

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

UNIVERSITE de TLEMCEN

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et Sciences de la Terre et de
l'Univers

Département de Biologie

MEMOIRE

Présenté par

Zatla Ilyes

En vue de l'obtention du

Diplôme de MASTER

En Biologie

Option: Microbiologie

Thème

**Le Nouveau Coronavirus SARS-
CoV-2: Epidémiologie, Virologie et
Pathogénèse**

Soutenu le 30/06/2020, devant le jury composé de:

President	Soulimane-Mokhtari N. Professor	Université de Tlemcen
Examineur	Rebiahi S. Maitre de conférence A	Université de Tlemcen
Encadreur	Boublenza L. Maitre de conférence A	Université de Tlemcen

Année universitaire 2019/2020

Dédicace

A mes parents que j'aime,
le Père que je respecte et la Mère que j'adore.

A mes sœurs que j'apprécie, même si ce n'est pas toujours
réciproque.

A ma grand-mère et à ma tante TouTou que je chéris.

A la Classe de la Microbiologie Fondamentale 2020, pour
avoir cru en moi en étant leur délégué.

A Frizzy et Chula pour la bonne compagnie au cours de mes
années universitaires.

A mon âme paisible que j'apprécie et à mon esprit
scientifique que j'applaudis

To Me...!

Remerciements

Je voudrais tout d'abord remercier DIEU pour toute sa force, sa gloire et sa protection dans cette pandémie.

Je tiens à remercier particulièrement ma chère professeure et aimable encadreur Mme. Boublenza, Maître de conférence classe A à l'Université de Tlemcen, pour toutes ses connaissances, ses conseils et sa patience tout au long de ce travail.

Je tiens également à remercier mon professeur et juge de ce mémoire, M. Rebiahi, maître de conférences classe A à l'Université de Tlemcen, un homme de science qui m'honorerait de sa présence.

Notre très respecté Doyenne, Mme. Soulimane-Mokhtari, professeur à l'Université de Tlemcen, j vous remercie de l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de présider mon jury.

Pour tous les professeurs de biologie et plus précisément de la microbiologie, de m'avoir éclairé le chemin vers l'amour et l'appréciation de la science, thank you.

*“Raising Awareness versus
Raising Alarm, the public can’t
be better informed if the
information isn’t better”*

-T.K. Naliaka

ملخص

تميزت نهاية عام 2019 بانتشار مرض غامض بدأ في ووهان ، الصين ، والذي انتشر وأمراض ملايين الأشخاص في جميع أنحاء العالم إلى حد إعلان منظمة الصحة العالمية أنه جائحة. سلالة جديدة من الفيروسات التاجية سميت SARS-CoV-2 من قبل ICTV ، تختبر قدرات عالمنا الحديث وأنظمة الرعاية الصحية الخائفة ، وفي الوقت نفسه تجمع جميع أبحاث العلماء والسلطات الحكومية لمكافحة مرضها الصحي المليء بالتحديات ، المسمى COVID-19.

كان الهدف من هذا العمل ، بما يتماشى مع وضعنا الحالي ، هو تقديم لمحة عامة عن بيولوجيا هذا الفيروس الجديد ومرضه التدريجي ، مع الأحداث التسلسلية للجائحة المستمرة ، أثناء وجودنا في قلبها ، بعيداً عن الخوف و الذعر ، وكذلك إظهار عواملها وبعض الإجراءات العالمية ضدها ، على أمل إبطاء الانتشار الفيروسي ، الذي أثر على كل من الجوانب الاجتماعية والاقتصادية والسياسية ، مما أدى إلى إلغاء أحداث متعددة ، وإلزام الاحتواء الصارم والمبادئ التوجيهية للحجر الصحي في مختلف البلدان ، بما في ذلك الجزائر.

سمح لنا هذا العمل بشرح والمساعدة في فهم الأدلة العلمية لقابلية الانتقال العالية والتغير السريع ، والأصل المحتمل لحيوان أكل النمل البنغولي وكذلك العملية المعدية من خلال مستقبلات ACE2 لهذا الفيروس التاجي. في نفس الوقت تم تصنيف التدخلات المرضية الرئيسية في المضيف البشري ، مما يؤدي إلى استجابة مناعية ذات وجهين يمكن أن تكون واقية أو ضارة. لم يتم العثور على لقاح حتى الآن وتم تطبيق مجموعة متنوعة من الموافقات العلاجية بدلاً من ذلك ، في مسألة لتهدئة الالتهاب الرئوي الفيروسي القاتل.

العالم بأسره يشاهد بلا حول ولا قوة ، حيث ينتشر SARS-CoV-2، مع حالات مصابة/ متوفاة يومية عالية، حيث لا يزال المرض يمر عبر مسارات متعددة الطرق. إن طبيعة COVID-19 تكشف عن نفسها مع انتشار الجائحة ، ولكن متى وكيف و هل حقاً ستنتهي؟! سؤال مهم جدا ...!

الكلمات المفتاحية: SARS-CoV-2، COVID-19، فيروس ، ACE2، الجائحة ، الالتهاب الرئوي ،الصين ، منظمة الصحة العالمية.

Abstract

The end of 2019 was marked by the outbreak of a mysterious illness started in Wuhan, China, that spread and sickened millions of people around the globe to the extent of being declared as a pandemic by the WHO. A novel coronavirus strain named SARS-CoV-2 by the ICTV, testing the capabilities of our modern world and suffocating health care systems, meanwhile gathering all of scientist's researches and governmental powers to fight off its health challenging disease, named as COVID-19.

The objective of this work, consistently with our current situation, was to present, an overview of the biology of this novel virus and its progressive disease, with chronological events of the ongoing pandemic, while being in the heart of it, far from fear and panic, as well as showing its factors and some of the global procedures against it, in hopes of slowing the viral spread, that is affecting both of the social, economic and political aspects, resulting in the cancelation of multiple events, and obligating strict containment and quarantine guidelines in different countries, including Algeria.

This work allowed us to explain and help comprehend with scientific evidence the high transmissibility and the rapid mutability, the possible origin of a pangolin as well as the infectious process through the ACE2 receptors of this coronavirus. Classifying at the same time the major pathological involvements in the human host, triggering a two-faced immunity response that could be both protective or harmful. No vaccine is yet found and a variety of therapeutic approaches has have been applied instead, in a matter to calm the fatal viral pneumonia.

The entire world is helplessly watching as SARS-CoV-2, spreads, with a daily alarming high affected/deceased cases, where the disease is still going through versatile pathways. The nature of COVID-19 is revealing itself as the pandemic unfolds, but when, how and will it really ever be over?! a question by far important...!

Key-words:SARS-CoV-2, COVID-19, Virus, Pandemic, Pneumonia, China, WHO, ACE2

Résumé

La fin de 2019 a été marquée par le déclenchement d'une mystérieuse maladie à Wuhan en Chine, qui s'est propagée et rendu malade des millions de personnes dans le monde au point d'être déclarée une pandémie par l'OMS. Une nouvelle souche de coronavirus nommée SARS-CoV-2 par l'ICTV, testant les capacités de notre monde moderne et étouffant les systèmes de soins de santé, tout en rassemblant toutes les recherches des scientifiques et les pouvoirs publics pour lutter contre sa maladie représentant un défi pour la santé, nommée COVID-19.

L'objectif de ce travail, en cohérence avec la situation actuelle, était de présenter, un aperçu sur la biologie de ce nouveau virus et de sa maladie évolutive, avec les événements chronologiques de la pandémie en cours, tout en étant au cœur de celle-ci, loin de la peur et de la panique, présentant aussi ses facteurs et certaines des procédures mondiales à son encontre, dans l'espoir de ralentir la propagation virale, affectant à la fois les aspects sociaux, économiques et politiques, entraînant l'annulation de multiples événements, et l'imposition de strictes directives de confinement et de quarantaine dans différents pays, dont l'Algérie.

Ce travail nous a permis d'expliquer et de faire comprendre avec des preuves scientifiques la haute transmissibilité et la mutabilité rapide, l'origine possible d'un pangolin, aussi bien que le processus infectieux à travers les récepteurs ACE2 de ce coronavirus. Classant en même temps ses principales implications pathologiques chez l'hôte humain, déclenchant une réponse immunitaire à deux faces qui pourrait être protectrice et/ou nuisible. Aucun vaccin n'a encore été trouvé et une variété d'approches thérapeutiques ont été appliquées, afin de calmer la pneumonie virale mortelle.

Le monde entier regarde impuissant, la propagation du SARS-CoV-2, avec un nombre alarmant de nouveau cas/décès, où la maladie suit toujours des voies polyvalentes. La nature de COVID-19 se révèle à mesure que la pandémie se déroule, mais quand, comment et sera-t-elle vraiment terminée?! une question de loin importante...!

Mots-clés: SARS-CoV-2, COVID-19, Virus, Pandémie, Pneumonie, Chine, OMS, ACE2

TABLE DES MATIERES

Liste des Abbreviations

Liste des Figures

Liste des Tables

INTRODUCTION.....	1
Chapitre Un: Épidémiologie.....	3
I. Généralité	3
II. Chronologie de la pandémie	4
III. Procédures et facteurs de la pandémie	6
III.1. Mesures d'atténuation communautaires.....	6
III.2. Facteurs de la propagation virale.....	7
III.3. Stratégies de contrôle.....	8
IV. Statut épidémiologique du COVID-19 en Algérie	9
Chapitre Deux: Syndrome respiratoire aigu sévère-Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)11	
I. Histoire des épidémies des coronavirus	11
II. Les Coronavirus	14
III. Syndrome Respiratoire Aigu Sévère-Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)	17
III.1. Généralité.....	17
III.2. L'Origine du virus.....	17
III.3. Classification	19

III.4. Structure.....	20
III.5. Génome.....	20
III.6. Mutations	22
III.7. Cycle de la vie du virus	24
III.7.1. Entrée virale.....	24
III.7.2. Réplication.....	26
III.7.3. Assemblage et libération	27
III.7.4. Dissémination virale	27
III.8. Transmission.....	28
III.9. La prévention.....	31
III.10. Tests et diagnostics.....	32
III.10.1. Technologie de détection d'acide nucléique	33
III.10.1.1. RT-qPCR.....	33
III.10.1.2. Tests basés sur CRISPR.....	34
III.10.2. Sérologie.....	34
III.10.3. Rapports radiologiques	34
III.10.4. Rapports de sang.....	35
Chapitre Trois: COroNaVirus Disease “COVID-19”	36
I. Incubation.....	37
II. Symptômes.....	37
III. La physiopathologie de l'infection par le SARS-CoV-2	39
III.1. Pathologie pulmonaire.....	39
III.2. Pathologie cardiaque.....	40
III.3. Néphropathologie	41
III.4. Hépatopathologie.....	42

III.5. Pathologie gastro-intestinale.....	43
III.6. Neuropathologie	43
III.7. Septicémie virale	45
III.8. Attaque d'hémoglobine	46
III.9. Maladie de Kawasaki.....	47
IV. Le Microbiote Intestinal.....	48
V. La réponse du système immunitaire au COVID-19	48
V.1. L'immunité innée	49
V.2. Immunité adaptative	49
V.2.1.Réponse à médiation cellulaire	49
V.2.2.Réponse humorale.....	51
V.2.3.Le syndrome de libération des cytokines ‘Tempête de Cytokines’	52
V.3. Évasion immunitaire.....	52
V.4. Réactivité immunitaire croisée	53
V.5. Immunité collective	53
VI. Approches thérapeutiques et préventives.....	54
VI.1. Médicaments.....	55
VI.1.1.Anti-viraux	55
VI.1.2.Antibiotiques	55
VI.1.3.Anti-parasitaires	55
VI.1.4.Anti-inflammatoires	56
VI.1.4.1.Corticoïdes	56
VI.1.5.Médicaments immunosuppresseurs.....	56
VI.2. Thérapie au plasma convalescent	58
VI.3. Thérapie par des cellules souches mésenchymateuses	58

VI.4. BoNTs thérapeutique	59
VI.5. Nouvelles technologies.....	59
VI.5.1. Thérapie par les petits ARN interférents	60
VI.5.2. CRISPR	60
VI.6. Médecine naturelle	60
VI.7. Renforcement de l'immunité.....	62
VI.8. Vaccins.....	62
CONCLUSION	64
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	67

Liste des Abréviations

3CLpro: 3-chymotrypsin-like protease.	LCR: Liquide Céphalo-Rachidien.
AA: Acides Aminés.	CTL: Cellule T cytotoxique.
AAK1: protéine kinase 1.	CoVs: Coronavirus.
ACE2: enzyme de conversion de l'angiotensine 2.	DAD: Dommages Alvéolaires Diffus.
ALB: albumine.	DAMPs: Damage-Associated Molecular Patterns.
ALK-phos: Phosphatase alcaline.	E: Protéine d'Enveloppe.
ALT: Alanine Transaminase.	EC: Domaine Extracellulaire
APC: Cellule presentrice d'antigene.	EBV: Virus d'Epstein-Barr.
ARNm: ARN messenger.	ELISA: Enzyme-linked immunosorbent assay.
AST: Aspartate Transaminase.	EM: Microscopie Électronique.
AVC: Accidents Vasculaires Cérébraux.	EMMPRIN: Inducteur de Métalloprotéinase à Matrice Extracellulaire.
BoNT: Toxine Botulique.	ENS: Système Nerveux Entérique.
CDC: Centres pour le Contrôle et la Prévention des Maladies.	ER: Réticulum Endoplasmique.
CFR: Case Fatality Rate (Taux de létalité).	FCS: Site de Clivage de la Furine.
CLD: Domaine de type Collectrin.	FDA: Food and Drug Administration.
COVID-19: Maladie à coronavirus 2019.	G-CSF: Facteur de stimulation des colonies de granulocytes.
CP: Plasma convalescent.	GBS: Syndrome de Guillain-Barré.
CPK: Créatine Phosphokinase.	GGO: Opacités en verre dépoli (Ground Glass Opacities).
CRISPR: Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats.	
CRP: Protéine C-Réactive.	

SIG: Systèmes d'Information Géographique.

HCoV: Coronavirus humain.

HLH: Lymphohistiocytose hémophagocytaire.

Hb: Hémoglobine.

HSPA5: Protéine de choc thermique A5.

ICTV: Commission internationale de classification des virus.

IFN: Interféron.

IL: Interleukine.

IL-6R: Récepteur d'Interleukine-6.

IP-10: Protéine induite par l'interféron gamma 10.

IgG: Immunoglobuline G.

IgM: Immunoglobuline M.

IHC: Immunohistochimie.

JAK: Janus kinase.

JAK-STAT: Transducteur Janus kinase-signal et activateur de transcription.

LDH: lactate déshydrogénase.

LIF: Leukemia Inhibitory Factor.

LIF: Facteur Inhibiteur de la Leucémie.

M: Protéine membranaire.

MCP-1: Protéine Chimiotactique des Monocytes 1.

MCP-3: Protéine Chimiotactique des Monocytes 3.

MERS: Syndrome respiratoire du Moyen-Orient.

MHC-classe 1: Complexe Majeur d'Histocompatibilité-classe 1.

MHC-classe 2: Complexe Majeur d'Histocompatibilité-classe2.

MIP-1A: Macrophage Inflammatory Proteins-1Alpha.

MIS-C: Syndrome Inflammatoire Multisystémique chez l'enfant.

MSC: Cellules Souches Mésoenchymateuses.

N: Protéine de Nucléocapside.

NAbs: Anticorps Neutralisants.

NATCM: Administration Nationale de la Médecine Traditionnelle Chinoise.

NF-κB: Activateur de la chaîne légère Kappa du Facteur Nucléaire des cellules B activées.

NK: Natural Killer.

NLR: Rapport neutrophile/lymphocyte.

NTD: Domaine N-terminal.

Nsps: Protéines Non Structurales.

O₂: Oxygène.

OE: Epithélium Olfactif.

PACMAN: CRISPR antiviral prophylactique dans les cellules huMAN.

PAMP: Modèles Moléculaires associés aux Agents Pathogènes.

PD: Domaine des Peptides.

PLpro: Papain-Like Protease.

PRRs: Pattern Recognition Receptors.

PR: Polyarthrite Rhumatoïde

QFPDT: Qing Fei Pai Du Tang.

QR: Quick Response.

RBD: Receptor Binding Domain.

RBM: Receptor Binding Motif.

RdRp: ARN-polymérase-ARN-dépendante.

ARN: Acide ribonucléique.

RT-qPCR: Réaction de polymérasation en chaîne en temps réel quantitative à transcription inverse.

S: Protéine de spicule.

SARS-CoV-2: Syndrome respiratoire aigu sévère-Coronavirus-2.

SRAS-CoV: Syndrome respiratoire aigu sévère-Coronavirus.

SRAS: Syndrome respiratoire aigu sévère.

SDRA: Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë.

SHERLOCK: Specific High Sensitivity Enzymatic Reporter UnLOCKing.

siRNA: Petits ARN Interférents.

SNC: Système Nerveux Central.

SNP: Polymorphismes Mononucléotidiques

TBIL: Bilirubine totale.

TCID: Dose Infectieuse de Culture Tissulaire.

TCM: Médecine traditionnelle chinoise.

TDM: Tomodensitométrie Thoracique.

TLR: Toll-Like-Receptor.

TMPRSS2: Sérine Protéase Transmembranaire 2.

TMPRSS: Sérine Protéase Transmembranaire.

TNF: Facteur de Nécrose Tumorale.

