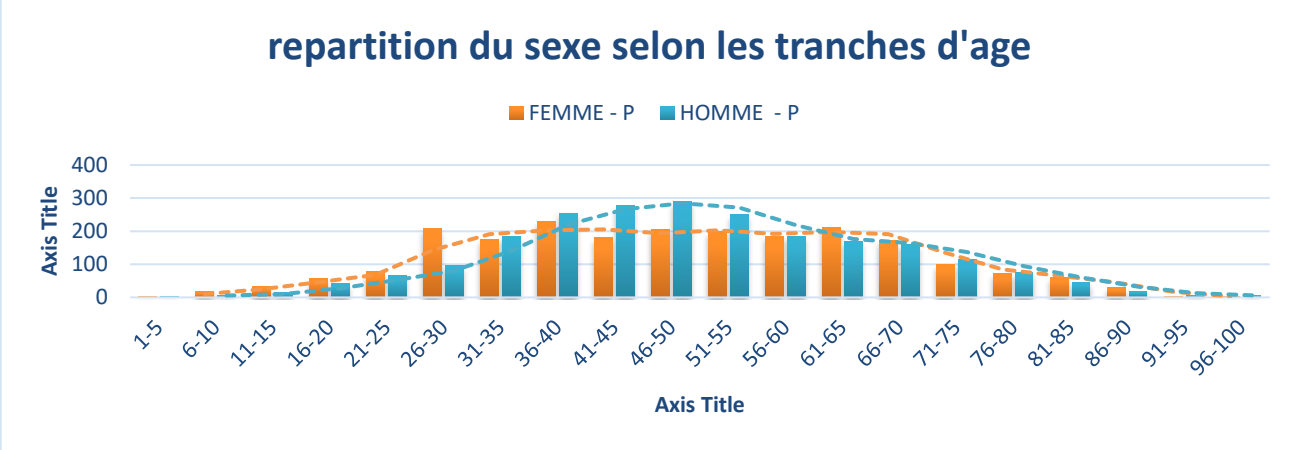


Figure 38 : Graphique qui montre la répartition de l'échantillon selon le sexe et l'âge (laboratoire ZITOUNI)

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

➢ **Au niveau de laboratoire d'EPH Médéa**

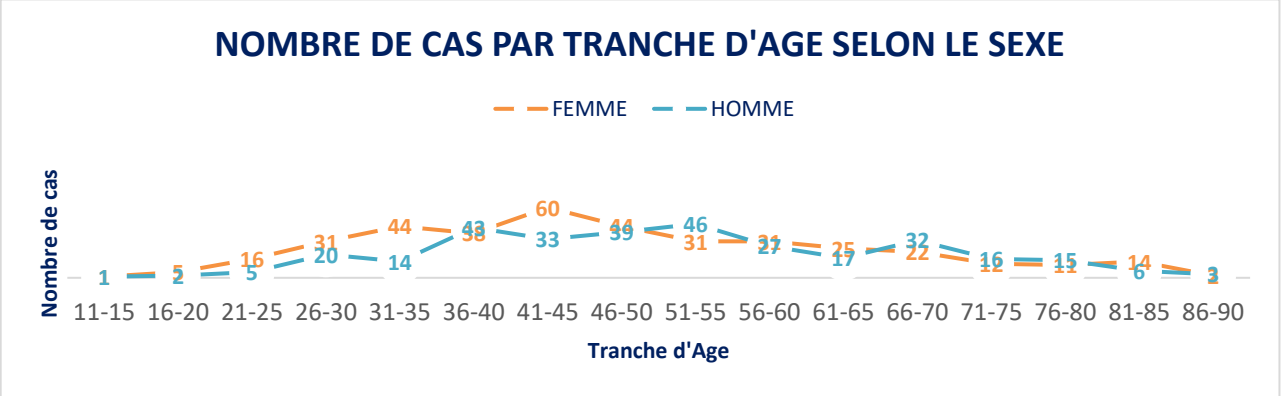


Figure 39 : Graphique qui montre la répartition de l'échantillon selon le sexe et l'âge (Laboratoire d'EPH Médéa)

On a remarqué d'après le graphique les tranches d'âge moins de 30 ans les femmes sont plus touchés par rapport aux hommes, la tranche d'âge [41-45] ans a enregistré un pic de 60 cas, les patients de plus de 55 ans étaient en déclin pour les deux sexes, d'après le test de student les résultats suivent la loi normale.

.1.1.4. Répartition des cas selon la sérologie

Les trois graphiques ci-dessous représente la répartition des patients selon le sexe et les résultats de sérologie (immunoglobulines M/G anti-SARS-CoV-2) au niveau des trois laboratoires : ZITOUNI, CHIFA, EPH Médéa.

➢ **Au niveau de laboratoire ZITOUNI**

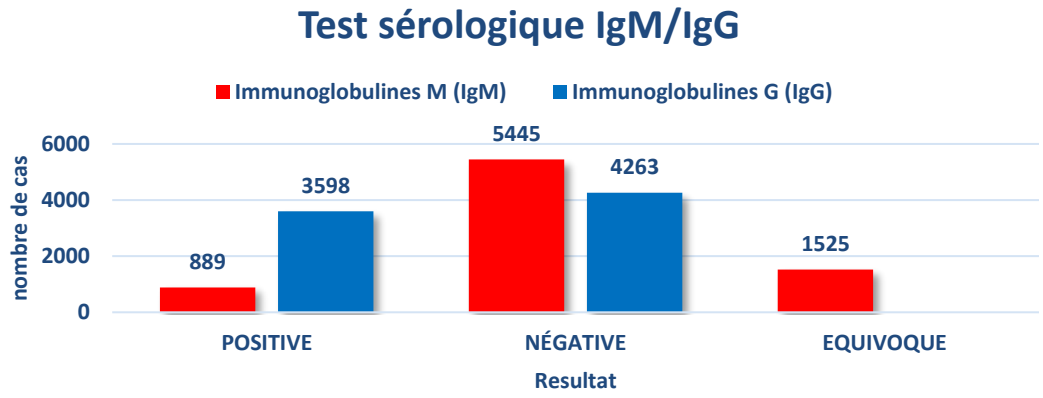


Figure 40 : Graphique qui représente la répartition des résultats sérologiques (IgM/IgG) (laboratoire ZITOUNI)

On observe d'après le graphique que les résultats IgG positive plus que les IgM avec un nombre de cas de 3598 et 889 respectivement, d'après le test de Khi 2 (P<0,05) il y a une différence significative entre les résultats.

➢ **Au niveau de laboratoire CHIFA**

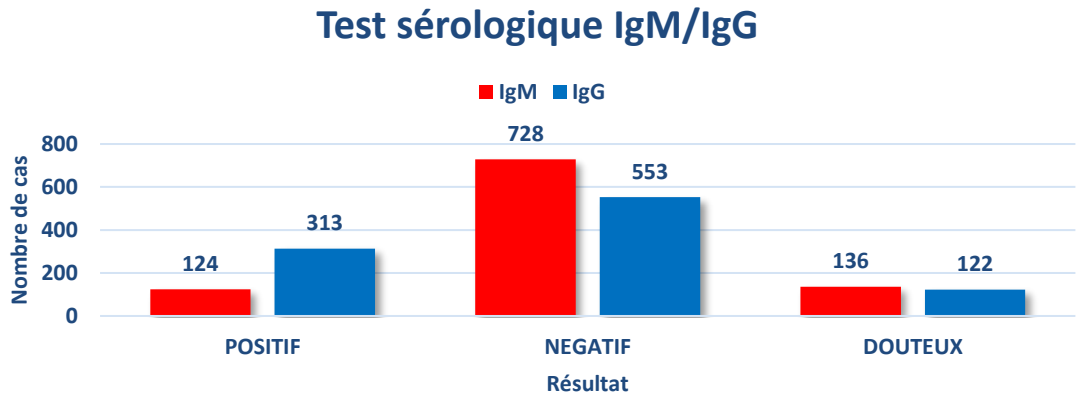


Figure 41 : Graphique qui représente la répartition des résultats sérologiques (IgM/IgG) (Laboratoire CHIFA)

On observe que les résultats de sérologie des anticorps IgG plus que les IgM anti SARS-CoV-2 avec un nombre de cas de 313 et 124 respectivement, d'après le test de Khi 2 (P<0,05) il y a une différence significative entre les résultats.

➢ **Au niveau de laboratoire d'EPH**

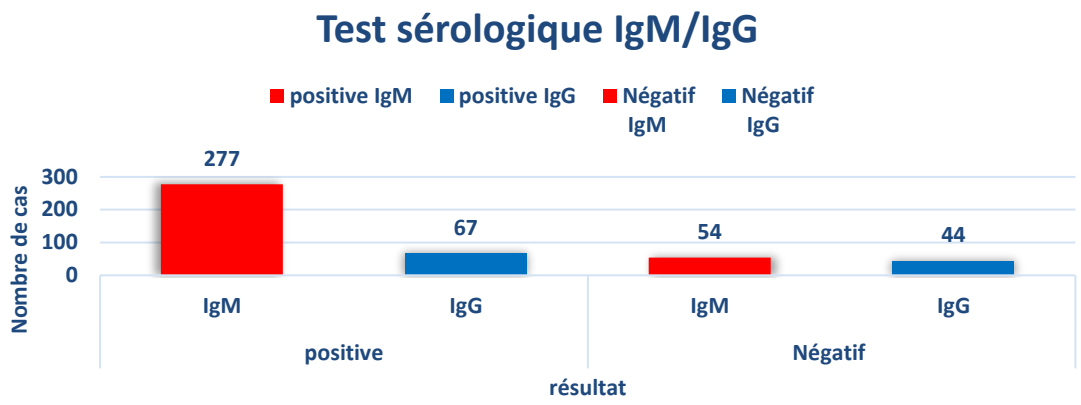


Figure 42 : Graphique qui représente la répartition des résultats sérologiques (IgM/IgG) (Laboratoire d'EPH Médéa)

On observe que les résultats de sérologie des anticorps IgM plus que les IgG anti SARS-CoV-2 avec un nombre de cas de 277 et 67 respectivement, d'après le test de Khi 2 (P<0,05) il y a une différence significative entre les résultats.