Th: T helper.

UK: Royaume-Uni.

USA: États-Unis d'Amérique.

UTR: Régions non Traduites.

VTM: Milieu de Transport Viral.

VVV: Vaccin à Vecteur Viral.

OMS: Organisation Mondiale de la Santé.

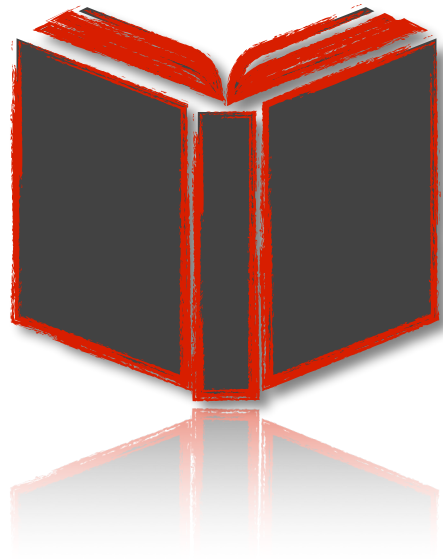
Liste des Figures

Figure 1: Répartition des cas de COVID-19 (au 20 juin).	4
Figure 2: Cas de COVID-19 confirmés quotidiennement en Algérie.	10
Figure 3: Taux de létalité des cas de COVID-19 en Algérie.	11
Figure 4: Développement chronologique du SRASCoV-2.	13
Figure 5: Image de microscopie électronique (EM) des virions du SARS-CoV-2 avec la flèche pointant vers un seul virion.	14
Figure 6: Schéma de classification du HCoV et autres coronavirus.	15
Figure 7: L'arbre phylogénétique des coronavirus de type SRAS complète les séquences du génome et le génome de SRAS-CoV, MERS-CoV et SARS-CoV-2.	18
Figure 8: Les hôtes intermédiaires de SARS-CoV-2/SRAS-CoV/MERS-CoV.	19
Figure 9: Classification des coronavirus.	20
Figure 10: Structure du SARS-CoV-2.	20
Figure 11: Diagramme schématique du génome polycistronique SARS-CoV-2 (A) du génome du SRAS-COV-2 organisé en ORF individuels (triangles noirs/gris = sites de clivage) (B).	21
Figure 12: Organisation génomique du SARS-CoV-2.	22
Figure 13: Réseau phylogénétique de 160 génomes du SARS-CoV-2 avec le nœud A, le groupe racinaire obtenu avec l'isolat de coronavirus de chauve-souris BatCoVraTG13.	23
Figure 14: L'interaction de la protéine S virale avec ACE2.	26
Figure 15: Représentation schématique des organisations génomiques et sous-génomiques et de la réplication de SARS-CoV-2.	28
Figure 16: Des particules virales avec une morphologie typique de coronavirus ont été observées en utilisant EM après inoculation d'une suspension de selles dans des	

Vero-cellules.....	31
Figure 17: Spectre des cas du COVID-19.....	36
Figure 18: Représentation schématique de la progression de l'infection au COVID-19.....	40
Figure 19: Mécanismes potentiels de lésions myocardiques causées par COVID-19.....	41
Figure 20: Lésion rénale aiguë dans COVID-19.....	42
Figure 21: Entrée de COVID-19 dans le SNC.....	44
Figure 22: Occurrence et résultat de la septicémie virale du SARS-CoV-2.....	46
Figure 23: Réponse immunitaire au SARS-CoV-2.....	50
Figure 24: Réponse spécifique des anticorps au SARS-CoV-2.....	51
Figure 25: Approches thérapeutiques potentielles contre le SARS-CoV-2.....	54
Figure 26: La composition de la prescription Qing Fei Pai Du Tang.....	61
Figure 27: Masque avec filtre de plantes médicinales pour la prévention et la désactivation des virus.....	61

Liste des Tableaux

Tableau 1: Classification, découverte et hôte naturel des coronavirus.....	16
Tableau 2: Taux de létalité et valeur R0 des infections virales émergentes connues.	29
Tableau 3: Collecte et stockage des échantillons.	33
Tableau 4: Médicaments antiviraux courants et puissants.	57



INTRODUCTION

INTRODUCTION

Au cours de la nouvelle décennie du 21^e siècle, la première urgence de santé publique de portée mondiale a fait surface (**Banerjee et al., 2020**). Une mystérieuse maladie qui a commencé à Wuhan, en Chine, a rendu malades des millions de personnes. Une souche nouvellement apparue qui teste actuellement les capacités de ce monde moderne à lutter contre les agents pathogènes inconnus (**De Soto et al., 2020**). Pendant ce temps, l'infection s'est propagée dans le monde entier en peu de temps et en raison de nombreux voyages internationaux pour célébrer le Nouvel An Lunaire Chinois (**Jogalekar et al., 2020**).

L'agent causal était un nouveau coronavirus (nCoV/ β -coronavirus) scientifiquement nommé coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère 2 (SARS-CoV-2) pour la similitude de sa structure avec les coronavirus liés au syndrome respiratoire aigu sévère [(**Akram & Mannan, 2020**) ; (**Alanagreh et al., 2020**) ; (**Lam et al., 2020**) ; (**Romano et al., 2020**) ; (**Tang et al., 2020**)], précédemment connu sous le nom provisoire de nouveau coronavirus 2019 (2019-nCoV), qui provoque la maladie de CORonaVIRus Disease COVID-19, une maladie infectieuse hautement contagieuse et progressive [(**Bhowmik et al., 2020**) ; (**Cheng et al., 2020**) ; (**De Soto et al., 2020**) ; (**van Doremalen et al., 2020**) ; (**Gorbalenya et al., 2020**) ; (**Gu et al., 2020**) ; (**Haque & Akram, 2020**) ; (**Jogalekar et al., 2020**) ; (**Lu et al., 2020**) ; (**Li et al., 2020**) ; (**Oberemok et al., 2020**) ; (**Sungnak et al., 2020**) ; (**Talluri, 2020**) ; (**Valencia, 2020**) ; (**Wang et al., 2020**) ; (**Wu, 2020**) ; (**Xu et al., 2020**) ; (**Yeo et al., 2020**) ; (**Zheng et al., 2020**) ; (**Zhou et al., 2020**)].

La terre est actuellement sous le choc d'une épidémie alarmante de ce nouveau coronavirus (**Kumar et al., 2020**), qui continue à se propager à travers le monde avec un taux de létalité rapporté de ~ 3 à 4% dans le monde entier, qui varie géographiquement, et les estimations finales de mortalité varient chaque semaine, tant que de nombreux cas sont actuellement en cours [(**Cheng et al., 2020**) ; (**Guarner, 2020**) ; (**Lan et al., 2020**) ; (**Valencia, 2020**)]. Le changement dramatique des événements à travers cette pandémie a

provoqué une augmentation exponentielle de l'intérêt scientifique pour les coronavirus globalement (**Mani et al., 2020**).

Ce travail, qui est d'actualité étant donné sa corrélation avec ce qui se passe en ce moment dans nos vies, présenterait une perception et un aperçu des preuves scientifiques de tout ce qui entoure le nouveau coronavirus et sa maladie en relation avec l'homme et la normalité de sa vie, qui ne serait plus peut-être normal, en ce qui concerne la transmissibilité élevée, la mutabilité rapide et la gravité de la maladie, malheureusement, avec l'absence d'un traitement efficace à 100% ni d'un éventuel vaccin capable d'arrêter la propagation.

A travers le premier chapitre de ce mémoire, nous allons commencer par les événements chronologiques de la pandémie virale, ses facteurs et les procédures mondiales contre elle, montrant comment certains pays ont géré l'épidémie d'une manière différente que d'autres, y compris le statut de l'Algérie.

Pour le deuxième chapitre, nous parlerons brièvement de la famille des coronavirus et leur histoire dans les épidémies, puis nous présenterons le nouveau virus avec sa virologie, son origine et comment il se propage via les diverses voies d'infection, après cela, nous allons mentionner des méthodes efficaces de dépistage de l'infection virale, en plus de certaines formes directes de prévention.

Avec le dernier chapitre, nous aurons terminé notre travail, en classant les principaux rôles pathologiques de ce nouveau virus et comment le système immunitaire de l'hôte y réagit, montrant qu'il pourrait donner les deux scénarios d'être protecteur et nocif en même temps, nous listerons également certains des approches préventives et thérapeutiques très optimales, et parmi les plus efficaces pour le rétablissement.



CHAPITRE UN:
EPIDEMIOLOGIE

Chapitre Un: Épidémiologie

Aujourd'hui, la Terre est confrontée à de nombreux problèmes complexes, tels que les infections émergentes, auxquels une seule discipline, institution ou pays ne peut pas y répondre seul (**El Zowalaty & Järhult, 2020**). Le monde entier observe avec inquiétude le virus du SARS-CoV-2, qui se propage d'un pays à l'autre (**Morawska & Cao, 2020**). Les taux de chômage augmentent et l'économie diminue continuellement dans de nombreux pays touchés et le Fonds Monétaire International a déclaré que cette pandémie était la pire crise depuis la dépression du début du 20^e siècle (**Vince, 2020**). La pandémie actuelle de coronavirus représente également la crise de santé la plus dramatique liée aux maladies aiguës et hautement infectieuses du 21^e siècle (**Chaari & Golubnitschaja, 2020**).

I. Généralité

Le monde se divise en un groupe de pays à la portée de l'éradication du COVID-19, et un autre groupe de pays qui mène inexorablement à la présence universelle de la maladie avec peut-être une immunité collective (**McGeoch & McGeoch, 2020**).

Des efforts mondiaux pour contenir le virus étaient mitigés et les taux d'infection/décès ne sont pas les mêmes entre les pays, les groupes d'âge ou même les races (**Atzrodt et al., 2020**). Il y a eu plusieurs épicentres mondiaux comme les États-Unis d'Amérique (USA), le Royaume-Uni (UK), l'Italie, l'Espagne, la France, l'Allemagne, la Turquie, l'Iran et la Russie [(**Chatterjee et al., 2020**) ; (**Lau et al., 2020**)]. Mais, le principal épicentre de la maladie était le Guangdong, en Chine, d'où elle s'est propagée à l'échelle internationale (**Arshad Ali et al., 2020**), en raison de stratégies de confinement agressives, l'accélération de nouveaux cas en Chine a ralenti alors que celle en dehors de la Chine a augmenté (**Rabi et al., 2020**). La vague pandémique est apparue d'abord en Asie, suivie par l'Europe, touchant profondément l'Italie, l'Espagne et la France, puis s'est propagée aux États-Unis, en Australie et enfin en Afrique, principalement via les voyageurs retournant de la Chine [(**Chaari & Golubnitschaja, 2020**) ; (**Hamidouche, 2020**)]. Au 20 juin, près de neuf millions

(8.908.555) cas et près d'un demi-million de décès (466.266) étaient enregistrés (**figure 1**) (**Worldometre, 2020**).

Au milieu de l'épidémie, une augmentation continue des taux de mortalité a été observé (**Lau *et al.*, 2020**). Selon les épidémiologistes, le taux de mortalité lié au COVID-19 pourrait changer, car le SARS-CoV-2 peut muter (**Chatterjee *et al.*, 2020**), de plus, la qualité, la quantité et la capacité des systèmes de soins de santé contribuent considérablement à la gestion réussie des patients hospitalisés et peut réduire les taux de mortalité (**Lau *et al.*, 2020**). Le taux de mortalité mondial de 6,9% a été signalé par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) au 8 mai 2020, avec des taux de mortalité allant de ~ 1% en Chili et Palestine à 14% en Italie (**Atzrodt *et al.*, 2020**).

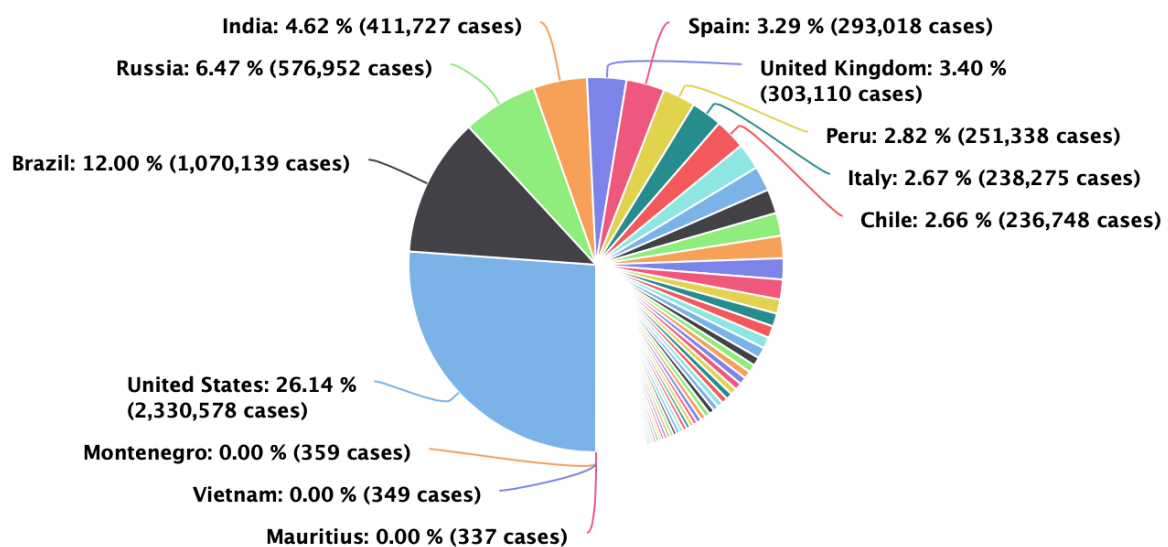


Figure 1: Répartition des cas de COVID-19 (au 20 juin) (Worldometre, 2020).

II. Chronologie de la pandémie

Avant le 1^{er} janvier 2020, 55% des cas infectés étaient liés au marché local des fruits de mer à Huanan, et le premier cas d'infection par le SARS-CoV-2 confirmé à l'extérieur de la Chine était le 13 janvier en Thaïlande, puis le 16 du mois, le premier cas infecté a été confirmé au Japon, mais ces cas étaient toujours liés au marché de Huanan (**Helmy *et al.*, 2020**).

A la mi-février 2020, la Chine supporte le lourd fardeau de la morbidité et de la mortalité, tandis que l'incidence dans d'autres pays asiatiques, en Europe et en Amérique du Nord est restée jusqu'à présent faible (**Velavan & Meyer, 2020**). Grâce à des voyages aériens

internationaux rapides et fréquents, les nouvelles infections virales se sont propagées dans plus de 36 pays à travers le monde, confirmant environ 80,000 patients infectieux et plus de 2500 décès [(El Zowalaty & Järhult, 2020) ; (Lin *et al.*, 2020)]. Le 27 février, l'Arabie saoudite a suspendu le pèlerinage de la Omra toute l'année, même avec la faible transmission du virus, contrairement à l'Iran, qui n'est pas intervenu dans le pèlerinage religieux à Qom et a connu de grandes flambées régionales (Ebrahim *et al.*, 2020).

Au 2 mars, le nombre de nouveaux cas quotidiens en dehors de la Chine était neuf fois plus élevé qu'en Chine (Rabi *et al.*, 2020), et l'OMS a averti que COVID-19 est un «ennemi public numéro 1» et potentiellement plus puissant que le terrorisme, déclarant que l'Europe sera le nouveau centre de la pandémie le 13 mars, en raison de l'augmentation massive des cas confirmés [(Helmy *et al.*, 2020) ; (Yi *et al.*, 2020)]. Après un jour de leur déclaration, plus de 140.000 cas ont été signalés dans le monde avec plus de 5400 décès, dépassant le nombre combiné de cas et de décès de deux coronavirus précédemment émergents, SARS-CoV et MERS-CoV (Rockx *et al.*, 2020).

Par la suite, la zone avec le plus grand nombre de cas confirmés était l'Italie, alors qu'au 16 mars, 24.747 cas avaient été signalés et 13.938 cas en Iran avaient également été confirmés, avec un total de 169.930 cas confirmés, dont environ la moitié en Chine continentale (Rabi *et al.*, 2020). L'analyse des données avec un modèle simple a révélé que le taux de récupération est le même pour l'Italie et la Chine, tandis que le taux d'infection et de mortalité semble différent, avec un taux de mortalité de 4% à 8% en Italie et plus faible en Chine avec 1% à 3 % (Fanelli & Piazza, 2020). Bien que les mesures de confinement mises en œuvre en Chine aient permis de réduire les nouveaux cas de plus de 90%, cette réduction n'était pas le cas dans d'autres pays (Atzrodt *et al.*, 2020).

Début avril, l'Italie a été très durement touchée avec 110.574 cas et 13.155 décès documentés liés à l'infection au COVID-19, cela pourrait s'expliquer par le fait que le pays a la population la plus âgée d'Europe et la deuxième population la plus âgée de le monde après le Japon, avec une proportion élevée de patients ayant des antécédents de tabagisme et des taux élevés de maladie pulmonaire obstructive chronique et de cardiopathie ischémique, sans oublier que la vie italienne est célèbre pour sa socialisation et ses fréquentes congrégations et

regroupements (**Boccia et al., 2020**), de façon frappante, au 13 avril, le monde comptait 1.773.084 cas confirmés, 111.652 décès et 467.074 récupérations (**Helmy et al., 2020**).