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

Les trois graphiques ci-dessous représente la répartition des patients selon le sexe et les résultats de sérologie (immunoglobulines M anti-SARS-CoV-2) au niveau des trois laboratoires : ZITOUNI, CHIFA, EPH Médéa.

➢ **Au niveau de laboratoire ZITOUNI**

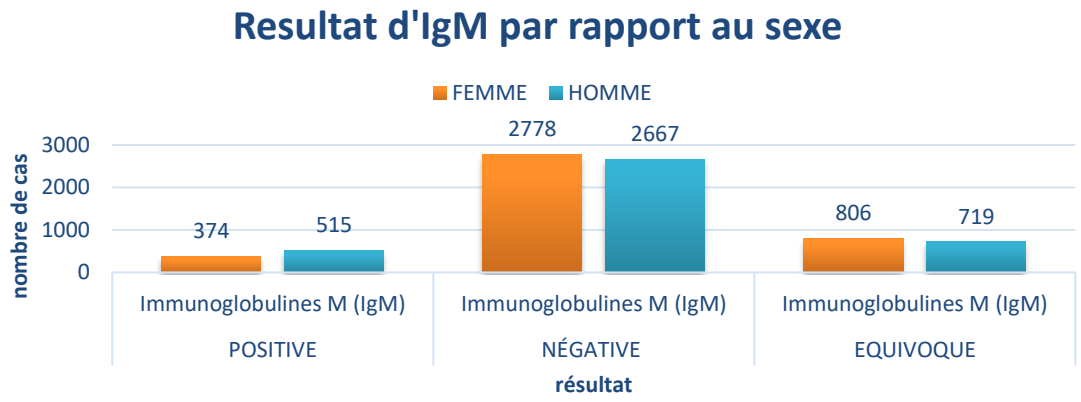


Figure 43 : Graphique qui représente les résultats de test sérologie IgM selon le sexe (Laboratoire ZITOUNI)

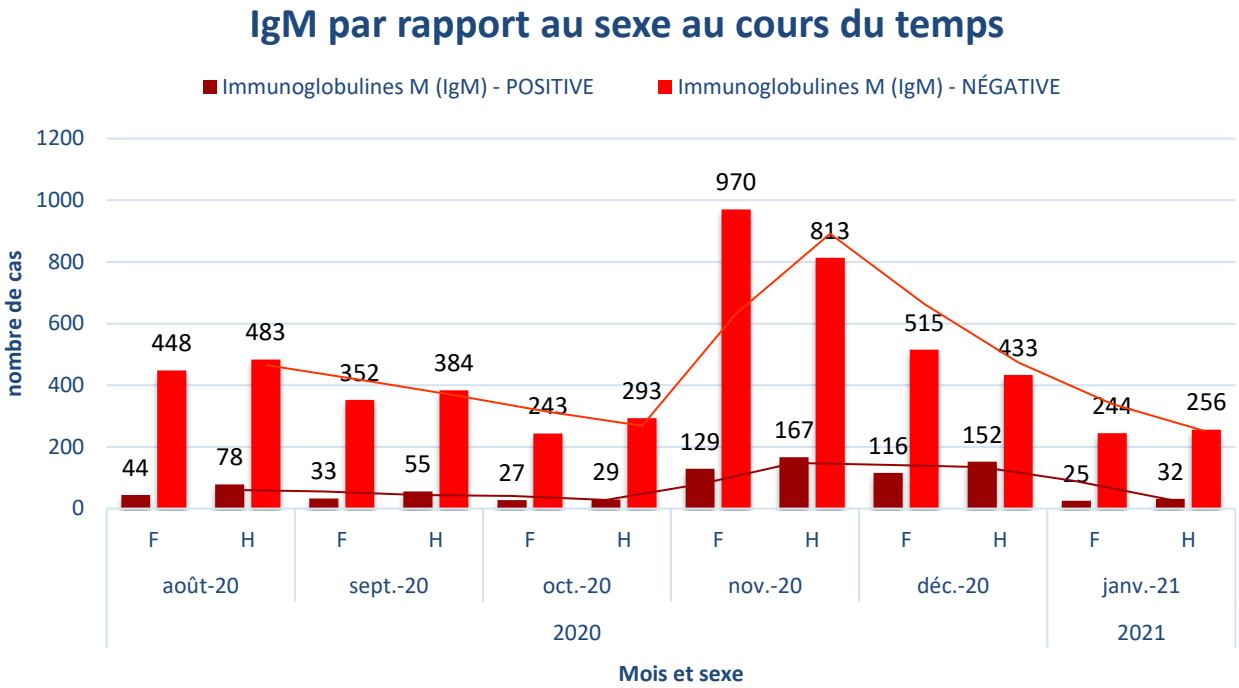


Figure 44 : Graphique qui représente les résultats de test sérologie IgM selon le sexe au cours du temps (Laboratoire ZITOUNI)

On observe que les résultats IgM positif sont d'une prédominance masculine de 515 cas par rapport aux femmes avec 374 cas, représenté par un pic de 167 cas hommes au mois de novembre 2020.

- **Au niveau de laboratoire CHIFA**

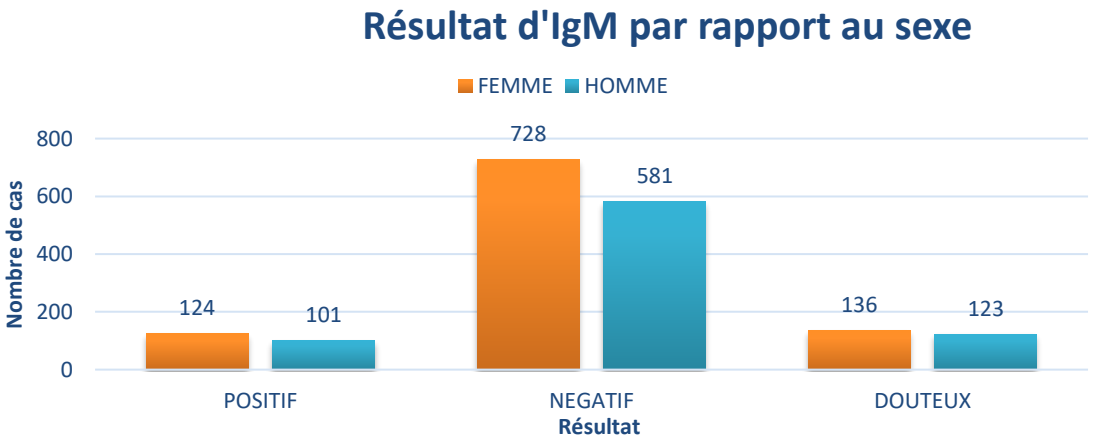


Figure 45 : Graphique qui représente les résultats de test sérologie IgM selon le sexe (Laboratoire CHIFA)

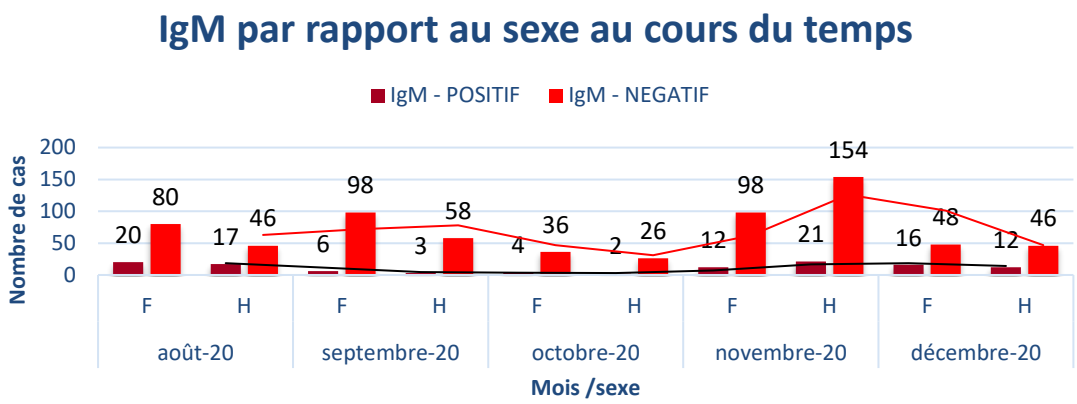


Figure 46 : Présentation graphique des résultats des tests sérologique IgM selon le sexe au cours du temps (laboratoire CHIFA)

On observe que les résultats IgM positif sont d'une prédominance féminine de 124 cas par rapport aux hommes avec 101 cas, représenté par un pic de 21 cas hommes au mois de novembre 2020.

- **Au niveau de laboratoire EPH**

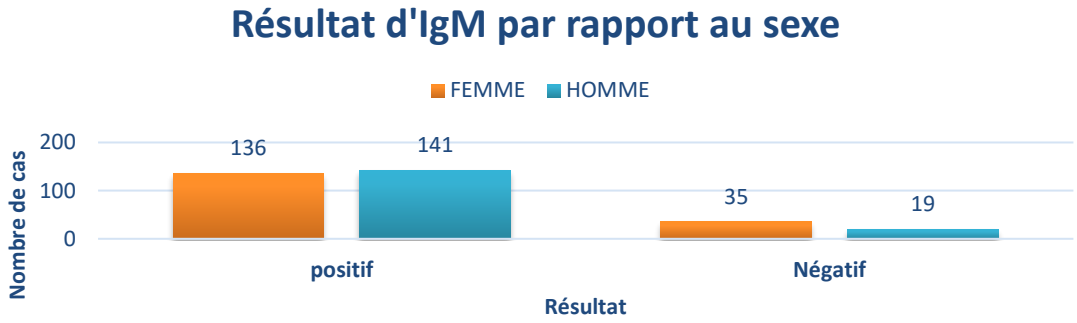


Figure 47 : Graphique qui représente les résultats de test sérologie IgM selon le sexe (Laboratoire d'EPH Médéa)

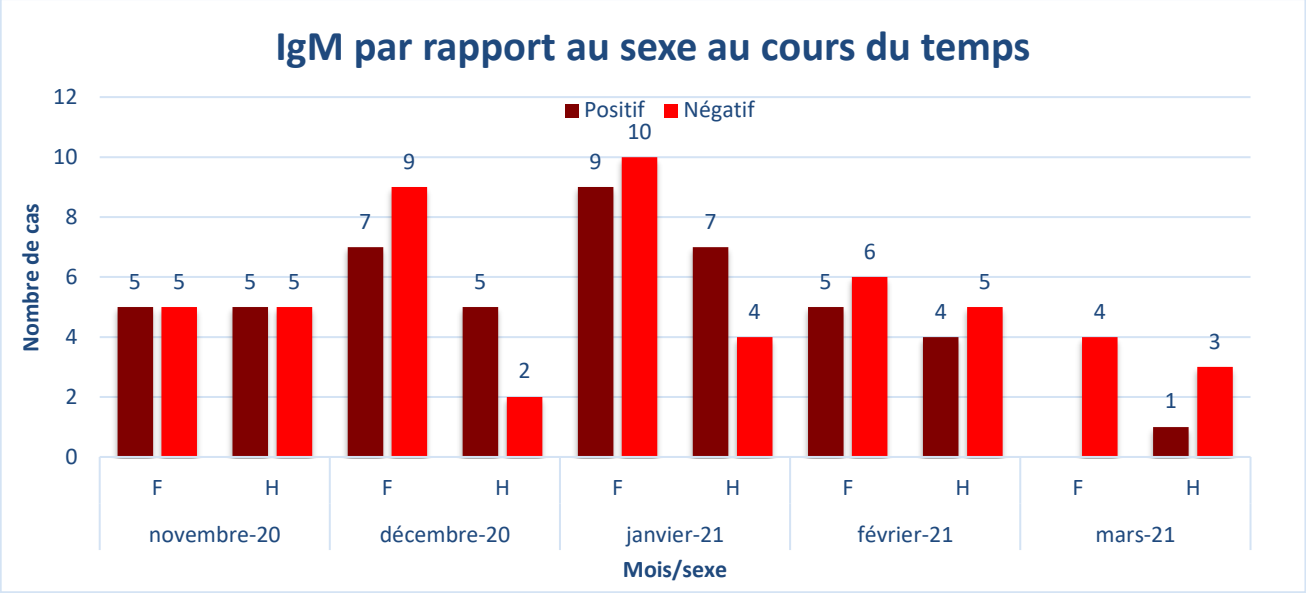


Figure 48 : Graphique qui représente les résultats de test sérologie IgM selon le sexe au cours du temps (Laboratoire d'EPH Médéa)

On observe que les résultats IgM positif sont d'une prédominance masculine de 141 cas par rapport aux femmes avec 136 cas, représenté par un pic de 167 cas femmes au mois de janvier 2021.

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

Les trois graphiques ci-dessous représente la répartition des patients selon le sexe et les résultats de sérologie (immunoglobulines G anti-SARS-CoV-2) au niveau des trois laboratoires : ZITOUNI, CHIFA, EPH Médéa.

- **Au niveau de laboratoire ZITOUNI**

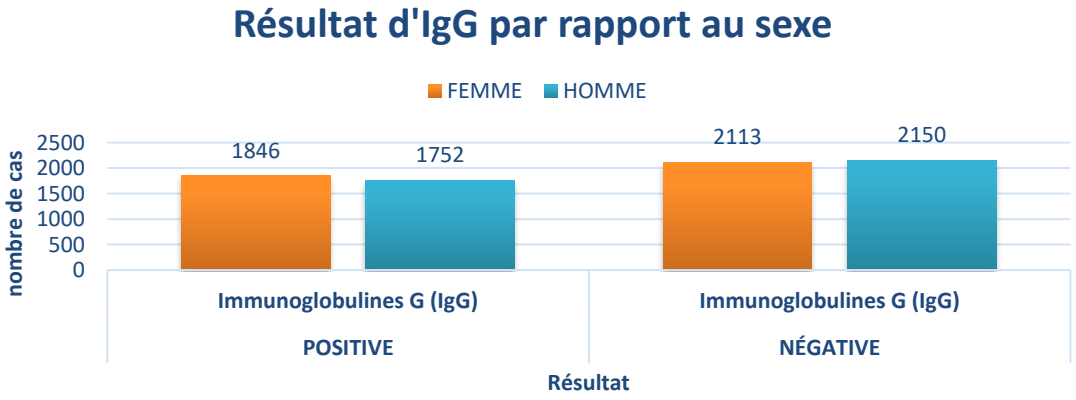


Figure 49 : Graphique qui représente les résultats de test sérologie IgG selon le sexe (laboratoire ZITOUNI)

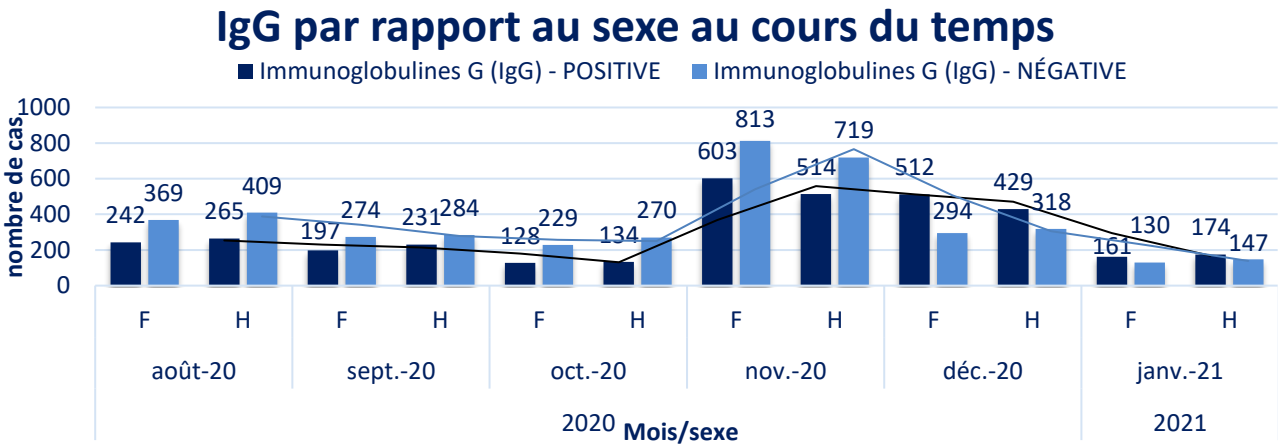


Figure 50 : Graphique qui représente les résultats de test sérologie IgG selon le sexe au cours du temps (Laboratoire ZITOUNI)

On observe qu'il y a une prédominance féminine avec 1846 cas pour les résultats IgG positif par rapport aux hommes avec 1752 cas, selon le pic de novembre le nombre de femmes IgG positif était 603 cas.

- **Au niveau de laboratoire CHIFA**

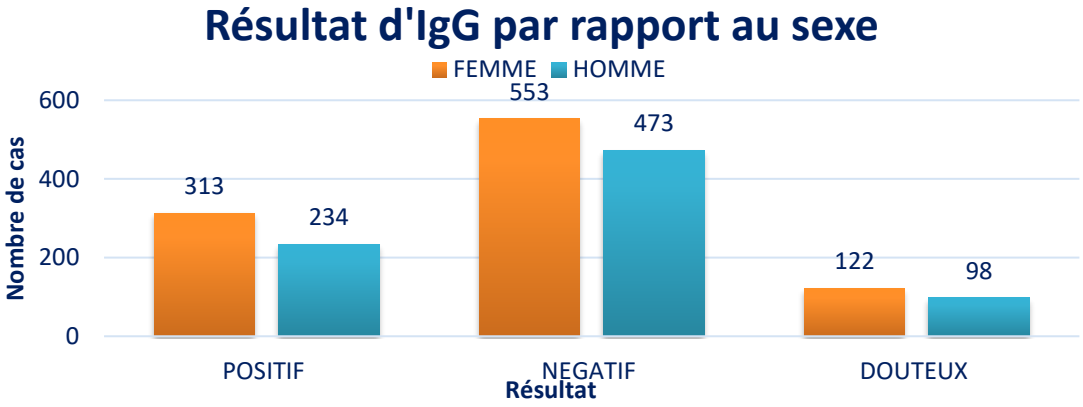


Figure 51 : présentation graphique des résultats des tests sérologie IgG selon le sexe (laboratoire CHIFA)