Après la propagation rapide des maladies infectieuses du SARS-CoV-2 dans le monde, entre février et avril 2020, un total de 5.267.419 cas confirmés et 341.155 décès ont été marqués le 25 mai, au cours des dernières semaines, une diminution des nouvelles infections a été observée dans les pays européens, et les cas confirmés ne sont pas aussi graves qu'auparavant (**Petrosillo, 2020**), le virus frappant fortement l'Europe, puis les États-Unis d'Amérique, qui enregistrent une croissance quotidienne de 25 000 nouveaux cas, ce qui en fait le pays le plus touché avec 30% de tous les cas mondiaux et toujours en augmentation (**Vince, 2020**). Au 1^{er} juin 2020, plus de 6 millions de personnes et plus de 370 milliers de décès étaient recensés dans le monde (**Saeed et al., 2020**).

III. Procédures et facteurs de la pandémie

III.1. Mesures d'atténuation communautaires

De nombreux pays ont imposé des mesures de confinement telles que l'isolement, la mise en quarantaine, le confinement avec de la police qui patrouille dans les rues, l'éloignement social, la fermeture des écoles/universités publiques, l'interdiction de tout rassemblement social et le suivi des contacts téléphoniques, ainsi que les interdictions de voyager et les procédures de quarantaine pour les voyageurs entrants, dans un effort pour contenir la propagation du COVID-19 et réduire le fardeau de santé publique [(**Cohen & Kupferschmidt, 2020**) ; (**Dai & Locasale, 2020**) ; (**Ebrahim et al., 2020**) ; (**Lau et al., 2020**) ; (**Morawska & Cao, 2020**) ; (**Rabi et al., 2020**) ; (**Saeed et al., 2020**) ; (**Vince, 2020**)], même en ayant des directives strictes sur les funérailles, étant donné le rôle des fluides corporels dans la transmission virale et le surpeuplement pendant l'événement (**Ebrahim et al., 2020**).

Il est important de comprendre que le concept de distanciation sociale n'est pas d'éradiquer la COVID-19, mais plus encore de ralentir sa transmission, aplatissant la courbe de la population touchée, diminuant ainsi la pression sur les systèmes de santé et l'économie, de cette manière, réduire le taux de mortalité (**Chatterjee et al., 2020**). D'autres rassemblements de masse comme les Jeux olympiques de 2020 et le pèlerinage du Hajj nécessiteront certainement beaucoup de reconsidération (**Ebrahim et al., 2020**).

L'imposition de contrôles a eu un impact significatif sur la pandémie (**Li et al., 2020**), où quatre paramètres étaient importants pour évaluer l'ampleur du risque posé par le SARS-CoV-2, le taux de transmission, la période d'incubation, le taux de létalité et l'apparition d'une transmission asymptomatique (**Rabi et al., 2020**).

III.2. Facteurs de la propagation virale

L'âge avancé, le sexe masculin, l'obésité et les déficits immunitaires existants étaient les principaux facteurs influençant le risque [(**Prabhakar et al., 2020**) ; (**Qin et al., 2020**) ; (**Sahu et al., 2020**) ; (**Yi et al., 2020**)]. Il existe un large éventail d'autres facteurs qui peuvent jouer un rôle important dans le nombre total de cas, comme l'utilisation de mesures de sécurité dans les transports en commun, la densité de la population, la structure d'âge du pays, la démographie et les maladies de fond dans la population, ajoutant à cela, la qualité des systèmes de santé ou une couverture médicale insuffisante, et la façon dont les médias présentent l'urgence de cette menace immédiate pour la santé, également les facteurs locaux de température et d'humidité, les pratiques culturelles et religieuses [(**Atzrodt et al., 2020**) ; (**Boccia et al., 2020**) ; (**Lau et al., 2020**)].

Cependant, une étude de corrélation statistique a prouvé que COVID-19 ne dépend pas de facteurs météorologiques externes (**Chatterjee et al., 2020**), de même, les résultats récents de **Baker et al., (2020)**, impliquent que les zones tropicales et tempérées sont à la hausse pour des épidémies graves de la maladie et que les températures estivales ne limiteront pas efficacement la propagation de l'infection, mais cela ne signifie pas que le climat n'est pas important à long terme. Pour le moment, rien n'indique que des températures plus élevées puissent modifier la virulence ou la pathogénicité du SARS-CoV-2 (**Petrosillo, 2020**).

Les communautés denses sont particulièrement menacées et la région la plus vulnérable est certainement l'Afrique, en raison de capacités de diagnostic insuffisantes (**Velavan & Meyer, 2020**). L'impact d'une épidémie similaire à celle que l'on observe actuellement en Europe serait dévastateur en Afrique, car elle a certains des pays les plus pauvres du monde, disposant des systèmes de santé mal dotés en ressources. **Martinez-Alvarez et al., (2020)**, croient que l'épidémie a commencé plus tard en Afrique que dans

d'autres régions du monde en raison du trafic aérien international limité, et en plus d'avoir de jeunes populations, plutôt que des conditions climatiques.

III.3. Stratégies de contrôle

Le nombre de cas de COVID-19 dépend des efforts de dépistage et les taux de mortalité dépendent de la définition locale des décès liés au COVID-19 (**Lau et al., 2020**). La clé du succès a été un vaste programme de tests bien organisé, combiné à d'importants efforts pour isoler les personnes infectées et retrouver leurs contacts. Par exemple, les États-Unis ont connu un démarrage lent, rencontrant des problèmes avec leurs kits de test, commençant par seulement 74 tests par million d'habitants, contre 5200 tests par million en Corée du Sud qui n'a pas ordonné le confinement et a eu de bons résultats. Ce n'est qu'après la propagation que les États-Unis ont commencé à déployer des tests à grande échelle, après quoi, il était un peu tard (**Cohen & Kupferschmidt, 2020**).

Ailleurs, en Europe, l'Allemagne était en tête de peloton, selon le nombre de décès dus au virus, qui était remarquablement faible par rapport à d'autres pays, en particulier ses voisins, ce taux de mortalité relativement faible dans le pays peut être attribué en partie au niveau précoce et élevé des tests parmi un large échantillon de la population, y compris des cas moins graves chez les jeunes, avec plus de 100,000 tests traités par semaine [(**Cohen & Kupferschmidt, 2020**) ; (**Stafford, 2020**)].

Les technologies modernes des systèmes d'information géographique (SIG), la communication via des "map-based Dashboards", ont également soutenu la prise de décision critique, le partage et la compréhension de la propagation du SARS-CoV-2 dans les communautés (**Kamel Boulos & Geraghty, 2020**).

L'épidémie de SRAS a été un signal d'alarme pour Taïwan, ce qui a entraîné une stratégie rapide pour adopter des approches spécifiques pour l'identification des cas, le confinement et l'allocation des ressources pour protéger la santé publique, en utilisant de nouvelles technologies, y compris le balayage de code Quick Response (QR), le traçage avec la carte à puce National d'Assurance de la Santé et la notification en ligne des antécédents de voyage et des symptômes de santé pour classer les voyageurs, y compris le contrôle des frontières, maximiser l'efficacité du système de réponse, activer des mesures proactives précoces, promouvoir la transparence et l'éducation du public, renforcer la cohésion sociale et

favoriser un sens public d'urgence, en plus d'un rôle actif dans l'allocation des ressources pour fixer le prix des masques et utiliser les fonds gouvernementaux et le personnel militaire pour augmenter la production des masques [(Chiu *et al.*, 2020) ; (Wang *et al.*, 2020)]. Taïwan a eu la prévoyance de créer un important stock de masques faciaux que d'autres pays pourraient désormais considérer comme faisant partie des futurs plans épidémiques (Feng *et al.*, 2020).

La Chine a déployé l'effort de confinement des maladies peut-être le plus ambitieux, le plus agile et le plus agressif de l'histoire, en plus de construire deux hôpitaux dédiés au COVID-19 à Wuhan en environ 1 semaine et de lancer un effort sans précédent pour retracer les contacts des cas confirmés via des applications de téléphonie mobile largement utilisées où ils ont aidé à appliquer les restrictions et à permettre au gouvernement de suivre les mouvements des personnes (Kupferschmidt & Cohen, 2020). De nouvelles technologies ont également été utilisées, comme les véhicules aériens sans pilote qui transportaient des fournitures médicales cruciales et des échantillons de laboratoire de patients et des drones qui détenaient de vastes opérations de désinfection (Kamel Boulos & Geraghty, 2020).

L'engagement dans des tests de masse pourrait avoir contribué à la maîtrise rapide de l'épidémie dans les pays comme l'Allemagne et la Corée du Sud, tandis que la réticence à fournir des tests de masse de ceux qui présentent des symptômes d'infection comme au Royaume-Uni et aux États-Unis a sans doute prolongé l'épidémie (Atzrodt *et al.*, 2020).

Chatterjee *et al.*, (2020), émettent l'hypothèse que l'isolement social ou l'éloignement social pourrait restreindre la propagation du SARS-CoV-2 car il pourrait ralentir le facteur de propagation, et on ne sait pas si une nouvelle vague pandémique pourrait émerger lorsque des mesures de confinement prises seront supprimés (Boccia *et al.*, 2020). Il est essentiel que les gouvernements en tiennent compte avant le retour à la vie normale (Atzrodt *et al.*, 2020).

IV. Statut épidémiologique du COVID-19 en Algérie

En Afrique, le premier cas confirmé a été signalé en Égypte le 14 février 2020, et par la fin d'avril, il y avait plus de 37.000 cas enregistrés, en raison d'un large éventail de facteurs, tels que le nombre d'infections importées, la faible capacité à effectuer des tests pour COVID-19 ainsi que les mauvais efforts de surveillance. De nombreux pays africains étaient en état d'alerte élevée pour les cas entrants d'Europe et des États-Unis, prenant des mesures telles que la mise en quarantaine des arrivées ou l'interruption des voyages en provenance des

pays touchés (Sun *et al.*, 2020), indiquant que les voyages sont le principal contributeur à la maladie (Ebrahim *et al.*, 2020).

L'Algérie était considérée comme l'un des trois pays africains présentant le risque d'importation le plus élevé de COVID-19, avec l'Égypte et l'Afrique du Sud (Lounis, 2020). Le premier cas de COVID-19 en Algérie a été signalé le 25 février 2020, lorsqu'un ressortissant italien a été testé positif à Ouargla, quelques jours plus tard, le 1^{er} mars, deux cas ont été signalés dans la région de Blida au nord de l'Algérie, suite à leur contacts avec deux ressortissants algériens venus de France, qui testaient positivement pour COVID-19. Après cela, un groupe de cas s'est formé faisant de la province de Blida l'épicentre de l'épidémie en Algérie. Depuis lors, la propagation du virus en Algérie a traversé différentes phases endémiques, le nombre des cas nationaux diagnostiqués a commencé à augmenter (figure 2) [(Ababsa & Aouissi, 2020) ; (Hamidouche, 2020) ; (Kada *et al.*, 2020) ; (Rouabah *et al.*, 2020)]. Au 20 juin, 11.631 cas, 837 décès et 8324 récupérations ont été enregistrés (Worldometer, 2020).

L'analyse en laboratoire était l'un des maillons les plus faibles de l'Algérie pour faire face à la pandémie du COVID-19, le faible nombre de tests quotidiens et le temps de test relativement long ont augmenté la probabilité qu'un individu infectieux asymptomatique propage le virus avant d'être mis en quarantaine [(Lounis, 2020) ; (Rouabah *et al.*, 2020)].

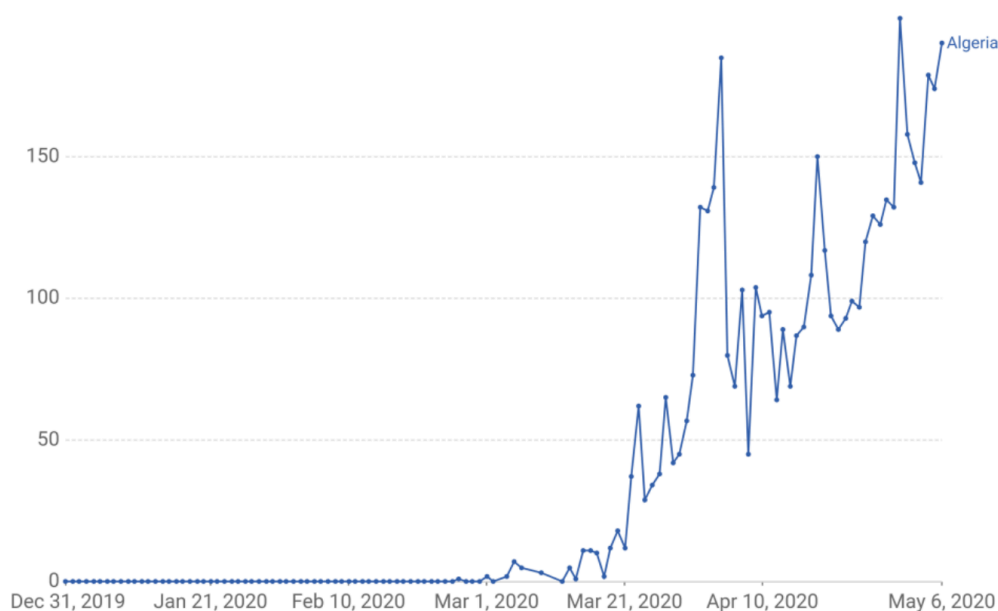


Figure 2: Cas de COVID-19 confirmés quotidiennement en Algérie (Lounis, 2020).

Le confinement et la quarantaine mis en place le 24 mars étaient sans aucun doute la solution la plus efficace pour contenir la progression du virus, tout d'abord en interdisant les rassemblements sportifs, suivis des écoles, puis les mosquées, ainsi que des transports en commun et des restrictions de voyage comme l'arrêt des avions et des bateaux de et vers l'Algérie [(Ababsa & Aouissi, 2020) ; (Lounis, 2020)]. Leur établissement, alors que seulement 264 cas ont été identifiés, a entraîné une amélioration de la situation (Kada *et al.*, 2020).

En Algérie, le Taux de létalité, estimé initialement à 15,78% le 13 avril, commence à diminuer 7 jours après la généralisation du protocole thérapeutique, pour atteindre 7,09% le 26 mai (figure 3), confirmant l'efficacité des mesures prises et la avantages d'utiliser le protocole hydroxychloroquine/azithromycine mis en place le 23 mars, pour les cas compliqués, il a été étendu à tous les cas confirmés le 06 avril. Rouabah *et al.*, (2020), estimés par leur modèle mathématique, que, espérons-le, le nombre de nouvelles infections disparaîtra d'ici la mi-septembre, si ce n'est pas le cas d'une deuxième vague, qui résulterait de la lourde inconscience du peuple algérien et de la mauvaise gestion de l'Etat.

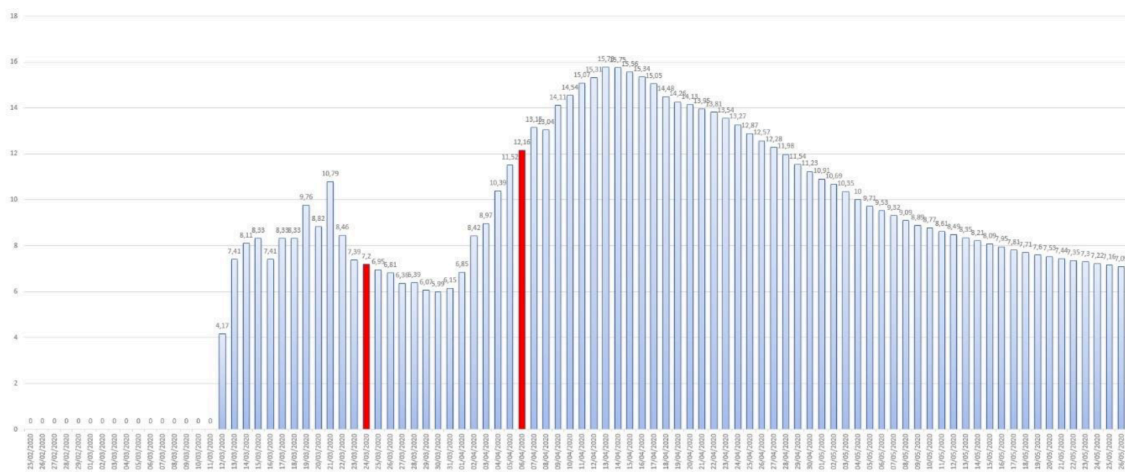
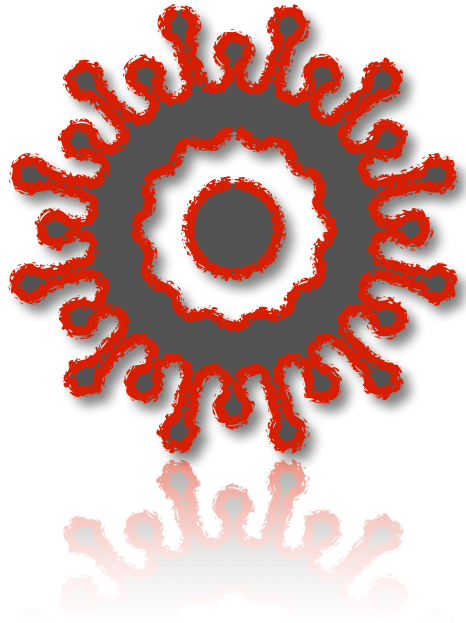


Figure 3: Taux de létalité des cas de COVID 19 en Algérie (Kada *et al.*, 2020).

premier marquage rouge: introduction du protocole hydroxychloroquine/azithromycine et
deuxième marquage rouge: généralisation à tous les cas positifs.



CHAPITRE DEUX:

SYNDROME
RESPIRATOIRE AIGU
SÉVÈRE-CORONAVIRUS-2
(SARS-COV-2)

Chapitre Deux: Syndrome respiratoire aigu sévère-Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)

Environ 70% des agents pathogènes émergents infectant les humains proviennent d'animaux, et les coronavirus (CoV) sont à l'avant-garde de ces agents pathogènes (**Ou et al., 2020**). Parmi les pandémies à médiation virale qui se sont rapidement propagées dans le monde au cours des vingt dernières années, les épidémies dépendantes du CoV semblent être les plus graves impliquées dans la pathologie pulmonaire (**Tsiambas et al., 2020**). Par conséquent, la fréquence croissante de l'émergence de zoonotiques qui ont franchi la barrière des espèces pour infecter les humains, entraînant des maladies respiratoires dont une pneumonie mortelle (**Stawiski et al., 2020**), sont très préoccupantes en raison de leur taux de mortalité élevé (**Prates et al., 2020**). De plus, de nouveaux coronavirus semblent émerger périodiquement chez l'homme, principalement en raison de la forte prévalence et de la large distribution des coronavirus, de la grande diversité génétique et de la recombinaison fréquente de leurs génomes, et de l'augmentation des activités d'interface homme-animal aussi (**Wu et al., 2020**).

I. Histoire des épidémies des coronavirus

Les coronavirus ont provoqué deux épidémies à grande échelle dans le passé (**Zhou et al., 2020**) et ont attiré beaucoup d'attention en tant qu'agents responsables des épidémies de syndromes respiratoires humains tels que le Syndrome Respiratoire Aigu Sévère (SRAS) et le Syndrome Respiratoire du Moyen-Orient (MERS), résultant du transfert zoonotique des animaux aux humains [(**Chen, 2020**) ; (**Gildenhuis, 2020**) ; (**Mani et al., 2020**) ; (**Ou et al., 2020**)].

Coronavirus de Syndrome Respiratoire Aigu Sévère (SARS-CoV) s'est produite entre novembre 2002 et juillet 2003 et a eu un taux de mortalité de 9.6%, provoquant 8098 infections en et 774 décès, avec la majorité des cas en Chine continentale et à Hong Kong, transmis par des animaux sur des marchés en plein air [(**Akram & Mannan, 2020**) ; (**Guarner, 2020**) ; (**Letko et al., 2020**) ; (**Lu et al., 2020**) ; (**Mani et al., 2020**) ; (**Taherizadeh et al., 2020**) ; (**Yeo et al., 2020**)].

Coronavirus du Syndrome Respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV) qui a été détecté pour la première fois en Arabie saoudite en 2012, neuf ans plus tard après l'épidémie de SRAS, il s'est propagé au Moyen-Orient, avec un taux de mortalité de 35% (**Akram & Mannan, 2020**), il a causé 2465 cas confirmés dans le monde, 896 décès et le virus circule toujours avec une moindre gravité [(**Guarner, 2020**) ; (**Lu et al., 2020**) ; (**Mani et al., 2020**) ; (**Taherizadeh et al., 2020**) ; (**Yeo et al., 2020**)].

Le SARS-CoV et le MERS-CoV sont les deux des virus zoonotiques, les chauve-souris/civette et les chameaux dromadaire sont leurs hôtes, respectivement [(**Akram & Mannan, 2020**) ; (**Oberemok et al., 2020**)]. Néanmoins, il est probable que le SARS-CoV-2 ait également eu un hôte animal intermédiaire avant qu'il ne soit transmis à l'homme de la même manière que le SRAS et le MERS (**Jogalekar et al., 2020**).

La fin de 2019 a été marquée par l'émergence d'un nouveau coronavirus, le syndrome respiratoire aigu sévère coronavirus 2, qui a provoqué une flambée de pneumonie virale, d'abord documentée à Wuhan, en Chine, à partir d'un marché local de fruits de mer à Huanan, où une source zoonotique probable a été spéculé pour provenir [(**Hoffmann et al., 2020**) ; (**Lai et al., 2020**) ; (**Lam et al., 2020**) ; (**Ou et al., 2020**) ; (**Sungnak et al., 2020**) ; (**To et al., 2020**) ; (**Valencia, 2020**) ; (**Walls et al., 2020**) ; (**Wang et al., 2020**) ; (**Wu et al., 2020**) ; (**Yan et al., 2020**) ; (**Yeo et al., 2020**) ; (**Zhang et al., 2020**) ; (**Zhang et al., 2020**) ; (**Zhou et al., 2020**)].

L'épidémie causée par le virus de COVID-19, a été identifiée dans la ville de Wuhan, dans la province du Hubei, le sud de la Chine continentale le 31 décembre 2019 et a été signalée à l'organisation mondiale de la santé (OMS), puis le 7 janvier, le Centre Chinois de Control et de la Prevention des Maladies (CDC) a isolé et confirmé ce pathogène en tant qu'un nouveau type de coronavirus à travers un écouvillonnage de la gorge d'un malade [(**Alméciga-Díaz et al., 2020**) ; (**Bhowmik et al., 2020**) ; (**van Doremalen et al., 2020**) ; (**Li et al., 2020**) ; (**Mani et al., 2020**) ; (**Morawska & Cao, 2020**) ; (**Sahu et al., 2020**) ; (**Tang et al., 2020**) ; (**Xia et al., 2020**) ; (**Xiao et al., 2020**) ; (**Xu et al., 2020**) ; (**Zhang et al., 2020**)].

Le nouveau coronavirus de 2019 a été nommé "2019-nCoV" par l'OMS le 12 janvier (**Akram & Mannan, 2020**). Plus tard, le 30 du même mois, l'OMS a déclaré que le virus

était une «urgence de santé publique de portée internationale» [(Valencia, 2020) ; (Walls et al., 2020) ; (Wu et al., 2020)]. Après cela, la Commission internationale de classification des virus (ICTV) a classé le 2019-nCoV comme coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère 2 le 11 février et à la même période, l'OMS a nommé la maladie virale, COVID-19 (figure 4) [(Akram & Mannan, 2020) ; (Anastasopoulou & Mouzaki, 2020) ; (Guarner, 2020) ; (Lai et al., 2020) ; (Wang et al., 2020) ; (Xia et al., 2020)].

Le SARS-CoV-2 est le troisième nouveau coronavirus à provoquer une épidémie à grande échelle au 21^e siècle [(Alanagreh et al., 2020) ; (Banerjee et al., 2020) ; (Coutard et al., 2020) ; (Gu et al., 2020) ; (Guarner, 2020) ; (Gurwitz, 2020) ; (Kandeel et al., 2020) ; (Oberemok et al., 2020) ; (Stawiski et al., 2020) ; (Xu et al., 2020)]. Bien que le MERS et le SRAS antérieurs aient eu un taux de mortalité plus élevé, la spécificité de ce nouveau virus est qu'il se propage beaucoup plus rapidement (To et al., 2020). Il s'est propagée à l'échelle mondiale au point que l'OMS l'a déclarée comme pandémie le 11 mars [(Bhowmik et al., 2020) ; (Dagur &

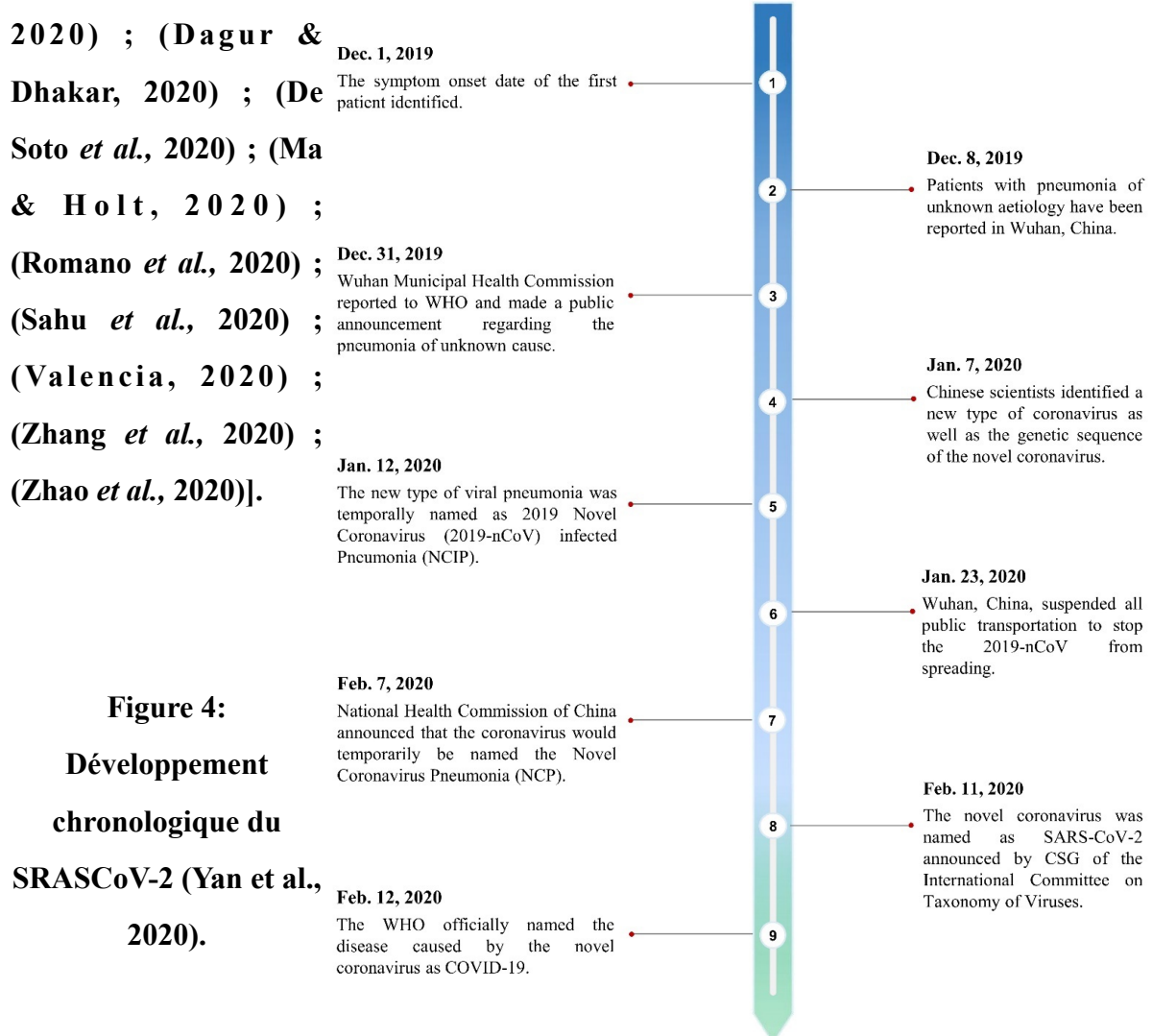


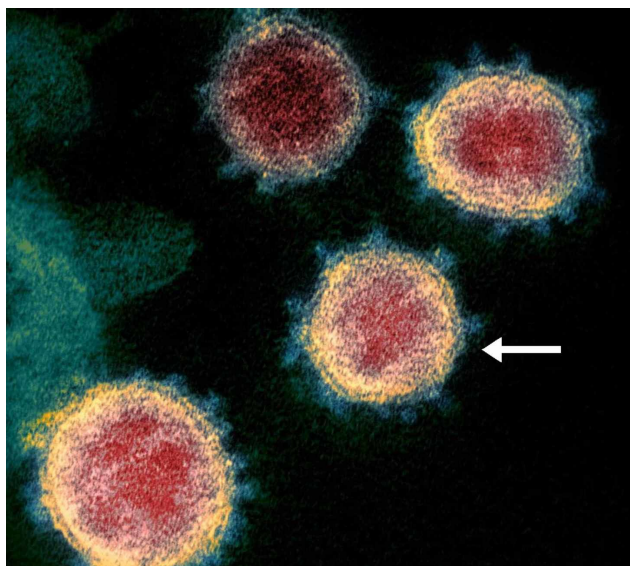
Figure 4:
Développement
chronologique du
SRASCoV-2 (Yan et al.,
2020).

La pandémie virale a progressé dans le monde entier avec une morbidité et une mortalité résultantes significatives [(Cheng *et al.*, 2020) ; (Shang *et al.*, 2020)], et continue de se propager rapidement à travers le monde et le nombre de personnes touchées et décédées augmente à un rythme alarmant (Prabhakar *et al.*, 2020), tout en ayant des impacts sociétaux et économiques dévastateurs [(Prates *et al.*, 2020) ; (Shang *et al.*, 2020)].

II. Les Coronavirus

Les coronavirus (CoVs) sont un grand groupe de virus communs à de nombreux animaux, y compris les humains, et sont largement distribués dans la nature (Alanagreh *et al.*, 2020). Ils sont sphériques avec des pointes en surface [(Anastasopoulou & Mouzaki, 2020) ; (Taherizadeh *et al.*, 2020) ; (Wu *et al.*, 2020)], de gros peplomères qui le font ressembler à un manteau extérieur en forme de couronne vu sur la microscopie électronique (figure 5), d'où le nom corona, qui signifie "couronne" ou "halo", ressemblant à l'apparence de "couronne solaire" [(Alanagreh *et al.*, 2020) ; (Cheng *et al.*, 2020) ; (De Soto *et al.*, 2020) ; (Dhar Chowdhury & Oommen, 2020) ; (Valencia, 2020)], représentant ainsi la protéine structurale "protéine S" des coronavirus (Coutard *et al.*, 2020).

Figure 5: Image de microscopie électronique (EM) des virions du SARS-CoV-2 avec la flèche pointant vers un seul virion (Valencia, 2020).



Les CoVs ont un total de 39 espèces sous le vaste domaine de *Riboviria*, appartiennent à la famille des *Coronaviridae*, sous-ordre des *Cornidovirineae* de l'ordre des *Nidovirales* (figure 6) [(Gorbalenya *et al.*, 2020) ; (Lu *et al.*, 2020) ; (Mani *et al.*, 2020) ; (Taherizadeh *et al.*, 2020) ; (Valencia, 2020)]. Ce sont des virus à ARN à sens positif non segmentés, enveloppés, avec le plus grand génome à ARN connu (26-32 Ko) [(Alanagreh *et al.*, 2020) ; (Anastasopoulou & Mouzaki, 2020) ; (Coutard *et al.*, 2020) ; (Dagur & Dhakar, 2020) ; (De Soto *et al.*, 2020) ; (Guarner, 2020) ; (Hillen *et al.*, 2020) ; (Kandee

et al., 2020) ; (Mani *et al.*, 2020) ; (Pillaiyar *et al.*, 2020) ; (Valencia, 2020) ; (Wang *et al.*, 2020) ; (Wu *et al.*, 2020) ; (Yeo *et al.*, 2020)]. La sous-famille des *Coronavirinae* comprend quatre genres, dont *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* et *Deltacoronavirus*, tandis que les CoVs α et β -CoV infectent les mammifères, en particulier les chauves-souris, les CoVs γ et δ -CoV infectent généralement les oiseaux [(Akram & Mannan, 2020) ; (Anastasopoulou & Mouzaki, 2020) ; (Mani *et al.*, 2020) ; (Ou *et al.*, 2020) ; (Stawiski *et al.*, 2020) ; (Taherizadeh *et al.*, 2020) ; (Tsiambas *et al.*, 2020) ; (Wu *et al.*, 2020)].

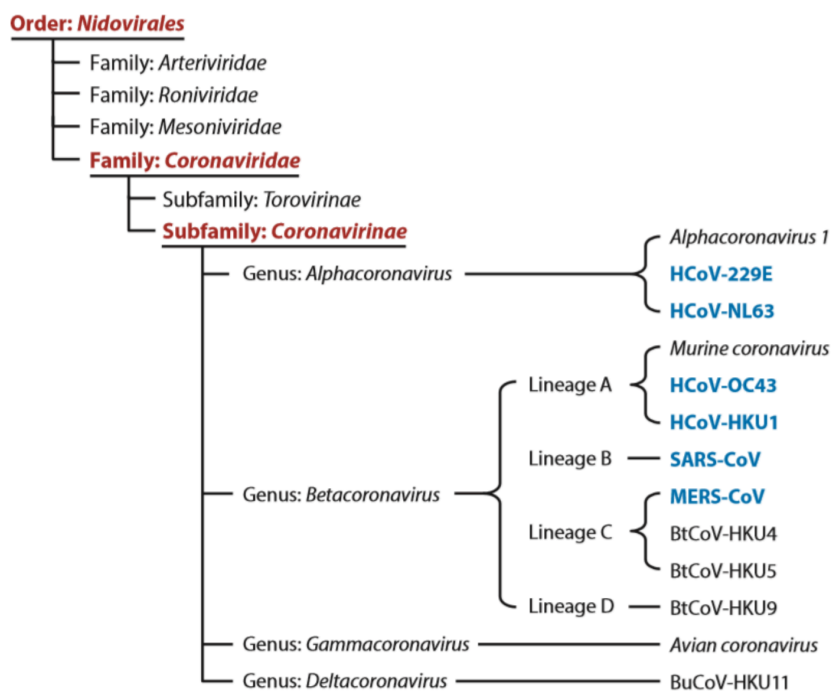


Figure 6: Schéma de classification du HCoV et autres coronavirus (Yan *et al.*, 2020).