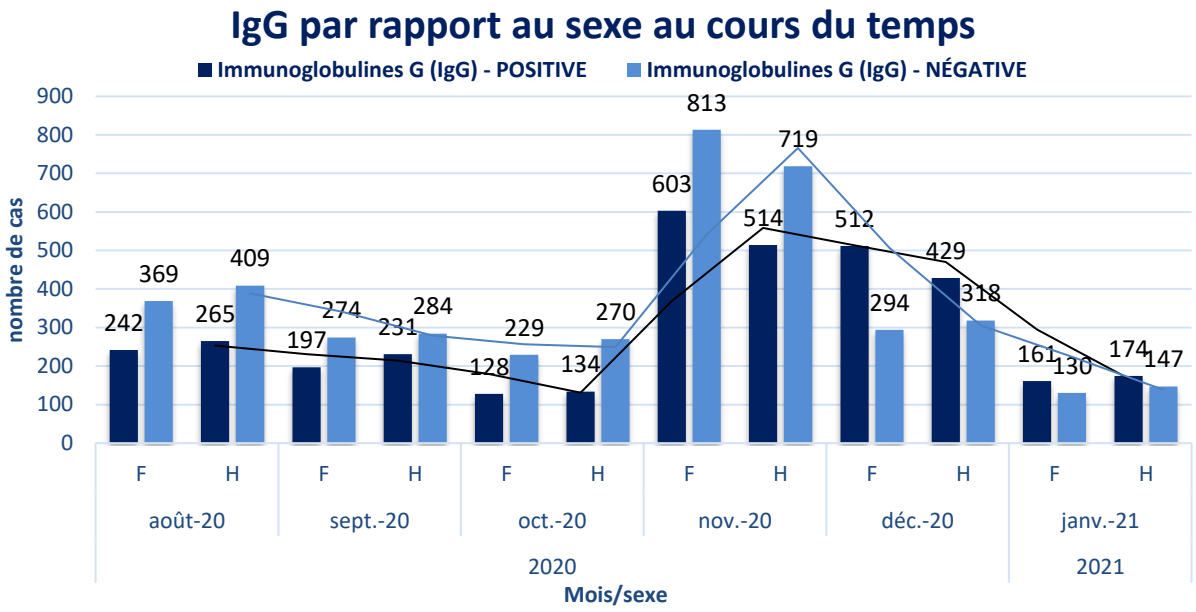


Figure 52 : présentation graphique des résultats des tests sérologique IgG selon le sexe au cours du temps (laboratoire CHIFA)

On observe qu'il il y a une prédominance féminine avec 313 cas pour les résultats IgG positif par rapport aux hommes avec 234 cas, selon le pic de novembre le nombre de femmes IgG positif était 603 cas.

- **Au niveau de laboratoire d'EPH**

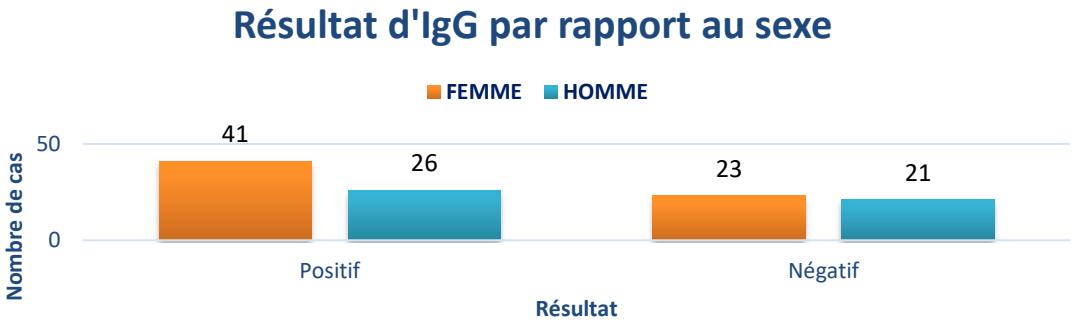


Figure 53 : présentation graphique des résultats des tests sérologies IgG (Laboratoire d'EPH Médéa)

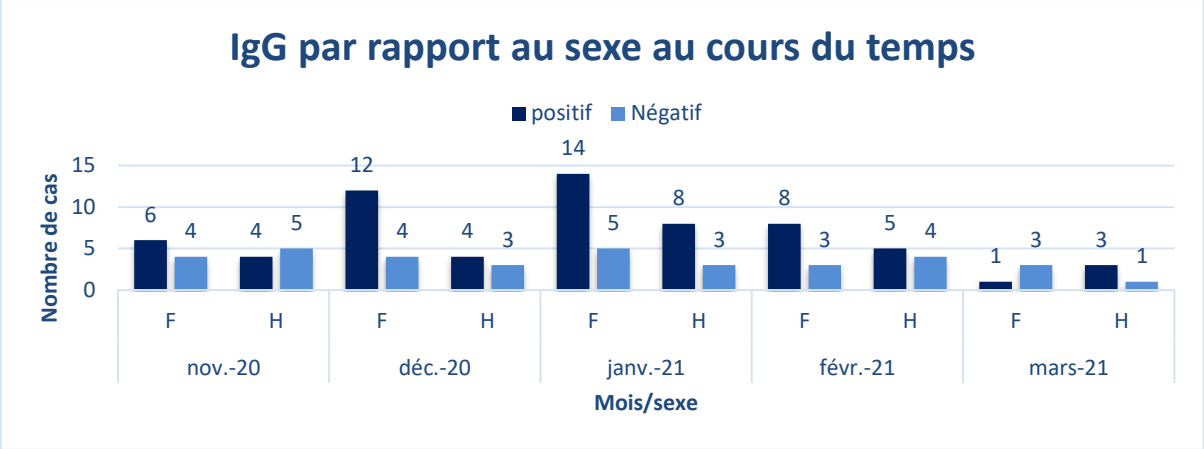


Figure 54 : présentation graphique des résultats des tests sérologique IgG selon le sexe au cours du temps (Laboratoire d'EPH Médéa)

On observe qu'il il y a une prédominance féminine avec 41 cas pour les résultats IgG positif par rapport aux hommes avec 26 cas, selon le pic de janvier 2021 le nombre de femmes IgG positif était 14 cas.

.1.1.7. Répartition des cas selon le sexe

Les trois graphiques ci-dessous représente l'évolution de la pandémie en Algérie plus précisément dans la wilaya de Médéa a reconnu deux pics durant la 1ère vague du des cas testé par sérologie (immunoglobulines G anti-SARS-CoV-2) au niveau des trois laboratoires : ZITOUNI, CHIFA, EPH Médéa.

- **Au niveau de laboratoire ZITOUNI**

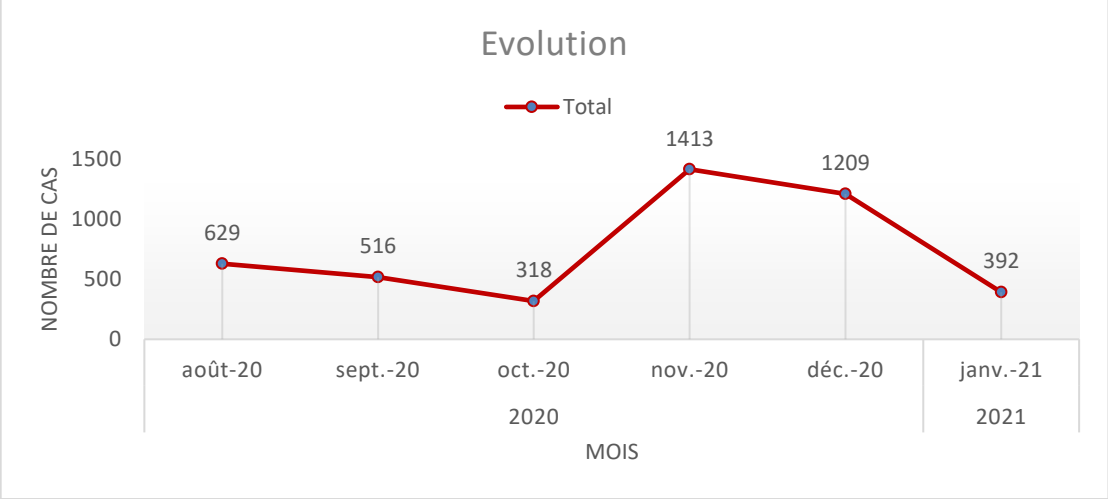


Figure 55 : Présentation graphique de la répartition des patients selon la période (laboratoire ZITOUNI)

Le graphique présente un pic au mois de novembre et décembre 2020 avec 1413 et 1209 cas respectivement.

- **Au niveau de laboratoire CHIFA**

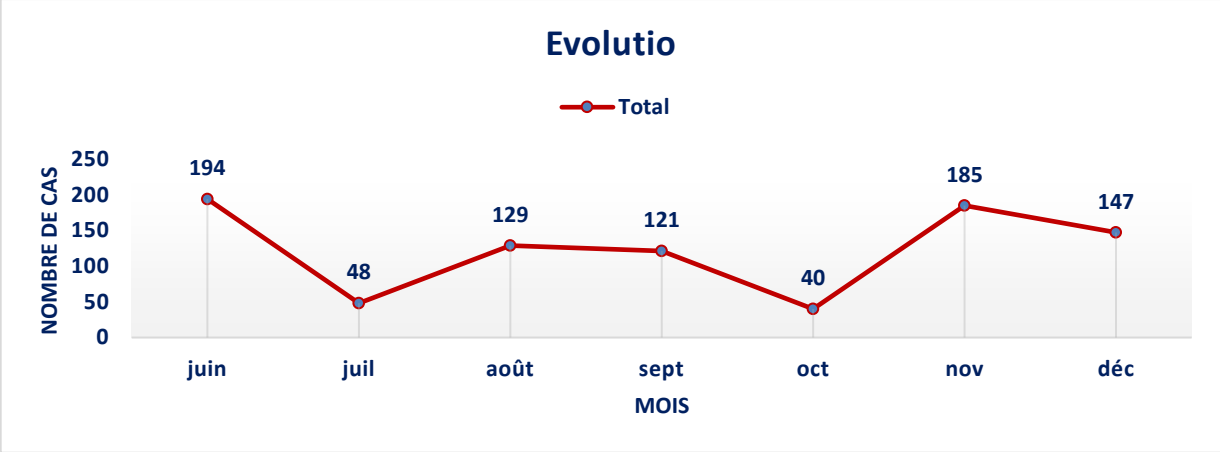


Figure 56 : Présentation graphique de la répartition des patients selon la période (Laboratoire CHIFA)

Le graphique présente un pic au mois de juin et novembre 2020 avec 194 et 185 cas respectivement.