Les coronavirus animaux sont de nature zoonotique et ils sont capables de générer des virus mutants qui peuvent passer par d'autres hôtes tels que l'homme (Taherizadehet *et al.*, 2020). Ils ont été identifiés chez plusieurs hôtes aviaires, ainsi que chez divers mammifères, notamment des chameaux, des chauves-souris, des civettes de palmier masquées, des souris, des chiens et des chats [(Akram & Mannan, 2020) ; (Dagur & Dhakar, 2020) ; (Lu *et al.*, 2020)], cependant, ces virus sont naturellement hébergés et façonnés de manière évolutive par les chauves-souris, leur réservoir naturel, dans lequel ils ont, de manière brumeuse, franchi la barrière des espèces pour infecter les humains, entraînant des maladies respiratoires, y compris une pneumonie mortelle [(Stawiski *et al.*, 2020) ; (Tang *et al.*, 2020) ; (Wu *et al.*, 2020)]. Les CoVs subissent fréquemment une recombinaison, obtenant de vastes étendues de matériel génétique à la fois (Letko *et al.*, 2020). De plus, ils ont des ARN-

polymérasés-ARN-dépendantes (RdRP) sujettes aux erreurs et des événements mutationnels qui se produisent fréquemment, entraînant une diversité de quasi-espèces étroitement associée à l'évolution adaptative et à la capacité de provoquer des maladies (Chen, 2020).

Bien que l'histoire des CoVs ait commencé dans les années 1940, le premier coronavirus humain a été isolé de sécrétions respiratoires d'un homme souffrant d'un rhume par Tyrell et Bynoein en 1960 [(Cheng *et al.*, 2020) ; (Pillaiyar *et al.*, 2020) ; (Taherizadeh *et al.*, 2020) ; (Valencia, 2020)]. Depuis le milieu des années 1960, six espèces pathogènes ont été identifiées comme coronavirus humains (HCoV) qui infectent spécifiquement les humains et provoquent des maladies (tableau 1) [(De Soto *et al.*, 2020) ; (Pillaiyar *et al.*, 2020) ; (Valencia, 2020) ; (Wu *et al.*, 2020)]. Ceux-ci incluent les α CoV: HCoV-NL63 (Human CoV-NL63) et HCoV-229E, les β CoVs: HCoV-OC43 (Human CoV-OC43), HKU1 (Human CoV U1), avec une faible pathogénicité provoquant de légers symptômes pseudo-grippaux, à l'inverse de SARS-CoV, MERS-CoV qui sont hautement pathogènes [(De Soto *et al.*, 2020) ; (Mani *et al.*, 2020) ; (Stawiski *et al.*, 2020) ; (Taherizadeh *et al.*, 2020) ; (Valencia, 2020) ; (Walls *et al.*, 2020) ; (Wu *et al.*, 2020) ; (Xu *et al.*, 2020)], représentant une menace sérieuse pour les humains et une gamme d'hôtes de mammifères, causant des maladies respiratoires, entériques, gastro-intestinales, rénales, hépatiques et neurologiques [(Ou *et al.*, 2020) ; (Pillaiyar *et al.*, 2020) ; (Prabhakar *et al.*, 2020) ; (Stawiski *et al.*, 2020)].

Tableau 1: Classification, découverte et hôte naturel des coronavirus (Pillaiyar *et al.*, 2020).

HCoV	Coronaviruses	Découverte	Récepteur cellulaire	Hôte naturel
α -Coronaviruses	HCoV-229E	1966	CD13	Bats
	HCoV-NL63	2004	ACE2	Palm Civets, Bats
β -Coronaviruses	HCoV-OC43	1967	9-O-Acetylated sialic acid	Cattle
	HCoV-HKU1	2005	ACE2	Mice
	SRAS-CoV	2003	ACE2	Palm
	MERS-CoV	2012	DPP4	Civets, Bats, Camels

III. Syndrome Respiratoire Aigu Sévère-Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)

III.1. Généralité

Le SARS-CoV-2 est le septième membre pathogène des coronavirus humains [(Andersen *et al.*, 2020) ; (Banerjee *et al.*, 2020) ; (Taherizadeh *et al.*, 2020) ; (Wu *et al.*, 2020) ; (Xu *et al.*, 2020)], un nouveau virus zoonotique (Prabhakar *et al.*, 2020), qui a franchi la barrière des espèces pour infecter l'homme [(Bhowmik *et al.*, 2020) ; (Chen, 2020)], qui évolue rapidement où les mutations vieilles persistent ou se diluent et de nouvelles mutations se produisent (Yang *et al.*, 2020), provoquant un syndrome respiratoire sévère chez l'homme (Yan *et al.*, 2020).

Le virus est très contagieux, se propageant rapidement dans le monde entier, touchant tous les individus, en particulier les personnes âgées, les personnes aux antécédents génétiques et immunologiques divers, notamment ceux qui présentent de multiples troubles sous-jacents et des données démographiques variées comme le sexe et les conditions environnementales [(Bhowmik *et al.*, 2020) ; (De Soto *et al.*, 2020) ; (Li *et al.*, 2020)].

La gravité de la maladie est le plus souvent un facteur indirect important dans la capacité du virus à se propager (Chen, 2020). Les complications sont principalement associées à la charge virale, la virulence, la voie d'infection, l'âge et au statut immunitaire de l'hôte (De Soto *et al.*, 2020).

III.2. L'Origine du virus

Même si l'origine exacte du virus n'est toujours pas claire, la question continue de circuler. Est-il venu d'animaux ou d'un laboratoire? (Oberemok *et al.*, 2020).

Phylogénétiquement, SARS-CoV-2 a montré une proche association avec quelques coronavirus de chauve-souris, bat-SL-CoVZC45 et bat-SL-CoVZXC21 avec 88% de similitude, puis 79% avec SARS-CoV, 50% pour MERS-CoV et le plus élevé était RaTG3 avec 96% [(Bhowmik *et al.*, 2020) ; (Jiang *et al.*, 2020) ; (Jogalekar *et al.*, 2020) ; (Lai *et al.*, 2020) ; (Romano *et al.*, 2020) ; (Yan *et al.*, 2020)], ajoutant à ceux, Pangolin-CoV avec une similitude de 91,02% (figure 7) (Oberemok *et al.*, 2020).

Les analyses génétiques et structurelles indiquent que le SARS-CoV-2 est un nouveau coronavirus, qui est né de la sélection naturelle chez un animal hôte avant le transfert

Syndrome Respiratoire Aigu Severe-Coronaviru-2

zoonotique et/ou de la sélection naturelle chez l'homme après le transfert zoonotique [(Anastasopoulou & Mouzaki, 2020) ; (Andersen *et al.*, 2020)].

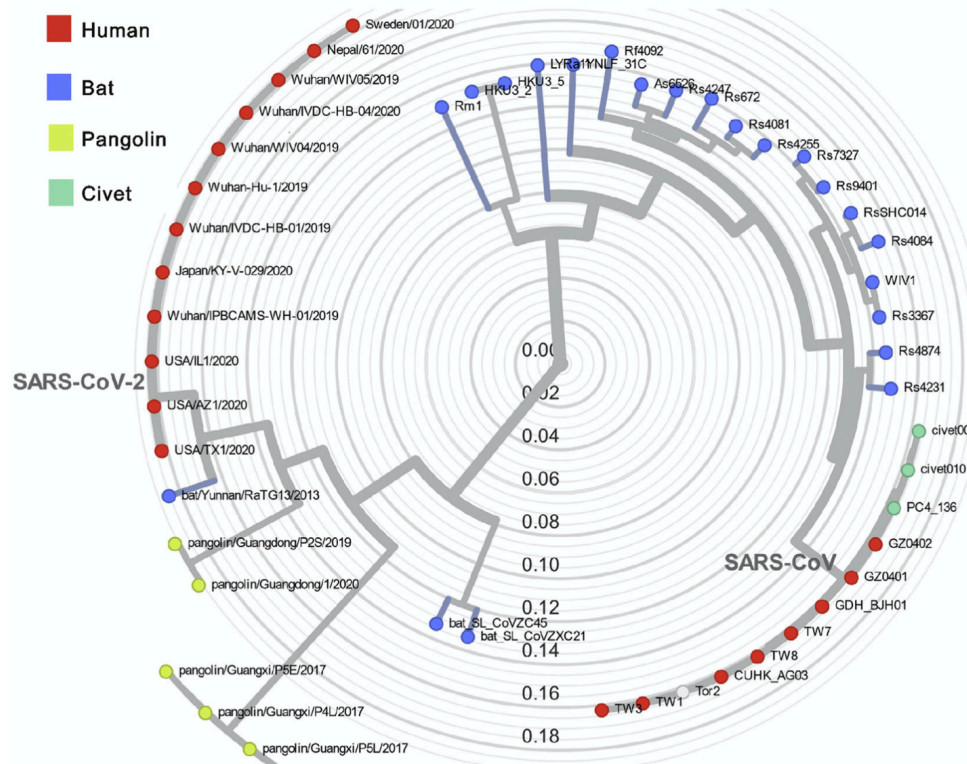


Figure 7: L'arbre phylogénétique des coronavirus de type SRAS complète les séquences du génome et le génome de SRAS-CoV, MERS-CoV et SARS-CoV-2 (Li *et al.*, 2020).

Un bon nombre des premiers cas étaient liés au marché de gros, des fruits de mer de Huanan dans la ville de Wuhan, province du Hubei, où le virus serait originaire [(Akram & Mannan, 2020) ; (Chen, 2020) ; (Lu *et al.*, 2020)]. Jusqu'à maintenant, aucun mammifère autre que les chauves-souris n'a été déclaré infecté par un SARS-CoV-2, à l'exception du Pangolin (figure 8) [(Akram & Mannan, 2020) ; (Lam *et al.*, 2020) ; (Zhang *et al.*, 2020)]. Selon plusieurs études, les pangolins peuvent avoir fourni un gène de spicules partielle au SARS-CoV-2, en raison de la compatibilité dans les sites fonctionnels critiques du nouveau virus et du virus isolé d'un pangolin (Tang *et al.*, 2020), en plus de la similitude de séquence élevée de 97,4% d'acides aminés dans le domaine de liaison aux récepteurs (RBD) avec les coronavirus du pangolin du Guangdong, en faisant l'hypothèse d'une évolution convergente à médiation sélective plutôt que d'une recombinaison (Lam *et al.*, 2020). Cela suggère également que les espèces de pangolins peuvent être des hôtes réservoirs à long terme pour ces virus, ce qui est surprenant car les pangolins sont des animaux solitaires avec des tailles de population relativement petites [(Akram & Mannan, 2020) ; (Zhang *et al.*, 2020)].

Oberemok *et al.*, (2020), suggèrent, sur la base d'alignements génomiques, que le virus du COVID-19 pourrait être le résultat de la recombinaison du matériel génétique de deux virus différents, l'un similaire au virus de la chauve-souris en fer à cheval chinois et l'autre plus proche du virus du pangolin (deux virus divergents auraient pu infecter le même organisme simultanément).

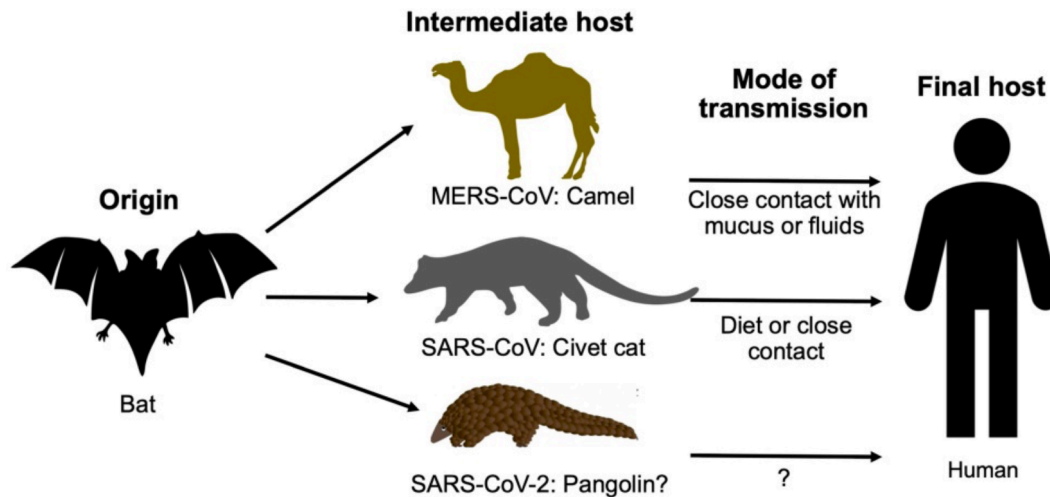


Figure 8: Les hôtes intermédiaires de SARS-CoV-2/SRAS-CoV/MERS-CoV (Yi *et al.*, 2020).

Étant donné, la liaison à haute affinité de la protéine de spicules du virus à l'ACE2 humaine, et la découverte de coronavirus comme SARS-CoV des pangolins avec des RBDs presque identiques, fournit une explication plus parcimonieuse de la façon dont le SARS-CoV-2 les a acquis par recombinaison ou mutations, plaide contre les scénarios basés sur la culture cellulaire ou le produit d'une manipulation délibérée. De même, les données génétiques montrent de manière irréfutable que le SARS-CoV-2 n'est dérivé d'aucun "backbone" d'un virus précédemment utilisée (Andersen *et al.*, 2020).

III.3. Classification

SARS-CoV-2 est un membre de la lignée B du genre *Betacoronavirus*, regroupé dans le sous-genre *Sarbecovirus*, appartenant à la famille des *Coronaviridae*, sous-famille des *Coronavirinae* (figure 9) [(Chen, 2020) ; (De Soto *et al.*, 2020) ; (Jiang *et al.*, 2020) ; (Lai *et al.*, 2020) ; (Lan *et al.*, 2020) ; (Oberemok *et al.*, 2020) ; (Romano *et al.*, 2020) ; (Talluri, 2020) ; (Walls *et al.*, 2020) ; (Wang *et al.*, 2020) ; (Xu *et al.*, 2020)].

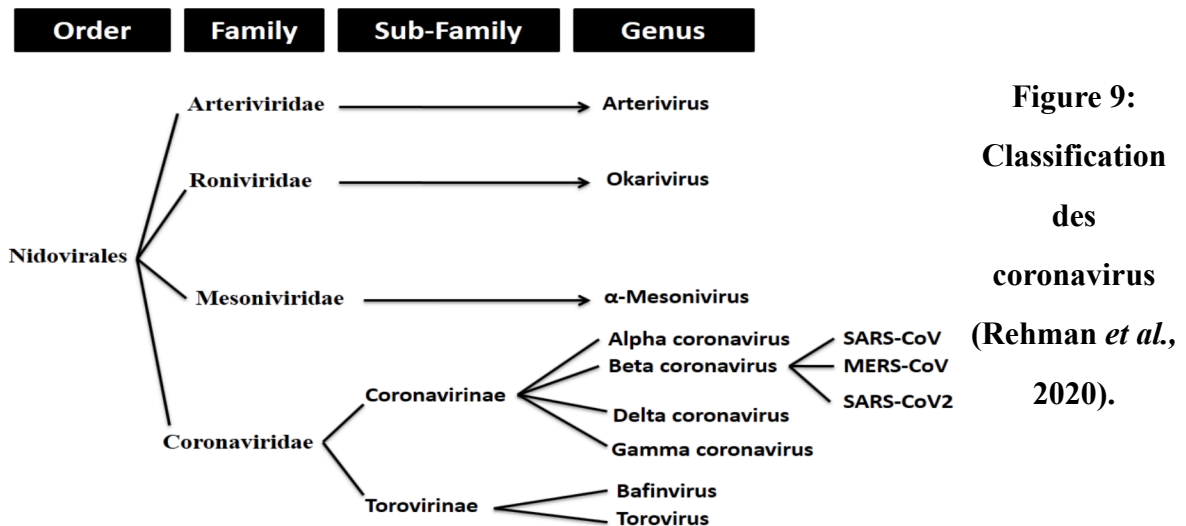


Figure 9:
Classification
 des
 coronavirus
 (Rehman *et al.*, 2020).

III.4. Structure

Le virion est sphérique, d'environ 120 nm de diamètre avec une nucléocapside hélicoïdale enveloppée par une bicouche lipidique dérivée de l'hôte, possédant des spicules distinctives en forme de couronne, d'environ 9 à 12 nm sur leur surface avec un génome à ARN emballé en elle (figure 10) [(Akram & Mannan, 2020) ; (Banerjee *et al.*, 2020) ; (Cheng *et al.*, 2020) ; (Dhar Chowdhury & Oommen, 2020)].

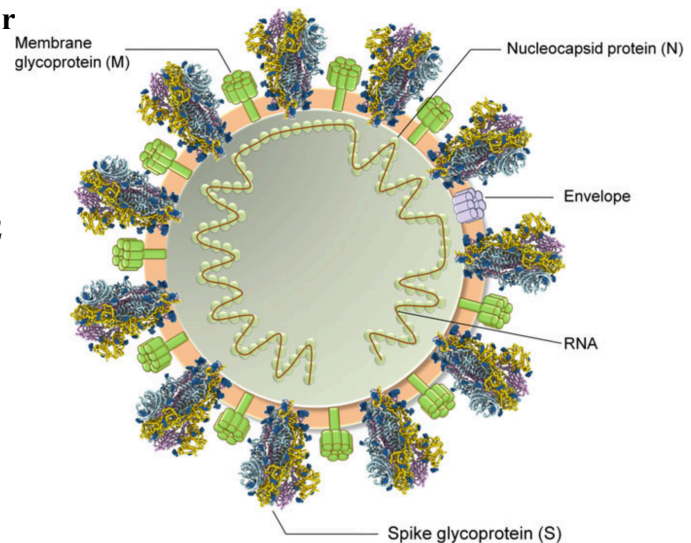


Figure 10: Structure du SARS-CoV-2
 (Kumar *et al.*, 2020).

III.5. Génome

Le SARS-CoV-2 a un ARN simple brin, non segmenté, à sens positif (+ss ARN), contenant un génome de 30 kb avec 14 cadres de lecture ouverts (ORFs) et 38% de contenu G+C, codant pour 9860 acides aminés (AA), parmi les plus grands génomes d'ARN connus (figure 11) [(Anastasopoulou & Mouzaki, 2020) ; (Caly *et al.*, 2020) ; (Jiang *et al.*, 2020) ; (Kumar *et al.*, 2020) ; (Lai *et al.*, 2020) ; (Oberemok *et al.*, 2020) ; (Romano *et al.*, 2020) ; (Talluri, 2020)]. Le génome code pour les protéines structurales et non structurales (Nsp)

avec différentes fonctions [(Akram & Mannan, 2020) ; (Anastasopoulou & Mouzaki, 2020) ; (Banerjee *et al.*, 2020) ; (Bhowmik *et al.*, 2020) ; (Jogalekar *et al.*, 2020) ; (Wu, 2020)].

L'ARN génomique a une coiffe de 5' et une queue en poly-A 3' avec une caractérisation du génome montrant deux régions non traduites flanquantes, les 5'UTR -265 nucléotides et les 3'UTR -358 nucléotides de long [(Anastasopoulou & Mouzaki, 2020) ; (Romano *et al.*, 2020)].

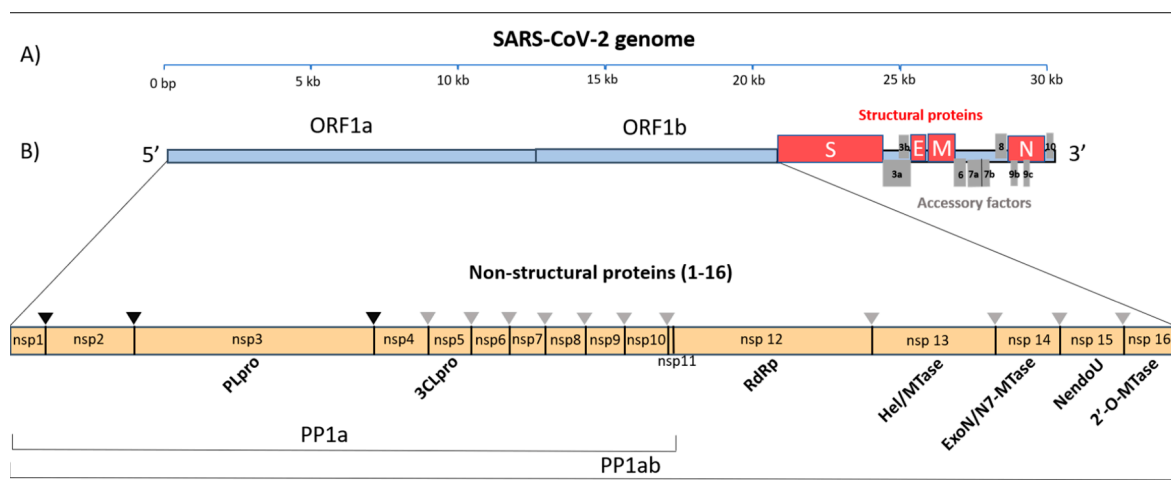


Figure 11: Diagramme schématique du génome polycistronique SARS-CoV-2 (A) du génome du SRAS-COV-2 organisé en ORF individuels (triangles noirs/gris = sites de clivage) (B) (Romano *et al.*, 2020).

Les protéines structurales codées par la terminaison 3 incluent la glycoprotéine de spicule (S: se compose de 2 domaines — S1 et S2), la protéine d'enveloppe (E), la protéine de membrane (M) et la protéine de nucléocapside (N) [(Akram & Mannan, 2020) ; (Banerjee *et al.*, 2020) ; (Jogalekar *et al.*, 2020) ; (Wu, 2020)], et l'extrémité 5' du génome se compose de gènes accessoires spécifiques à l'espèce, codant pour les polyprotéines pp1a et pp1b, où pp1a est ensuite divisée en protéines non structurales (Nsp) qui participent au génome transcription et réplication [(Anastasopoulou & Mouzaki, 2020) ; (Bhowmik *et al.*, 2020)].

ORF1ab est une grande polyprotéine codant pour seize protéines non structurales: nsp1 (supprime la réponse antivirale de l'hôte), nsp2, nsp3 (une protéase de type papaïne), nsp4, nsp5 (protéinase de type 3C), nsp6, nsp7 et nsp8 forme un complexe une primase, nsp9 (responsable de l'activité de liaison ARN / ADN), nsp10, nsp12 (ARN polymérase ARN-

dépendante) (RdRp), nsp13 (hélicase), nsp14 (exonucléase 3 'à 5'), nsp15 (endoribonucléase), et nsp11 (**figure 12**) [(Bhowmik *et al.*, 2020) ; (Helmy *et al.*, 2020) ; (Romano *et al.*, 2020) ; (Wu, 2020) ; (Yang *et al.*, 2020)]. A savoir, le gène ORF1ab qui code pour la réplicase/transcriptase requise pour la réplication du génome viral, ajoutant à cela l'incorporation d'un site de clivage polybasique dans l'ARN viral, pourrait être important pour la pathogénèse virale et la transmissibilité [(Akram & Mannan, 2020) ; (Tang *et al.*, 2020)].

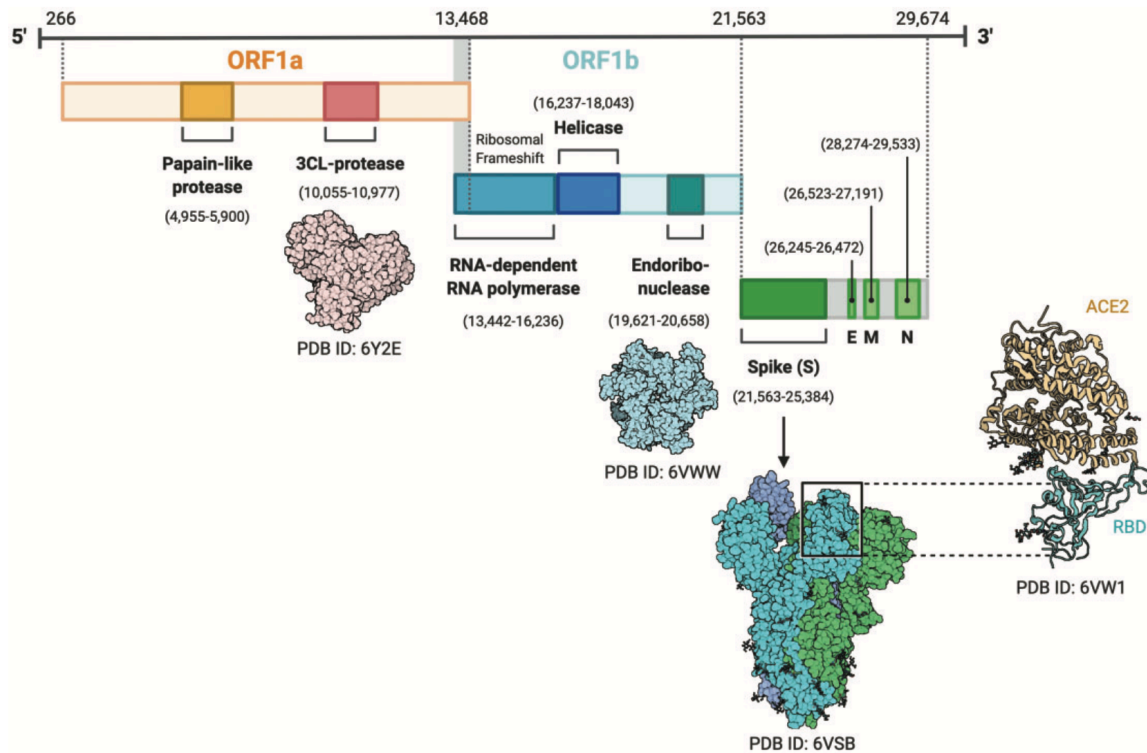


Figure 12: Organisation génomique du SARS-CoV-2 (Joglekar *et al.*, 2020).

III.6. Mutations

En tant que virus à ARN, ça été émis l'hypothèse que le SARS-CoV-2 mute plus rapidement que les virus à ADN (Banerjee *et al.*, 2020), avec des mutations se produisant à chaque cycle de réplication (Lu *et al.*, 2020).

Au début de la propagation virale et sur la base d'une analyse génétique de la population de 103 génomes du SARS-CoV-2, le virus était divisé en deux lignées principales (L et S), ces deux étaient bien définies par seulement deux polymorphismes à nucléotide unique étroitement liés (SNP) qui montrent une liaison complète entre les souches du SARS-CoV-2 (Tang *et al.*, 2020). Les scientifiques pensent que ces changements ont amélioré la virulence des deux souches circulantes du virus, ce qui indique que la lignée L représentant la

«souche mortelle» (~70%) s'est avérée plus répandue que la lignée S qui représentait la «moins virulente» (~30%) [(Alanagreh *et al.*, 2020) ; (Tang *et al.*, 2020)].

Près d'un mois après la première étude, un réseau phylogénétique de 160 génomes du SARS-CoV-2 en grande partie complets et tout en utilisant un virus de chauve-souris en tant que groupe externe, aboutissant à la racine du réseau (**figure 13**). Trois variantes centrales ont été trouvées, distinguées par des changements d'acides aminés, qui ont été nommés A, B et C, A étant le type ancestral, il a été trouvé dans des proportions importantes en Asie de l'Est, en Amérique et en Australie. En outre, le nœud B est dérivé de A par deux mutations et les types B étaient les types les plus courants en Asie de l'Est, et enfin, le type C qui diffère de son parent type B par une mutation non synonyme, était le principal type européen et était absent en Chine continentale [(Forster *et al.*, 2020) ; (Majeed & Shajar, 2020)].

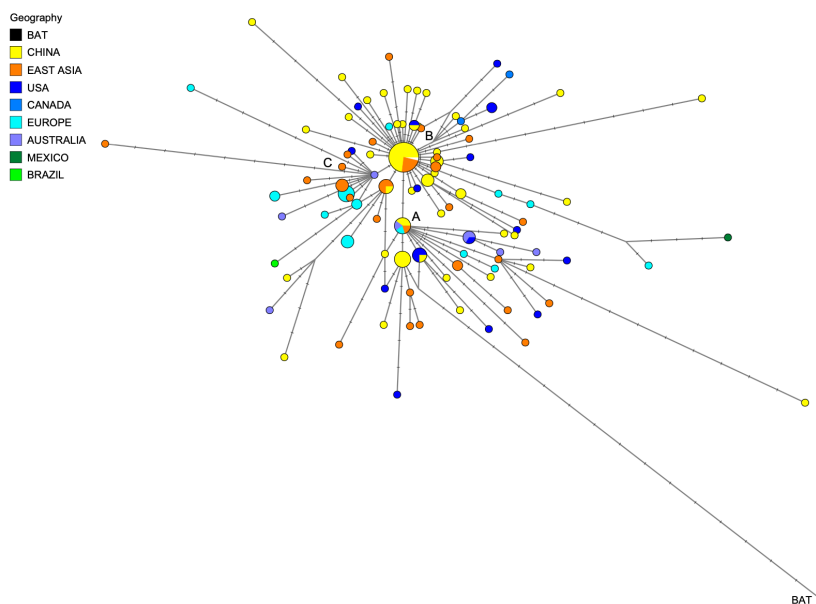


Figure 13: Réseau phylogénétique de 160 génomes du SARS-CoV-2 avec le nœud A, le groupe racinaire obtenu avec l'isolat de coronavirus de chauve-souris BatCoVraTG13 (Forster *et al.*, 2020).

Forster *et al.*, (2020), ont construit ce réseau viral pour montrer les génomes viraux ancestraux existant aux côtés de leurs génomes filles nouvellement mutés, les modèles phylogéographiques du réseau sont potentiellement affectés par des histoires migratoires distinctives, des événements fondateurs et la taille de l'échantillon.

Plus récemment, une analyse phylogénétique basée sur des génomes complets, a caractérisé les schémas géographiques et temporels des mutations anciennes et nouvelles, examiné le profil génomique et identifié des mutations fréquentes, déduit le déséquilibre de la

liaison et la structure des haplotypes, construit les voies d'évolution et corrélé les groupes phylogénétiques avec les mutations. Six grands sous-groupes de souches de SARS-CoV-2 ont été identifiés avec de fortes préférences géographiques et étaient caractérisés par 14 mutations communes, dont la plupart se sont produites dans ORF1ab, à l'exception de S, N, ORF3a et ORF8. Cette classification de six sous-groupes fournit une taxonomie basée sur la mutation des souches virales et explique l'hétérogénéité des souches au sein de chacun des types L et S et des types A, B, C précédemment signalés (**Yang et al., 2020**).

Les mutations peuvent augmenter l'adéquation du virus à l'environnement, tout en augmentant le risque de résistance aux médicaments, en modifiant le taux de létalité et en réduisant l'efficacité des vaccins (**Yang et al., 2020**). Bien que certaines mutations soient pathogènes, d'autres peuvent être favorables et subiront une pression de sélection positive (**Banerjee et al., 2020**).

III.7. Cycle de la vie du virus

Les coronavirus humains utilisent des composants cellulaires de l'hôte pour réaliser divers processus physiologiques, y compris l'entrée virale, la réplication génomique, l'assemblage et le bourgeonnement des virions, entraînant ainsi des dommages pathologiques pour l'hôte (**Pillaiyar et al., 2020**). La réplication du SARS-CoV-2 a un processus complexe qui implique la synthèse d'ARN, la relecture et le coiffage (**Romano et al., 2020**).

III.7.1. Entrée virale

Tous les CoVs codent pour une glycoprotéine de surface, une spicule ancrée dans l'enveloppe virale qui se lie au récepteur de la cellule hôte et assure la médiation de l'entrée virale, car l'entrée cellulaire est une action essentielle pour la transmission entre espèces [(**Letko et al., 2020**) ; (**Walls et al., 2020**) ; (**Wang et al., 2020**)]. Les protéines CoVs S (S) sont des protéines de fusion virales typiques de classe I (~1200 AA de long), qui contribuent à la reconnaissance et à la liaison au récepteur cellulaire, au tropisme tissulaire et à la pathogénèse [(**Coutard et al., 2020**) ; (**Ou et al., 2020**) ; (**Shang et al., 2020**) ; (**Walls et al., 2020**) ; (**Wang et al., 2020**)]. Elles se composent de trois domaines: un domaine extracellulaire (CE), un domaine d'ancrage transmembranaire et une courte queue intracellulaire.

EC a deux sous-unités fonctionnelles, une sous-unité de liaison aux récepteurs S1 (elle contient deux domaines indépendants, un domaine N-terminal (S1-NTD) et un domaine de liaison aux récepteurs (RBD), qui joue un rôle clé dans la reconnaissance et la liaison des récepteurs et une sous-unité de fusion membranaire S2 (C-terminale S2-membrane-protein ancrée au site S2'), avec un clivage de protéase requis pour l'activation du potentiel de fusion, de la protéine S [(Banerjee *et al.*, 2020) ; (Coutard *et al.*, 2020) ; (Hoffmann *et al.*, 2020) ; (Lan *et al.*, 2020) ; (Letko *et al.*, 2020) ; (Ou *et al.*, 2020) ; (Romano *et al.*, 2020) ; (Wang *et al.*, 2020)].

Le SARS-CoV-2 pénètre dans la cellule grâce à la reconnaissance des récepteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) par la glycoprotéine de spicule [(Romano *et al.*, 2020) ; (Sungnak *et al.*, 2020) ; (Valencia, 2020)]. Ces récepteurs appartiennent à la famille ACE qui se compose d'un PD (domaine peptidase) N-terminal et d'un domaine de type collectrin C-terminal (CLD) (Yan *et al.*, 2020), il inactive l'angiotensine II tout en générant de l'angiotensine, ayant un rôle physiologique dans le contrôle de la vasoconstriction et de la pression artérielle [(Gurwitz, 2020) ; (Yan *et al.*, 2020)]. SARS-CoV-2 S-protein-RBD et ACE2-PD ont identifié des résidus clés impliqués dans leur interaction d'affinité plus élevée [(Andersen *et al.*, 2020) ; (Stawiski *et al.*, 2020) ; (Yan *et al.*, 2020)], en raison de la région du motif de liaison au récepteur (RBM), dans la moitié carboxy-terminale de la RBD [(Lan *et al.*, 2020) ; (Letko *et al.*, 2020)].