- **Au niveau de laboratoire d'EPH**

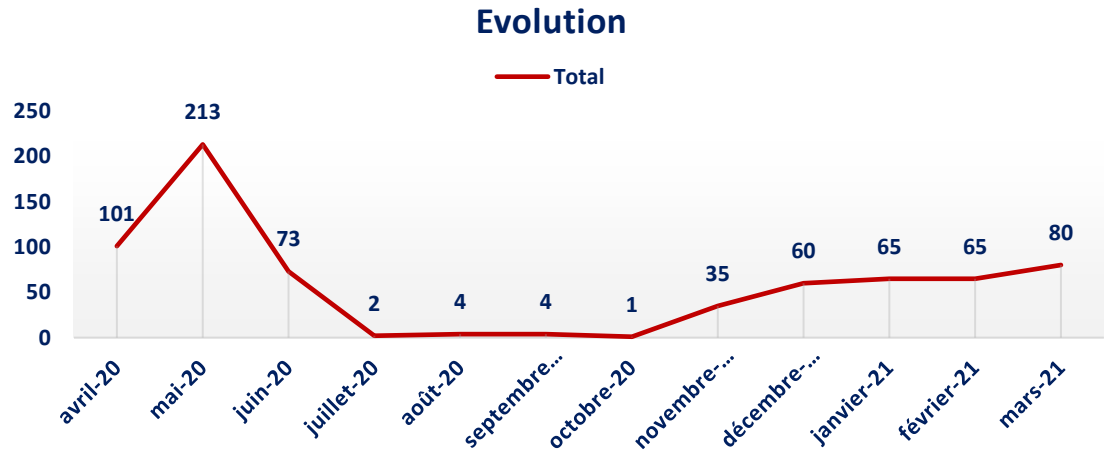


Figure 57 : Présentation graphique de la répartition des patients selon la période (Laboratoire d'EPH Médéa).

Le graphique présente un pic au mois de mai 2020 avec 213 cas.

Discussion

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 trois laboratoires : ZITOUNI, CHIFA, EPH Médéa, d'après les statistiques qu'on a effectuées sur les donnes collecte nos échantillons des trois laboratoires sont composés de :

- 7917 Femmes, 7803 Hommes (laboratoire privé ZITOUNI).
- 991 Femmes, 811 Hommes (laboratoire privé CHIFA).
- 388 Femmes, 318 Hommes (laboratoire d'EPH).

- **Distribution selon la région**

D'après les données d'EPH Médéa le patient hospitalisé était de plusieurs région pour les patients du centre présenté la moitié des patients avec un pourcentage élevé de 51% cette région regroupe plusieurs quartiers : Tahtouth, bouziane, rue d'alger, beziwesh, merdjchkir, theniet elhdjar, 24 février, msellah, l'hôpital.

- **Répartition des cas selon le sexe**

Dans notre étude, les résultats indiquent une égalité entre les femmes et les hommes testés au niveau de laboratoires ZITOUNI ou il n'y a pas une relation entre le sexe et la contamination par le COVID-19, une analyse chinoise qui a montré que les patients masculins et féminins présentaient la même susceptibilité à l'infection par le COVID-19 [53], d'autre étude avaient également retrouvé et aussi par CDC ou y avait 190 patients qui ont développé COVID-19 après avoir été en contact parmi ces patients 52,1% étaient des femmes et 47,9% hommes [54], ainsi que dans une autre étude aux États-Unis depuis 22 janvier 2020 jusqu'au 30 mai 2020 qui a révélé que l'incidence des cas était similaire entre les femmes et les hommes avec un pourcentage de 48,9% qui étaient des hommes et 51,1% étaient des femmes [55].

Pour les laboratoires CHIFA et EPH Médéa d'après les statistiques faites la différence de contamination par le virus du SARS-CoV-2 entre les deux sexes est de 5%, une prédominance féminine présenté par un pourcentage de 55%, cela peut être de la faite que les résultats de l'hôpital sont beaucoup plus pour les travailleurs de sante qui était plus susceptible d'être infecte.

Environ 70 % du personnel de santé et des services sociaux dans le monde sont des femmes ou le rôle des femmes en tant que dispensatrices de soins, tant au sein du système de santé qu'à domicile, peut les exposer à un risque accru d'infection [56]. Cela peut expliquer la prédominance féminine trouve d'après nos résultats.

D'autre études ont montré d'autre résultats qui ne sont pas 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 [57].

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

Le 11 mars 2020 l'OMS estime que la COVID-19 peut être qualifiée de pandémie qui a reconnu 3 vagues, durant la première vague en Algérie et plus précisément la wilaya de Médéa a reconnu 2 pics durant la 1ère vague qui s'étale de février jusqu'au décembre 2020, cela est due aux évènements passe dans le pays.

Le premier pic était durant les deux mois de Mai et juin selon les résultats statistiques de l'hôpital Mohamed Boudiaf et le laboratoire privé CHIFA le pic de la 1er vague au mois de mai et juin est la conséquence des rassemblement du mois de ramadan et de l'aide ou le mois de ramadan avait lieu (25 avril-24 mai 2020) et comme on est un pays musulman le mois de ramadan est sacre il est marqué par les rassemblements sociaux et religieux 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 comme l'Egypte et l'Arabie-saoudite selon les graphiques

Le deuxième pic était à la fin du 1er vague de la pandémie en Algérie durant les deux derniers mois novembre et décembre 2020 qu'on a observé d'après les deux laboratoires privés au niveau de la wilaya de Médéa, Ce pic s'est représenté après la rentre scolaire qui a avait lieu le 21 octobre pour le cycle primaire et le 4 novembre pour le cycle moyen et secondaire.

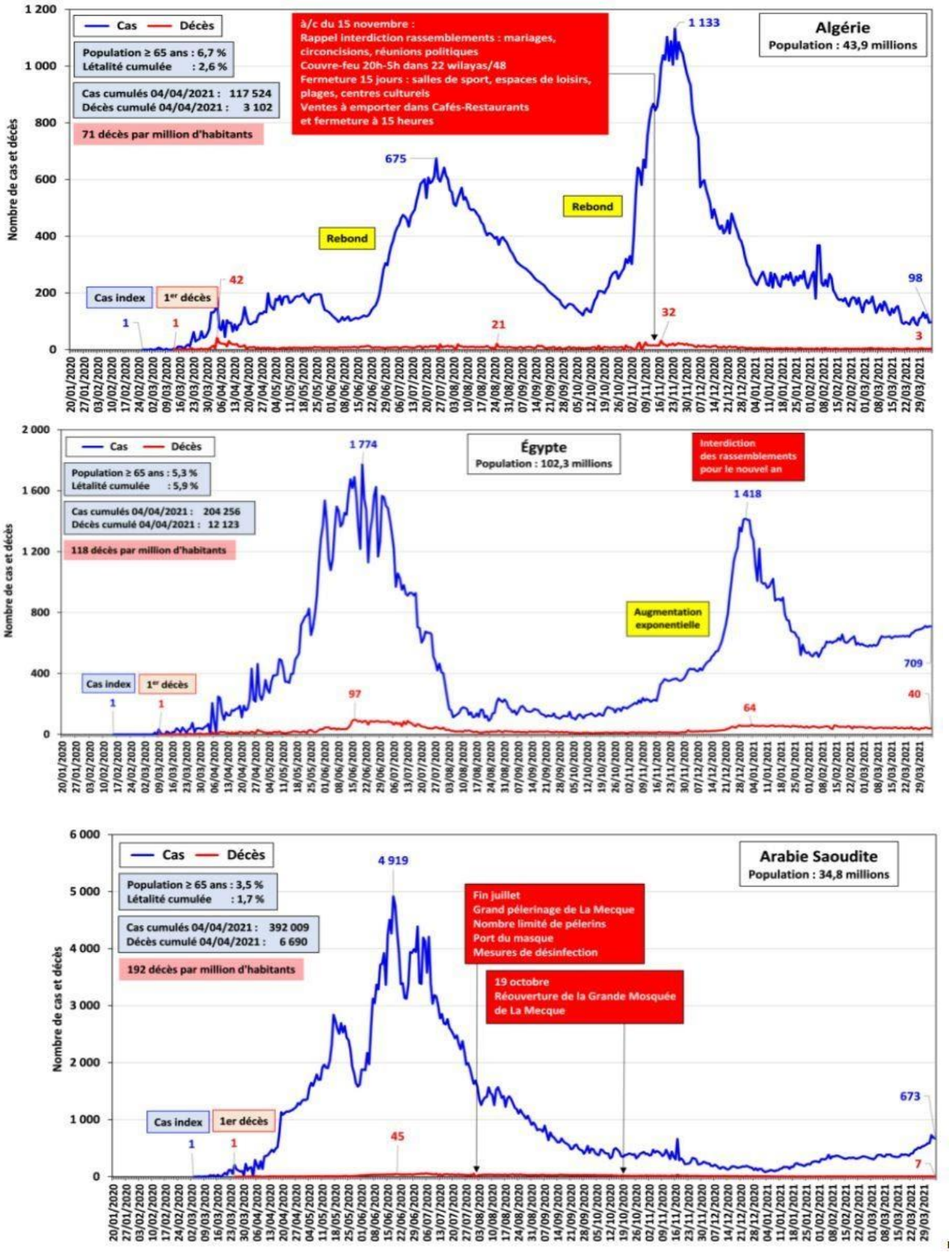


Figure 58 : L'évolution de la pandémie de COVID-19 dans des pays musulmans : Algérie, Egypte, Arabie saoudite [58].