Les analyses structurales et informatiques prédisent que le SARS-CoV-2 utilise non seulement l'ACE2 humain comme récepteur hôte, mais qu'il l'utilise plus efficacement et que l'interaction RBD-ACE2 n'est pas idéale mais plus optimisée [(Andersen *et al.*, 2020) ; (Letko *et al.*, 2020) ; (Ma & Holt, 2020) ; (Oberemok *et al.*, 2020) ; (Ou *et al.*, 2020) ; (Shang *et al.*, 2020) ; (Xiao *et al.*, 2020) ; (Yeo *et al.*, 2020) ; (Zhou *et al.*, 2020)]. L'affinité de liaison à elle seule est peu susceptible d'expliquer la transmissibilité inhabituelle du SARS-CoV-2, comme si le site de clivage de la furine (FCS) unique à la frontière S1-S2 de la protéine de spicule SARS-CoV-2, qui peu jouer un rôle dans la facilitation de la transmission rapide d'homme à homme [(Andersen *et al.*, 2020) ; (Lan *et al.*, 2020) ; (Wang *et al.*, 2020)]. Cependant, une étude récente de Xia *et al.*, (2020), a montré que le FCS n'est peut-être pas aussi critique qu'on le pensait auparavant pour la capacité de fusion élevée du SARS-CoV-2.

L'amorçage de la Sérine Protéase Transmembranaire 2 (TMPRSS2) est important pour l'activation de la protéine S du SARS-CoV-2 (**Ou et al., 2020**), elle clive le segment C-terminal de l'ACE2 et améliore l'entrée virale induite par la protéine S [(**Hoffmann et al., 2020**) ; (**Yan et al., 2020**)]. ACE2 et TMPRSS2, en particulier TMPRSS2, sont co-localisés dans les mêmes cellules hôtes, cette dernière exerce des effets hydrolytiques responsables de l'amorçage de la protéine S et de l'entrée virale dans les cellules cibles (**figure 14**) [(**Gu et al., 2020**) ; (**Hoffmann et al., 2020**)]. Mais TMPRSS2 n'était exprimé que dans un sous-ensemble de cellules ACE2+, suggérant que le virus pourrait utiliser des voies alternatives, en particulier la cathepsine B, qui était exprimée dans plus de 70 à 90% des cellules ACE2+/TMPRSS2- (**Sungnak et al., 2020**). Un autre récepteur humain, CD147 (également connu sous le nom d'inducteur de métalloprotéinase à matrice extracellulaire (EMMPRIN)), a été récemment identifié comme une voie possible d'entrée virale [(**Akram & Mannan, 2020**) ; (**Romano et al., 2020**) ; (**Su et al., 2020**) ; (**Ulrich & Pillat, 2020**)].

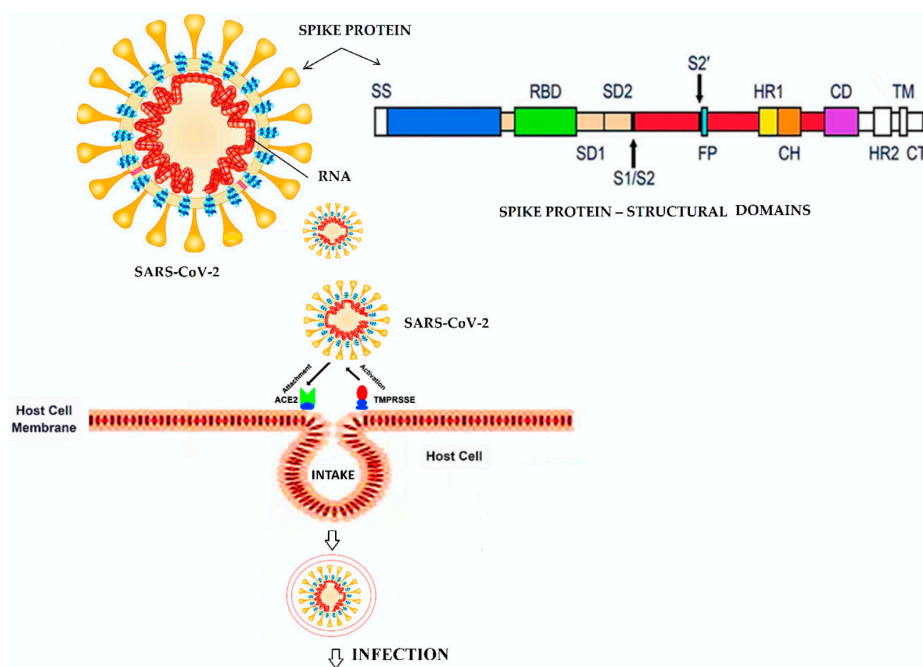


Figure 14:
L'interaction de la protéine S virale avec ACE2 (Nadeem et al., 2020).

III.7.2.Réplication

La réplication du nouveau virus commence après la liaison de sa protéine de spicule, à la surface cellulaire ACE2 de l'hôte [(**Pillaiyar et al., 2020**) ; (**Zhang et al., 2020**)]. La réplication virale primaire est présumée de se produire dans l'épithélium muqueux des voies respiratoires supérieures (cavité nasale et pharynx), avec une multiplication supplémentaire dans les voies respiratoires inférieures et la muqueuse gastro-intestinale (**Jin et al., 2020**).

Une fois à l'intérieur de la cellule, l'ARN infectant agit comme un ARN messager (ARNm), puis sera traduit par les ribosomes de l'hôte pour produire les enzymes répliquatives virales, dans lesquelles la RdRp viral, génère de nouveaux génomes d'ARN et les ARNm pour la synthèse des composants nécessaires pour assembler les nouvelles particules virales à l'intérieur du cytoplasme de la cellule (comme le montre la **figure 15**) [(Abdulmir & Hafidh, 2020) ; (Romano *et al.*, 2020)].

III.7.3. Assemblage et libération

Après la traduction et la production de protéines structurales, les nucléocapsides sont assemblées dans le cytoplasme et suivies d'un bourgeonnement dans la lumière du compartiment intermédiaire du réticulum endoplasmique (ER)–Golgi. Les virions sont ensuite libérés de la cellule infectée par exocytose, où ils acquièrent leurs nouvelles enveloppes à partir de la membrane cellulaire [(Abdulmir & Hafidh, 2020) ; (Alanagreh *et al.*, 2020) ; (Azkur *et al.*, 2020)].

III.7.4. Dissémination virale

Les virus se propagent des cellules infectées vers des cellules et des organes cibles non infectés spécifiques au virus (Xiao *et al.*, 2020). Il est important de signaler que la nouvelle caractéristique qui distingue ce virus des HCoV précédents est le site de clivage de la furine '-PRRA-' à la limite S1/S2 du SARS-CoV-2 S, qui est traité pendant la biosynthèse (Walls *et al.*, 2020). Cette expression omniprésente des protéases de type furine pourrait participer à l'expansion du tropisme cellulaire et tissulaire du SARS-CoV-2 [(Walls *et al.*, 2020) ; (Wang *et al.*, 2020)]. Étant donné que cette furine est exprimée dans une variété d'organes et de tissus, notamment le cerveau, les poumons, le tractus gastro-intestinal, le foie, le pancréas et les tissus reproducteurs, donne donc la capacité d'infecter des organes ou des tissus insensibles aux autres coronavirus (Wang *et al.*, 2020). De même, il est supposé que la protéine SARS-CoV-2 S est capable de déclencher la formation de syncytium indépendante de la protéase et dépendante du récepteur, un tel mécanisme pourrait améliorer la propagation du virus par fusion cellule-cellule et cela pourrait expliquer en partie la progression rapide de la maladie (Ou *et al.*, 2020).

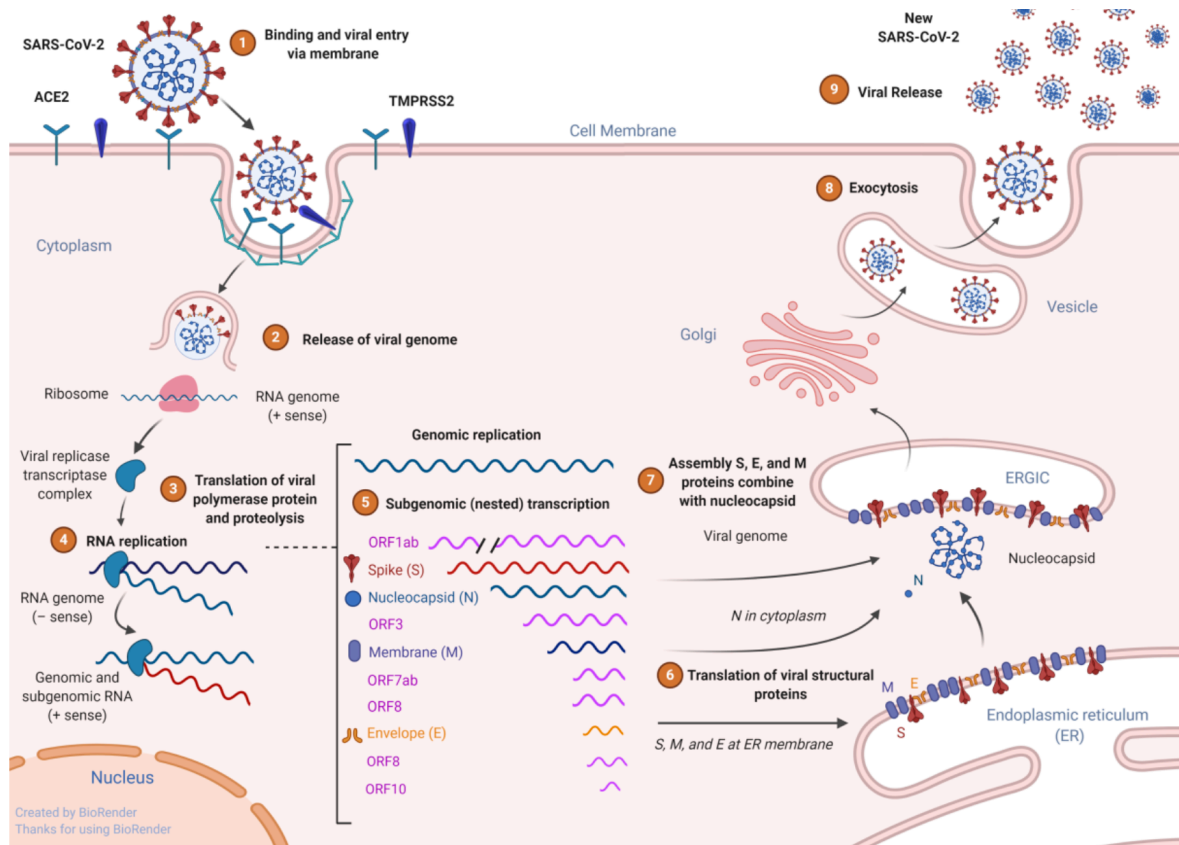


Figure 15: Représentation schématique des organisations génomiques et sous-génomiques et de la réplication de SARS-CoV-2 (Azkur *et al.*, 2020).

III.8. Transmission

Le 25 janvier, la transmission inter-humaine du SARS-CoV-2 a été confirmée par l'OMS [(Anastasopoulou & Mouzaki, 2020) ; (Li *et al.*, 2020) ; (Lu *et al.*, 2020) ; (Zhou *et al.*, 2020) ; (Xiao *et al.*, 2020) ; (Xia *et al.*, 2020)], et il est maintenant évident que le nouveau coronavirus actuel a un taux accéléré de transmission homme-à-homme que les CoVs du SRAS et du MERS (Bhowmik *et al.*, 2020), mais il apparaît également qu'il est moins pathogène que ses prédécesseurs (Chen, 2020), selon le taux de létalité, qui est la proportion de décès attribués à une certaine maladie parmi tous les individus diagnostiqués avec cette maladie sur une période de temps spécifiée (Randolph & Barreiro, 2020). Bien que le taux de mortalité continue de changer jusqu'à ce que toutes les personnes infectées se rétablissent, la transmissibilité élevée est estimée avec un nombre de reproduction de base R_0 , qui est le nombre moyen de personnes qui attraperont une maladie d'une personne contagieuse, entre environ 1,4 et 5,5 (tableau 2) [(Chen, 2020) ; (Howard *et al.*, 2020)].

Tableau 2: Taux de létalité et valeur R0 des infections virales émergentes connues (Chen, 2020).

Virus	Taux de létalité %	R0
2019-nCoV	3	1.4-5.5
SARS-CoV	10	2-5
MERS-CoV	40	<1
Avian H7N9	40	<1
Ebola	70	1.5-2.5
HIV	80	2-4

La période de latence du nouveau virus peut être inférieure à sa période d'incubation, dans ce sens, les personnes peuvent être contagieuses avant même d'être symptomatiques, ce qui signifie que le virus peut se propager à partir de porteurs asymptomatiques [(De Soto *et al.*, 2020) ; (Lai *et al.*, 2020) ; (Oberemok *et al.*, 2020) ; (Sahu *et al.*, 2020) ; (To *et al.*, 2020) ; (Valencia, 2020) ; (Wu *et al.*, 2020)].

A l'heure actuelle, les voies de transmission du SARS-CoV-2 semblent être diversifiées, avec une inquiétude croissante quant à la possibilité de transmission fécale-orale [(Gu *et al.*, 2020) ; (Sahu *et al.*, 2020) ; (Xiao *et al.*, 2020)], mais la transmission respiratoire est toujours la voie principale pour le SARS-CoV-2 [(Wu *et al.*, 2020) ; (Wu *et al.*, 2020) ; (Zhang *et al.*, 2020)]. En attendant, le virus a été détecté dans différents fluides corporels, des sécrétions comme la salive, l'urine, le sang [(Paoli *et al.*, 2020) ; (To *et al.*, 2020)], mais aucune particule virale ou ARN viral n'a été détecté dans le liquide lacrymal et les sécrétions conjonctivales (Xia *et al.*, 2020), ni dans le sperme [(Pan *et al.*, 2020) ; (Paoli *et al.*, 2020)]. Cependant, il y a eu des cas de détection prolongée d'ARN viral pendant 20 jours ou plus après disparition des symptômes du COVID-19, ce qui suggère que le SARS-CoV-2 pourrait être excrété à de faibles niveaux malgré la récupération clinique (To *et al.*, 2020).

Bien qu'étant un virus respiratoire, sa transmission se produit extrêmement par contact étroit et direct, avec les sécrétions de la personne infectée, les gouttelettes libérées par la parole, la toux et les éternuements mais également sur les fomites/surfaces, n'importe où de 4h à trois jours [(Banerjee *et al.*, 2020) ; (Chen, 2020) ; (van Doremalen *et al.*, 2020) ; (Gu

et al., 2020) ; (*Howard et al., 2020*) ; (*Jogalekar et al., 2020*) ; (*Lai et al., 2020*) ; (*Morawska & Cao, 2020*) ; (*Oberemok et al., 2020*) ; (*Sahu et al., 2020*) ; (*Valencia, 2020*) ; (*Wu et al., 2020*) ; (*Xia et al., 2020*)]].

Les experts en dynamique des gouttelettes et en flux d'air conviennent qu'il est très probable que le virus du SARS-CoV-2 se propage également par voie aérienne (**Morawska & Cao, 2020**). Une étude a montré que 1 minute de parler hautement génère au moins 1 000 noyaux de gouttelettes contenant des virions qui restent dans l'air pendant plus de 8 minutes et la visualisation directe par la méthode de "laser light scattering" a démontré comment une discussion normale génère des gouttelettes en suspension dans l'air qui peuvent rester suspendues pendant 10 minutes ou plus longtemps (**Stadnytskyi et al., 2020**). Néanmoins, la Commission nationale de la santé de Chine a déclaré que la transmission par voie aérienne (airborne transmission) «n'était pas déterminée», en raison de la difficulté de détecter directement les virus se déplaçant dans l'air (**Morawska & Cao, 2020**).

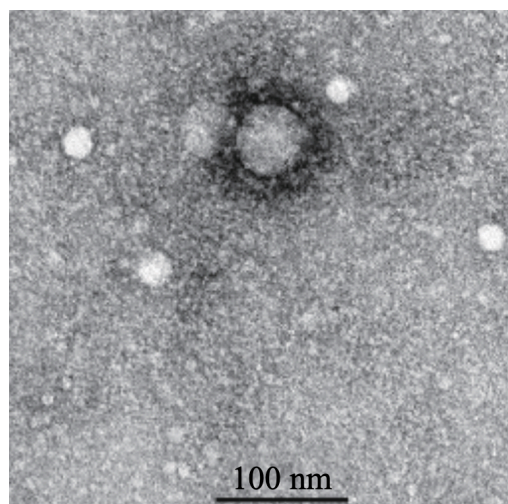
De plus, les mesures expérimentales qui ont testé le SARS-CoV-2 dans cinq conditions environnementales (aérosols, plastique, acier inoxydable, cuivre et carton) (**van Doremalen et al., 2020**), ont abouti à la viabilité du virus dans les aérosols à travers la durée de 3 heures, avec une réduction du titre infectieux de $10^{3,5}$ à $10^{2,7}$ TCID₅₀ par litre d'air (TCID = dose infectieuse de culture tissulaire). De plus, le SARS-CoV-2 s'est révélé plus stable sur le plastique et l'acier inoxydable que sur les autres matériaux, et le virus viable a été détecté sur eux jusqu'à 72 heures, bien que son titre a été considérablement réduit après 72 heures sur le plastique et après 48 heures sur l'acier inoxydable. Cependant, sur le cuivre, aucun SARS-CoV-2 viable n'a été mesuré après 4 heures et aucun SARS-CoV-2 viable n'a été mesuré après 24 heures sur le carton [(**van Doremalen et al., 2020**) ; (**Valence, 2020**)].