- **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 70 ans pour les jeunes âge les femmes était les plus touchées, pour les cas adultes sont beaucoup plus des hommes que des femmes 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 [59].

Une autre étude qui a comparé la séroprévalence des professionnels de santé et la séroprévalence en population générale a pu supposer que les différences de distribution selon l'âge (mais pas selon le sexe) pourraient être en partie responsables des différences de séroprévalence [60].

- **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 EPH Médéa qui présente plus de cas IgM que IgG positif s'explique par :

- Les prélèvements systématiques ce font juste avec l'admission des patients infectés récemment à l'hôpital ou le système immunitaire a développé rapidement l'immunité humoral et puisque les IgG apparaissent peu après celle des IgM et persistent plus longtemps qui a donné des immunoglobulines M positif plus que immunoglobulines G.

Pour les laboratoires privée ZITOUNI et CHIFA qui nous ont indiqué que les résultats des immunoglobulines G était plus que les immunoglobulines M positif, cela reflète que :

- 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 première 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 corroborent 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 [61].

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 septième et huitième semaine après l'apparition des symptômes [61].

- **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 ou c'était le premier pic pendant et après le mois de ramadan et le deuxième qui présente le niveau élevé de contamination des patients par le SARS-CoV-2 après la rentre scolaire.

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. L'infection par le SRAS-CoV-2 se présente probablement sous différents phénotypes reflétés par une immun pathogénie différentielle.

De nombreux tests sérologiques qui ont reçu l'autorisation d'utilisation d'urgence de la FDA peuvent être utilisés pour détecter des infections antérieures par le COVID-19 en détectant la réponse immunitaire acquise au SRAS-CoV-2.

En cas de déploiement à grande échelle dans la communauté, toute baisse de la performance diagnostique est susceptible d'avoir de graves conséquences, soit en rassurant faussement les cas infectés, soit en diagnostiquant par excès des personnes séronégatives. Il existe également peu de preuves quant aux conséquences psychologiques et comportementales de la connaissance du statut immunitaire, qu'il soit ou non correctement diagnostiqué. Des tests cliniques suffisants sont donc essentiels pour déterminer l'aptitude au dépistage.

Un résultat important de l'étude actuelle est que des résultats beaucoup plus fiables peuvent être obtenus avec des échantillons de sang prélevés après le $10^{ème}$ jour pour la détection des anticorps IgM et IgA, et après le 20ème jour pour la détection des IgG.

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. Malgré les progrès importants réalisés par les scientifiques sur la base de diverses études et essais cliniques, il n'existe actuellement aucun traitement définitif. Toutefois, la perspective d'un vaccin préventif ou thérapeutique semble réaliste grâce à une coopération mondiale plus intense. Il est donc judicieux de poursuivre les méthodes préventives et les gestes barrières pour éviter la contagiosité et la propagation du virus. L'Algérie comme le reste du monde a été fortement impactée par le covid-19, mais les stratégies de prévention prises très tôt par les autorités gouvernementales ont permis une diminution significative des cas de contamination.

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.

Bibliographies

[1] A. Dutta, A. Roy, L. Roy, S. Chattopadhyay, and S. Chatterjee, “Immune response and possible therapeutics in COVID-19,” *RSC Adv.*, vol. 11, no. 2, pp. 960–977, 2020, doi: 10.1039/d0ra08901j.

[2] O. Kooshkaki *et al.*, “Coronavirus Disease 2019: A Brief Review of the Clinical Manifestations and Pathogenesis to the Novel Management Approaches and Treatments,” *Front. Oncol.*, vol. 10, no. October, pp. 1–17, 2020, doi: 10.3389/fonc.2020.572329.

[3] Y. C. Liu, R. L. Kuo, and S. R. Shih, “COVID-19: The first documented coronavirus pandemic in history,” *Biomed. J.*, vol. 43, no. 4, pp. 328–333, 2020, doi: 10.1016/j.bj.2020.04.007.

[4] “About COVID-19 Epidemiology | CDC.” https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/science/about-epidemiology/index.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fcases-updates%2Fabout-epidemiology%2Findex.html (accessed Jul. 01, 2020).

[5] I. Salahshoori *et al.*, “Overview of COVID-19 Disease: Virology, Epidemiology, Prevention Diagnosis, Treatment, and Vaccines,” *Biologics*, vol. 1, no. 1, pp. 2–40, 2021, doi: 10.3390/biologics1010002.

[6] “Dates clés Chiffres clés Actualités Covid-19 Répartition spatiale des cas confirmés et probables-Pandémie de Covid-19, Algériei Situation épidémiologique du 28 mai 2021,” *Inst. Natl. Santé Publique*, vol. 1, no. Bulletin N°215, pp. 1–15, 2021.

[7] “Dates clés Chiffres clés Actualités Covid-19 Répartition spatiale des cas confirmés et hospitalisation-Pandémie de Covid-19, Algériei Situation épidémiologique du 07 juin 2021,” *Inst. Natl. Santé Publique*, no. Bulletin N° 218, pp. 1–15, 2021.

[8] “Statistiques et évolution de l’épidémie de CoronaVirus / Covid19 dans le monde et par pays,” *The Johns Hopkins University*. https://coronavirus.politologue.com/#tableau (accessed Sep. 02, 2021).

[9] “Dates clés Chiffres clés Actualités Covid-19 Répartition spatiale des cas confirmés et probables-Pandémie de Covid-19, Algériei Situation épidémiologique du 05 juillet 2021-,” *Inst. Natl. Santé Publique*, vol. 1, no. Bulletin N°255, pp. 1–24, 2021.

[10] “Dates clés Chiffres clés Actualités Covid-19-Pandémie de Covid-19, Algériei Situation épidémiologique du 11 janvier 2021,” *Inst. Natl. Santé Publique*, no. Bulletin N° 170, pp. 1–17, 2021.

[11] “Dates clés Chiffres clés Actualités Covid-19-Pandémie de Covid-19, Algériei Situation épidémiologique du 12 avril 2021,” *Inst. Natl. Santé Publique*, no. Bulletin N° 203, pp. 1–16, 2021.

[12] P. Tsoutsanis, “Extended bounds limiter for high-order finite-volume schemes on unstructured meshes,” *J. Comput. Phys.*, vol. 362, pp. 69–94, 2018, doi: 10.1016/j.jcp.2018.02.009.

[13] B. Ganesh *et al.*, “Epidemiology and pathobiology of SARS-CoV-2 (COVID-19) in comparison with SARS, MERS: An updated overview of current knowledge and future perspectives,” *Clin. Epidemiol. Glob. Heal.*, vol. 10, no. January, p. 100694, 2021, doi: 10.1016/j.cegh.2020.100694.

[14] B. Alhalaili, I. N. Popescu, O. Kamoun, and F. Alzubi, “Coronavirus 2019-nCoV and

Other," *Sensors*, vol. 20, pp. 1–45, 2020.
[15] 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.
[16] 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.
[17] S. Sharma *et al.*, "SARS-CoV-2: Insights from the Immunopathogenesis and Current Clinical Diagnosis and Therapeutic Strategies," *J. Immunol. Sci.*, vol. 5, no. 2, pp. 1–11, 2021, doi: 10.29245/2578-3009/2021/2.1207.
[18] 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.
[19] 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/s41586-021-03777-9.
[20] T. Fisayo and S. Tsukagoshi, "Three waves of the COVID-19 pandemic," *Postgrad. Med. J.*, vol. 97, no. 1147, p. 332, 2021, doi: 10.1136/postgradmedj-2020-138564.
[21] N. Zaki and E. A. Mohamed, "The estimations of the COVID-19 incubation period: A scoping reviews of the literature," *J. Infect. Public Health*, vol. 14, no. 5, pp. 638–646, 2021, doi: 10.1016/j.jiph.2021.01.019.
[22] M. Delikhoon, M. I. Guzman, R. Nabizadeh, and A. N. Baghani, "Modes of transmission of severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2 (Sars-cov-2) and factors influencing on the airborne transmission: A review," *Int. J. Environ. Res. Public Health*, vol. 18, no. 2, pp. 1–18, 2021, doi: 10.3390/ijerph18020395.
[23] A. G. Harrison, T. Lin, and P. Wang, "Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis," *Trends Immunol.*, vol. 41, no. 12, pp. 1100–1115, 2020, doi: 10.1016/j.it.2020.10.004.
[24] M. S. John C. Smulian Sonja A. Rasmussen MD, "Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-," *Ann Oncol*, no. January, pp. 19–21, 2020.
[25] A. Nalbandian *et al.*, "Post-acute COVID-19 syndrome," *Nat. Med.*, vol. 27, no. 4, pp. 601–615, 2021, doi: 10.1038/s41591-021-01283-z.
[26] Q. Richier, "Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ' s public news and information ," no. January, 2020.
[27] G. Deiana *et al.*, "Characteristics of SARS-CoV-2 positive cases beyond health-care professionals or social and health-care facilities," *BMC Public Health*, vol. 21, no. 1, pp. 1–7, 2021, doi: 10.1186/s12889-020-10093-w.
[28] B. Hu, H. Guo, P. Zhou, and Z. L. Shi, "Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19," *Nat. Rev. Microbiol.*, vol. 19, no. 3, pp. 141–154, 2021, doi: 10.1038/s41579-020-00459-7.
[29] T. R. Mercer and M. Salit, "Testing at scale during the COVID-19 pandemic," *Nat. Rev. Genet.*, vol. 22, no. 7, pp. 415–426, 2021, doi: 10.1038/s41576-021-00360-w.

[30] L. Falzone, G. Gattuso, A. Tsatsakis, D. A. Spandidos, and M. Libra, “Current and innovative methods for the diagnosis of COVID-19 infection (Review),” *Int. J. Mol. Med.*, vol. 47, no. 6, pp. 1–23, 2021, doi: 10.3892/ijmm.2021.4933.
[31] S. Hantz, “Diagnostic biologique de l’infection à Sars-CoV-2 : stratégies et interprétation des résultats,” *Rev. Francoph. des Lab.*, vol. 2020, no. 526, pp. 48–56, 2020, doi: 10.1016/s1773-035x(20)30313-0.
[32] M. Prestidge and Z. Amoore, “Purpose and Options for Testing for SARS-Cov2 (the COVID-19 Virus) : Considerations for World Bank Task Teams Managing COVID-19 Fast Track Facility Operations,” *Data Sci. Tech Innov. Community Pract.*, vol. 2, pp. 1–24, 2020.
[33] M. J. Oishee *et al.*, “Covid-19 pandemic: Review of contemporary and forthcoming detection tools,” *Infect. Drug Resist.*, vol. 14, pp. 1049–1082, 2021, doi: 10.2147/IDR.S289629.
[34] R. Burke, C. Midgley, A. Dratch, M. Fenstersheib, T. Haupt, and M. Holshue, “Novel coronavirus: current understanding of clinical features, diag,” *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, vol. 69, p. 245e6, 2020.
[35] S. C. Tsai *et al.*, “Approaches towards fighting the COVID-19 pandemic (Review),” *Int. J. Mol. Med.*, vol. 47, no. 1, pp. 3–22, 2021, doi: 10.3892/ijmm.2020.4794.
[36] A. Parasher, “COVID-19: Current understanding of its pathophysiology, clinical presentation and treatment,” *Postgrad. Med. J.*, vol. 97, no. 1147, pp. 312–320, 2021, doi: 10.1136/postgradmedj-2020-138577.
[37] R. Poduri, G. Joshi, and G. Jagadeesh, “Drugs targeting various stages of the SARS-CoV-2 life cycle: Exploring promising drugs for the treatment of Covid-19,” *Cell. Signal.*, vol. 74, no. July, p. 109721, 2020, doi: 10.1016/j.cellsig.2020.109721.
[38] “How to Protect Yourself & Others | CDC.” https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/prevention.html?fbclid=IwAR1ePtccxvMTb1WAcN7XG9ekxOnQdlekzYs0tLVcUBXE8NqtaFpf24qwnPA (accessed Jul. 09, 2021).
[39] H. Ahmed-Hassan *et al.*, “Innate Immune Responses to Highly Pathogenic Coronaviruses and Other Significant Respiratory Viral Infections,” *Front. Immunol.*, vol. 11, no. August, 2020, doi: 10.3389/fimmu.2020.01979.
[40] L. H. Agra Cavalcante-Silva *et al.*, “Neutrophils and COVID-19: The road so far,” *Int. Immunopharmacol.*, vol. 90, no. January, 2021.
[41] A. Hasan, E. Al-Ozairi, Z. Al-Baqsumi, R. Ahmad, and F. Al-Mulla, “Cellular and Humoral Immune Responses in Covid-19 and Immunotherapeutic Approaches,” *ImmunoTargets Ther.*, vol. Volume 10, pp. 63–85, 2021, doi: 10.2147/itt.s280706.
[42] H. F. Rosenberg and P. S. Foster, “Eosinophils and COVID-19: diagnosis, prognosis, and vaccination strategies,” *Semin. Immunopathol.*, vol. 43, no. 3, pp. 383–392, 2021, doi: 10.1007/s00281-021-00850-3.
[43] J. M. Rodrigo-muñoz, M. Gil-martínez, B. Sastre, and V. Del Pozo, “Emerging evidence for pleiotropism of eosinophils,” *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 22, no. 13, pp. 1–28, 2021, doi: 10.3390/ijms22137075.
[44] M. García *et al.*, “Innate lymphoid cell composition associates with COVID-19 disease severity,” *Clin. Transl. Immunol.*, vol. 9, no. 12, pp. 1–17, 2020, doi: 10.1002/cti2.1224.
[45] C. Bao *et al.*, “Natural killer cells associated with SARS-CoV-2 viral RNA shedding,

antibody response and mortality in COVID-19 patients," *Exp. Hematol. Oncol.*, vol. 10, no. 1, pp. 4–7, 2021, doi: 10.1186/s40164-021-00199-1.
[46] S. Bhaskar *et al.*, "Cytokine Storm in COVID-19—Immunopathological Mechanisms, Clinical Considerations, and Therapeutic Approaches: The REPROGRAM Consortium Position Paper," *Front. Immunol.*, vol. 11, no. July, 2020, doi: 10.3389/fimmu.2020.01648.
[47] N. Taefehshokr, S. Taefehshokr, and B. Heit, "Mechanisms of Dysregulated Humoral and Cellular Immunity by SARS-CoV-2," *Pathogens*, vol. 9, no. 12, pp. 1–21, 2020, doi: 10.3390/pathogens9121027.
[48] Y. Galipeau, M. Greig, G. Liu, M. Driedger, and M. A. Langlois, "Humoral Responses and Serological Assays in SARS-CoV-2 Infections," *Front. Immunol.*, vol. 11, no. December, pp. 1–19, 2020, doi: 10.3389/fimmu.2020.610688.
[49] P. de Candia, F. Prattichizzo, S. Garavelli, and G. Matarese, "T Cells: Warriors of SARS-CoV-2 Infection," *Trends Immunol.*, vol. 42, no. 1, pp. 18–30, 2021, doi: 10.1016/j.it.2020.11.002.
[50] E. Stephen-Victor, M. Das, A. Karnam, B. Pitard, J. F. Gautier, and J. Bayry, "Potential of regulatory T-cell-based therapies in the management of severe COVID-19," *Eur. Respir. J.*, vol. 56, no. 3, pp. 3–6, 2020, doi: 10.1183/13993003.02182-2020.
[51] L. Yang *et al.*, "COVID-19: immunopathogenesis and Immunotherapeutics," *Signal Transduct. Target. Ther.*, vol. 5, no. 1, pp. 1–8, 2020, doi: 10.1038/s41392-020-00243-2.
[52] C. García-Montero *et al.*, "An updated review of sars-cov-2 vaccines and the importance of effective vaccination programs in pandemic times," *Vaccines*, vol. 9, no. 5, pp. 1–22, 2021, doi: 10.3390/vaccines9050433.
[53] J. M. Jin *et al.*, "Gender Differences in Patients With COVID-19: Focus on Severity and Mortality," *Front. Public Heal.*, vol. 8, no. April, pp. 1–6, 2020, doi: 10.3389/fpubh.2020.00152.
[54] S. Mukherjee and K. Pahan, "Is COVID-19 Gender-sensitive?," 2021.
[55] E. K. Stokes *et al.*, "Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance — United States, January 22–May 30, 2020," *MMWR. Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, vol. 69, no. 24, pp. 759–765, 2020, doi: 10.15585/mmwr.mm6924e2.
[56] "une analyse de genre et d'équité de la main-d'œuvre sanitaire et sociale dans le monde," *Organisation mondiale de la santé*, 2020. https://www.who.int/hrh/resources/health-observer24/en/.
[57] 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/s42399-020-00341-w.
[58] "Situation hebdomadaire de la pandémie de COVID19 N°15 26 avril 2021 (Partie 2) Situation dans les régions Méditerranée orientale, Amériques et Afrique de l'OMS." https://www.vidal.fr/actualites/27027-situation-hebdomadaire-de-la-pandemie-de-covid-19-n-15-26-avril-2021-partie-2-situation-dans-les-regions-mediterranee-orientale-ameriques-et-afrique-de-l-oms.html (accessed May 06, 2021).
[59] K. L. Bajema *et al.*, "Estimated SARS-CoV-2 Seroprevalence in the US as of September 2020," *JAMA Intern. Med.*, vol. 181, no. 4, pp. 450–460, 2021, doi: 10.1001/jamainternmed.2020.7976.
[60] J. F. Varona *et al.*, "Seroprevalence of SARS-CoV-2 antibodies in over 6000 healthcare

workers in Spain," *Int. J. Epidemiol.*, vol. 50, no. 2, pp. 400–409, 2021, doi: 10.1093/ije/dyaa277.
[61] B. Huang *et al.*, "Sex-based clinical and immunological differences in COVID-19," *BMC Infect. Dis.*, vol. 21, no. 1, pp. 1–10, 2021, doi: 10.1186/s12879-021-06313-2.

Annexe

Tableau 1 : Résultats de sérologie (immunoglobulines M/G anti-SARS-CoV-2) des trois laboratoires

Immunoglobuline M+	Immunoglobuline G+	Laboratoire	Immunoglobuline M-	Immunoglobuline G-
889	3598	**ZITOUNI**	5445	4263
124	313	**CHIFA**	728	553
277	67	**EPH**	54	44

Tableau 2 : Résultats de sérologie positif (immunoglobulines M/G anti-SARS-CoV-2) des trois laboratoires

Immunoglobuline M+		Laboratoire	Immunoglobuline G+	
Femme	**Homme**		**Femme**	**Homme**
374	515 +	**ZITOUNI**	374	515 +
124 +	101	**CHIFA**	124 +	101
136	141 +	**EPH**	136	141 +

Tableau 3 : Résultats de sérologie négatif (immunoglobulines M/G anti-SARS-CoV-2) des trois laboratoires

Immunoglobuline M-		Laboratoire	Immunoglobuline G-	
Femme	**Homme**		**Femme**	**Homme**
2778 +	2667	**ZITOUNI**	2778 +	2667
728 +	518	**CHIFA**	728 +	518
35 +	19	**EPH**	35 +	19

+ ; Chiffre le plus élevé dans le groupe

Formulaire de COVID-19 pour une étude statistique dans la wilaya de Médéa

VOLET ADMISSION

Information du patient :

-Nom : prénom :

- Numéro de dossier du patient :

- Date de naissance : __/__/____ ; Age : _____

- Genre: □ Homme □ Femme □ Enfant □ Inconnu

- poids : _____ kg Taille :_____ cm

- Région : _____

- Le patient est un professionnel de santé (employé, bénévole, étudiant) ? : □ Non □ Oui □ Inconnu

*Si oui, quel est son emploi dans le domaine de la santé?

_____

- Le patient réside-t-il dans une maison de repos : □ Non □ Oui □ Inconnu

Données cliniques à l'admission :

- Date d'admission à l'hôpital: __ /__ /____

- L'état du patient a l'admission a l'hôpital :

□ Suspect □ confirme □ USI □ décède

- Le patient est-il transféré d'un autre hôpital / laboratoire- Si transfert, de quel hôpital / laboratoire ? : _____

- Raison du test :

□ La personne a demandé des soins

□ Contrôle de routine pour une maladie respiratoire

□ Détection au point d'entrée

□ Contact avec un cas Notification d'exposition possible

□ Autre, précisez : _____

- Date d'apparition des symptômes de COVID-19 : __ /__ /____

- Symptômes à l'admission :

□ Fièvre / frissons

□ Voies respiratoires inférieures (essoufflement, toux, expectorations, douleur thoracique)

□ Symptômes gastro-intestinaux (diarrhée, nausée, vomissement, douleur abdominale)

□ Mal de tête / myalgie / douleur articulaire / faiblesse généralisée

□ Voies respiratoires supérieures (maux de gorge, écoulement nasal)

□ Anosmie / agueusie (perte de gout)

□ Convulsion

□ Perte de conscience/confusion

□ Conjonctivite

□ Eruptions / ulcères cutané

□ Lymphadénopathie

□ Hémorragie (site _____)

□ Autre, précisez _____

□ Aucun

- La température : _____°C

- fréquence cardiaque : _____ battements/min

- fréquence respiratoire :_____ respiration /min

- TA :_____ systolique_____ diastolique mm HG

- Déshydratation sévère :

□ Non □ Oui □ Inconnu

- temps de remplissage capillaire sternal

□ Non □ Oui □ Inconnu

- Conditions médicales sous-jacentes, comorbidités et facteurs de risque (cocher tous ceux applicables):

□ Asthme

□ Grossesse (trimestre: ____)

□ Post-partum (<6 semaines)

□ Maladie cardiovasculaire

□ Hypertension artérielle

□ Maladie cérébrovasculaire

□ Diabète

□ Maladie rénale chronique

□ Maladie chronique du foie

□ Maladie chronique des poumons

□ Maladie neurologique ou neuromusculaire chronique, excepté les troubles cognitifs

□ Immunodépression, incluant VIH

□ Transplantation organe solide

□ Cancer solide (période :_____)

□ Cancer hématologique (période :_____)

□ Drépanocytose

□ tuberculose

□ Asplenie

□ Obésité

□ Arthrite

□ Auto-immune

□ Maladies associe au système endocrinien

□ Autre maladie, à spécifier : _____

□ Aucun

- Médicaments pré-admission et chronique :

_____

- Consommation problématique de substances (alcool, drogues injectables, opioïdes) :
□ Non □ Oui □ Inconnu

- Fumeur actuel : □ Non □ Oui □ Inconnu

- Malnutrition : □ Non □ Oui □ Inconnu

Confirmation du diagnostique :

- Nom du laboratoire :_____

- N° d'échantillon du laboratoire :_____

- Date de collecte de l'échantillon : ___ /___/_____

- Date du résultat du test :___ /___/_____

- Par quel examen le diagnostic d'infection par COVID-19 a-t-il été posé ? (cochez tous ceux applicables)

□ Résultat de PCR positif

□ Scanner thoracique typique

□ Test rapide antigène positif

□ Une sérologie SARS-CoV-2

□ ABO

□ autre : _____

paramètre	valeur	Pas fait
Hémoglobine (g/l)		
Numération leucocytaire($\times 10^9$ /l)		
Hématocrite(%)		
Plaquettes ($\times 10^9$ /l)		
TCA (APTT)		
TP(seconde)		
INR		
ALAT/SGPT(U/L)		
Bilirubine totale(µmol/l)		
ASAT/SGOT (U/l)		
Azote uréique sanguin (BUN) (mmol/l)		
PaO2		
Lactate (mmol/l)		
Crétenine (µmol/l)		
Sodium (mEq/l)		
Potassium (mEq/l)		
Procalcitonine (ng/ml)		
CRP (mg/l)		
LDH (U/l)		
Créatine kinase (U/l)		
Troponine (ng/ml)		
Vitesse de sédimentation (mm/hr)		
D-dimères (mg/l)		
Ferritine (ng/ml)		
Il-6 (pg/ml)		

- Un variant préoccupant (VP), un variant d'intérêt (VI) ou une autre mutation d'intérêt a-t-il été identifié?

□ Non □ Oui □ Inconnu

- Criblage et séquençage des variants : _____

Traitement :

- Traitement spécifique pour Covid-19 reçu par le patient :

- Hydoxychloroquine: □ Non □ Oui □ Inconnu

- Autre thérapie spécifique pour le COVID-19: □ Non □ Oui □ Inconnu

*Si oui, Nom du médicament : _____

*Si le traitement n'est pas terminé au moment de sortie de l'hôpital, indiquez la date prévue de fin de traitement :

__ / __/ _____

- Prévention par lovenox : □ Non □ Oui □ Inconnu

*Si oui quelle était dose : _____

□ autre _____

Critères de sévérité :

-Pneumonie à l'imagerie médicale : □ Non □ Oui □ Non fait □ Inconnu

- Oxygénothérapie : □ Non □ Oui □ Inconnu

- Transfert en soins intensifs (USI) : □ Non □ Oui □ Inconnu

Volet USI

-Date d'admission à l'USI : __/__/____

- le patient-a-t-il présenté des complications :

_____
_____
_____

- Score SOFA à l'admission à l'USI: _____

- Motif d'admission à l'USI:

□ Insuffisance respiratoire

□ Choc

□ Hémorragie

□ Dysfonctionnement cérébral aigu

□ Dysfonction hépatique

□ Lésion rénale aiguë

□ Monitoring post-opératoire

□ Autre : _____

- Oxygénothérapie □ Non □ Oui □ Inconnu

*Si oui précise :_____

- Débit d'O2 :_____

Source d'oxygène :_____

Interface :_____

- Assistance respiratoire non-invasive : □ Non □ Oui □ Inconnu

*Si oui, durée de l'assistance respiratoire non invasive : _____ jours

-Assistance respiratoire non invasive seulement après extubation pour sevrage de l'assistance invasive :

□ Non □ Oui □ Inconnu

- Assistance respiratoire invasive :

□ Non □ Oui □ Inconnu

*Si oui, durée de l'assistance respiratoire invasive : _____ jours

- Sevrage de la ventilation invasive :

□ Non (décédé durant ventilation invasive)

□ Oui (sevrage réussi)

- Oxygénation par membrane extracorporelle (ECMO/ECCO2R) : □ Non □ Oui □ Inconnu

*Si oui précise la durée : _____

- Thérapie de remplacement rénal (TRR) / dialyse : □ Non □ Oui □ Inconnu

- Durant son séjour à l'USI, le patient a-t-il :

- reçu un vasopresseur?

- reçu un agent inotrope?

- été positionné en décubitus ventral?

- reçu une thérapie de remplacement rénal?

- eu une trachéotomie ?

- Rapport PaO2 (mm Hg)/ FiO2 (%) le plus bas dans les 1ères 48h d'admission à l'USI :
_____

- Date de sortie de l'USI : ___ /___ /_____

- Etat de santé à la sortie de l'USI: □ Vivant □ Décédé

Volet Sorti

Etat de santé à la sortie

- Etat de santé au moment de la sortie : □ Rétabli □ Décédé □ Inconnu

□ Autre, précisez : _____

□ Transfert, vers quel höpital ? _____

- Comparée à avant la maladie :

□ la meme qu'anvant la maladie □ pire □ meilleure □ inconnu

- Complication :

□ Choc

□ Convulsions

□ Méningite :encéphalite

□ Anémie

□ Arythmie cardiaque

□ Arrêt cardiaque

□ Pneumonie

□ Bronchiolite

□ Syndrome de détresse respiratoire aigue

□ Bactériémie

□ Hémorragie

□Endocardite

□ Myocardite/péricardite

□ Insuffisante rénale aigue

□ Pancréatite

□ Dysfonctionnement hépatique

□ Cardiomyopathie

□ Diabète

□ Autre ; préciser

- Médicaments prescrit a la sortie :_____

Vaccination

- SpoutnikV : □ Non □ Oui □ Inconnu

- Astrazeneca : □ Non □ Oui □ Inconnu

- Vivant attenue : □ Non □ Oui □ Inconnu

*Si décédé, décès lié au COVID-19 : □ Non □Oui □ Inconnu

*Si non, quelle était la cause : _____

- Date de sortie de l'hôpital, transfert ou décès : ____ /____ /_____