En outre, plusieurs études ont indiqué que le système digestif autre que le système respiratoire peut servir de voie d'infection alternative, car les acides nucléiques viraux de plusieurs selles molles et des deux échantillons respiratoires se sont révélés positifs (**figure 16**) [(**Carvalho et al., 2020**) ; (**Fan et al., 2020**) ; (**Gu et al., 2020**) ; (**Xiao et al., 2020**) ; (**Yeo et al., 2020**) ; (**Zhang et al., 2020**)], encore plus, les mesures d'ARN viral suggèrent que l'excrétion virale du système digestif pourrait être plus importante et durera plus longtemps que celle des voies respiratoires (**Xu et al., 2020**), ce qui indique que la transmission fécales-

orale pourrait se produire après une clairance virale dans les voies respiratoires [(Wu *et al.*, 2020) ; (Wu *et al.*, 2020) ; (Yeo *et al.*, 2020) ; (Zhang *et al.*, 2020)].

De manière significative, la contamination de l'environnement par des patients atteints du SARS-CoV-2 par des gouttelettes respiratoires et des excréments fécaux, fait de l'environnement en tant que moyen de transmission potentiel et soutient le besoin d'une hygiène stricte des mains et de l'environnement [(Ong *et al.*, 2020) ; (Wu *et al.*, 2020)].

Figure 16: Des particules virales avec une morphologie typique de coronavirus ont été observées en utilisant EM après inoculation d'une suspension de selles dans des Vero-cellules (Zhang *et al.*, 2020).



Une très faible possibilité de transmission verticale a été spéculé après qu'un nouveau-né né d'une mère avec COVID-19 avait des niveaux d'anticorps élevés et des résultats de test de cytokines anormaux 2 heures après la naissance, mais les résultats négative répétée du nourrisson par le test de la réaction de polymérasation en chaîne quantitative en temps réel à transcription inverse (RT-qPCR), sur les écouvillons nasopharyngés étaient difficiles à expliquer (Dong *et al.*, 2020). À ce jour, seulement 11 cas d'infection néonatale ont été signalés, tout au long de cette pandémie actuelle, dont seulement trois, étaient des cas présumés de transmission verticale (Gordon *et al.*, 2020).

III.9. La prévention

Les modèles mathématiques suggèrent que le port d'un masque en public est le plus efficace pour réduire la propagation du virus, car le seuil de taille de gouttelette le plus courant a un minimum de 5 μ m à 10 μ m, c'est pourquoi un masque peut contribuer à empêcher une deuxième vague d'infections. En fait, il y a actuellement une pénurie mondiale de respirateurs N95/FFP2 et de masques chirurgicaux pour une utilisation dans les hôpitaux, c'est pourquoi, les masques en simples tissus, présentent une solution pragmatique pour une

utilisation par le public, bien que la grande différence de protection (**Howard et al., 2020**). L'utilisation des masques faciaux est devenue omniprésente dans les pays asiatiques et l'OMS recommande actuellement que les gens portent des masques faciaux s'ils présentent des symptômes respiratoires ou s'ils sont vulnérables à la maladie (**Feng et al., 2020**).

Des précautions qui incluent une augmentation du taux de ventilation, l'aération, l'évitement de la recirculation d'air, le fait de ne pas rester dans le flux d'air direct d'une autre personne et la réduction du nombre de personnes partageant le même environnement, peuvent aider à éviter l'infection (**Morawska & Cao, 2020**). En plus de l'obligation de rester à domicile, l'évitement de la surpopulation, l'éloignement social en maintenant une distance d'au moins 1 mètre ou plus à l'extérieur et de 1,5 à 2 mètres à l'intérieur et même entre les membres de la famille, ainsi que des pratiques d'hygiène des mains, que ce soit avec du savon ou des désinfectants pour les mains, couvrir la toux et les éternuements avec des mouchoirs jetables et d'éviter de toucher le visage le plus possible [(**Chiu et al., 2020**) ; (**Lai et al., 2020**) ; (**Morawska & Cao, 2020**) ; (**Saeed et al., 2020**)], car il a été signalé que le SARS-CoV-2 est sensible à l'éthanol à 75%, à l'éther, au chloroforme, au désinfectant contenant du chlore, l'acide peracétique et d'autres solvants gras (**Yi et al., 2020**), certaines études ont également conclu qu'une température plus élevée à 56 °C pendant 30 minutes, la pression et les UV peuvent être associés à une moindre prévalence du SARS-CoV-2 (**Petrosillo, 2020**).

III.10. Tests et diagnostics

Actuellement, la détection des acides nucléiques viraux de la collecte d'échantillons (**tableau 3**), l'imagerie par tomodensitométrie (**TDM**), certains paramètres hématologiques et la sérologie sont les principaux outils de diagnostic clinique de l'infection [(**Li et al., 2020**) ; (**Valence, 2020**)].

Tableau 3: Collecte et stockage des échantillons (WHO, 2020).

Type d'échantillon	Matériel de collection	Température de stockage	Température / Délai d'expédition
Écouvillon nasopharyngé et oropharyngé	Écouvillons floqués en dacron ou polyester	2-8 °C	2-8 °C si ≤5 jours -70 °C (glace carbonique) si >5 jours
Lavage broncho-alvéolaire	Récipient stérile		2-8 °C si ≤2 jours -70 °C (glace carbonique) si >2 jours
Aspiration endotrachéale, lavage nasopharyngée ou nasale			
Expectoration			
Biopsy ou Autopsy d'un tissu	Récipient stérile avec une solution saline ou VTM		2-8 °C si ≤24 heures -70 °C (glace carbonique) si >24 heures
Serum	Tubes séparateurs de sérum		2-8 °C si ≤5 jours -70 °C (glace carbonique) si >5 jours
Sang	Tube de collection		
Selles	Récipient pour selles		
Urine	Récipient d'urine		

III.10.1. Technologie de détection d'acide nucléique

Les deux technologies de détection des acides nucléiques couramment utilisées pour le SARS-CoV-2 sont RT-qPCR et le séquençage à haut débit (rarement utilisé en raison de sa complexité et de sa non-accessibilité) [(Li *et al.*, 2020) ; (Valencia, 2020)].

III.10.1.1. RT-qPCR

Réaction de polymérisation en chaîne quantitative en temps réel à transcription inverse (RT-qPCR) est la méthode principalement la plus courante, efficace et directe, en raison de sa haute sensibilité et spécificité pour détecter l'ARN viral du coronavirus à partir des sécrétions respiratoires et du sang [(Li *et al.*, 2020) ; (Sahu *et al.*, 2020) ; (Vellingiri *et al.*, 2020) ; (Xia *et al.*, 2020)], le CDC a proposé des amorces et des sondes spécifiques pour

l'ORF1ab, les régions du gène N, la protéine E et la RdRp pour la détection du SARS-CoV-2 (**Li et al., 2020**), mais au-delà de la technique haute spécificité, son taux de faux négatifs ne peut être ignoré [(**Li et al., 2020**) ; (**Yi et al., 2020**)].

III.10.1.2. Tests basés sur CRISPR

La technologie des répétitions palindromiques courtes régulièrement espacées en cluster (CRISPR) est prometteuse comme un outil pour la détection du SARS-CoV-2, où les enzymes associées CRISPR Cas13 et Cas12 décomposent les brins d'ARN, alors que dans un scénario de test, elle est généralement mesurée avec un signal fluorescent ou activité sur une bande d'écoulement latéral (**Atzrodt et al., 2020**). Un protocole d'utilisation de la technique de déverrouillage enzymatique à haute sensibilité spécifique au CRISPR (SHERLOCK-basé sur CRISPR) pour détecter le SARS-CoV-2 a été approuvé, qui détecte les fragments d'ARN synthétiques à l'aide d'une jauge en moins d'une heure sans nécessiter une instrumentation élaborée (**Yi et al., 2020**).

III.10.2. Sérologie

Le profil d'anticorps est vital pour le calendrier des demandes de tests sérologiques et l'interprétation des résultats des tests d'anticorps (**To et al., 2020**). Des recherches, démontrent que les tests d'anticorps ont une valeur diagnostique importante en plus des tests d'ARN, indiquant qu'il s'agit d'un bon choix pour un diagnostic rapide, simple et très sensible [(**Li et al., 2020**) ; (**Zhao et al., 2020**)]. De nombreux kits de test de laboratoire IgM/IgG et immuno-enzymatique (ELISA) ont été développés par des entreprises publiques et privées, pour tester les échantillons des patients pour la COVID-19 (**Li et al., 2020**).

III.10.3. Rapports radiologiques

La tomodensitométrie thoracique (TDM) a également été utilisée pour guider le diagnostic et détecter des lésions pulmonaires mineures chez les patients à un stade précoce de la maladie [(**Li et al., 2020**) ; (**Xu et al., 2020**)]. La manifestation précoce d'une distribution postérieure bilatérale, multifocale et périphérique, des opacités en verre dépoli (GGO) principalement dans le poumon inférieur sur un scanner thoracique pourrait être un signe de la nouvelle infection à coronavirus [(**Banerjee et al., 2020**) ; (**Lai et al., 2020**) ; (**Sahu et al., 2020**) ; (**Xu et al., 2020**)], moins fréquemment, un épaississement septal, une bronchectasie, un épaississement pleural et une atteinte sous-pleurale ont été signalés. Au fur

et à mesure de la progression de la maladie, le scanner peut montrer des consolidations multifocales avec un modèle de pavage (**Valence, 2020**). Il y avait également une preuve radiographique des accidents vasculaires cérébraux (AVC) aigu chez des patients COVID-19+ (**Avula et al., 2020**).

III.10.4.Rapports de sang

Dans la plupart des cas, les rapports sanguins montrent des taux de globules blancs normaux/bas, une faible numération plaquettaire tandis que la pro-calcitonine est généralement normale. De manière plus constante, les niveaux de protéine C-réactive (CRP) et de ferritine sont élevés et de manière similaire, les niveaux de créatine phosphokinase (CPK0), D-dimère, lactate déshydrogénase (LDH), phosphatase alcaline (ALK-phos) / transaminase (AST-ALT) ont également été élevé [(**Banerjee et al., 2020**) ; (**Lai et al., 2020**) ; (**Sahu et al., 2020**) ; (**Ye et al., 2020**)].



CHAPITRE TROIS:

CORONAVIRUS DISEASE

2019

“COVID-19”

Chapitre Trois: COronaVirus Disease "COVID-19"

La létalité du COVID-19 est extrêmement polyvalente dans le monde (**Kada et al., 2020**). Le virus se propage facilement, certains patients ne présentent que des symptômes légers à modérés, d'autres souffrent de symptômes graves (**figure 17**) (**Khailany et al., 2020**), bien que le rétablissement de la phase aiguë des infections soit certainement un soulagement, il faut considérer les effets pathologiques à long terme de la maladie (**Pereira, 2020**). Étrangement, une autre contagion s'est produite à la suite de la propagation du COVID-19, impliquant la peur, la panique et le stress, entraînant ainsi de l'anxiété et des troubles du sommeil (**Ma & Holt, 2020**).

L'infection par le SARS-CoV-2 peut être grossièrement divisée en trois étapes (**Shi et al., 2020**):

Stade I, une période d'incubation asymptomatique / Stade II, une période symptomatique non sévère / Stade III, un stade symptomatique respiratoire sévère avec une charge virale élevée.

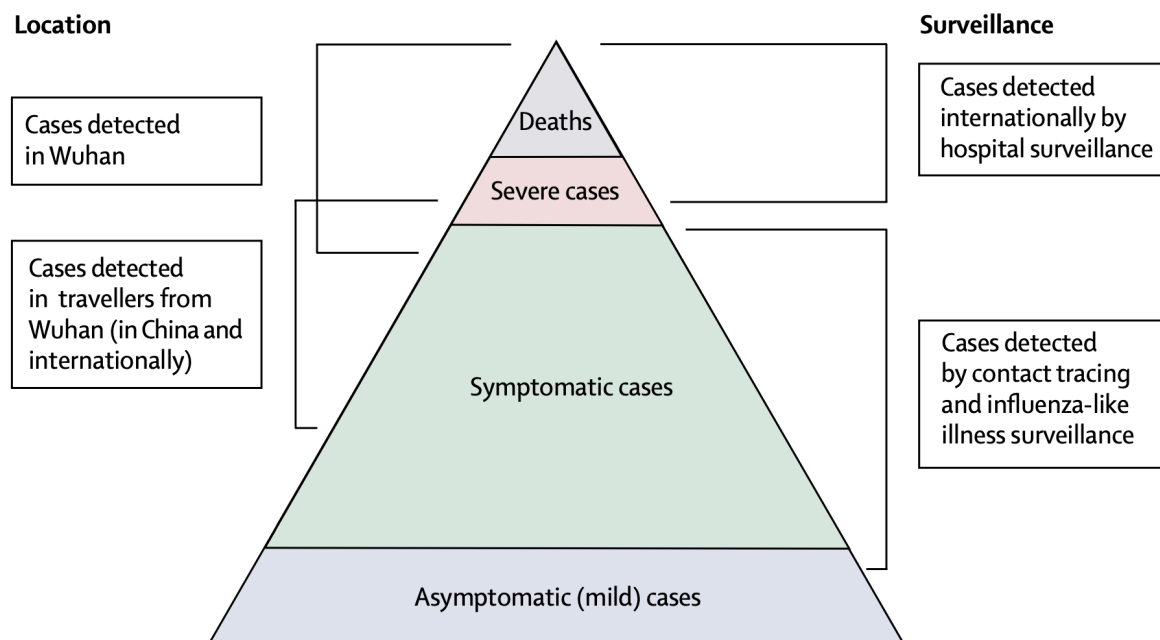


Figure 17: Spectre des cas du COVID-19 (Verity *et al.*, 2020).

I. Incubation

Il est important de comprendre que pour toute maladie transmissible, la période de latence et la période d'incubation (le temps entre l'infection et l'apparition des symptômes), sont deux entités différentes affectant la dynamique de transmission [(Li *et al.*, 2020) ; (Sahu *et al.*, 2020)].

Selon les Centres pour le Contrôle et la Prévention des Maladies (CDC), la période d'incubation moyenne du virus du COVID-2019 est d'environ 5,1 jours (allant de 2 à 15 jours), (très probablement de 3 à 10 jours) [(Chen, 2020) ; (Li *et al.*, 2020) ; (Oberemok *et al.*, 2020) ; (Sahu *et al.*, 2020) ; (Valencia, 2020) ; (Xu *et al.*, 2020)], ces chiffres justifient la période de quarantaine de 14 jours fixée par l'OMS (Sahu *et al.*, 2020). De nombreux patients atteints du COVID-19 sont asymptomatiques et presque tous, ont une période d'incubation pré-symptomatique (Howard *et al.*, 2020). Cependant, des périodes d'incubation plus longues pouvant aller jusqu'à 24 jours ont également été signalées, ce qui pourrait être dû à des propriétés d'évasion immunitaire (Prompetchara *et al.*, 2020).

II. Symptômes

Les symptômes du COVID-19 sont non spécifiques, divisant le processus clinique en trois: la phase de virémie, la phase aiguë et la phase de récupération (Lin *et al.*, 2020), tandis que la présentation de la maladie peut aller de l'absence des symptômes (asymptomatiques) à pneumonie sévère et syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) [(Valencia, 2020) ; (Wu *et al.*, 2020)].

COVID-19 se caractérise par des symptômes pseudo-grippaux au début, puis vers le cinquième jour, il provoque de la fièvre, des maux de tête, une toux sèche, des myalgies, des nausées sans vomissements, une gêne abdominale avec une certaine diarrhée, aussi, une perte d'odeur et de goût, après cela, à peu près au même temps, les symptômes peuvent s'aggraver, entraînant un essoufflement et une dyspnée dus à une pneumonie virale bilatérale causant des dommages viraux directs au parenchyme pulmonaire. Puis à partir du 10ème jour, la tempête des cytokines entre en jeu, par la suite, le SDRA et la défaillance multi-organes s'ensuit [(Banerjee *et al.*, 2020) ; (Jiang *et al.*, 2020) ; (Lai *et al.*, 2020) ; (Ma & Holt, 2020) ; (Valencia, 2020) ; (Yeo *et al.*, 2020) ; (Zhao *et al.*, 2020)], un choc septique et de la diarrhée n'ont été notés que chez une petite partie des patients, mais les cas graves ont rapidement

montré une acidose métabolique, des saignements et un dysfonctionnement de la coagulation (**Zhao et al., 2020**). Cependant, le système immunitaire d'un grand nombre de patients, peut limiter l'infection de la progression et commencer la guérison dans les 2-3 semaines suivant le début des symptômes (**Abdulmir & Hafidh, 2020**), les critères de récupération ont montré une disparition des symptômes, une clairance cohérente du virus et l'absorption des inflammations pulmonaires (**Zeng et al., 2020**), mais, en raison de la probabilité de récurrence du virus du COVID-19 après la récupération, un suivi doit être envisagé régulièrement [(**Helmy et al., 2020**) ; (**Lotfi et al., 2020**)].

La gravité semble affecter de manière disproportionnée les personnes âgées et ceux souffrant de maladies chroniques pré-existantes (**Valence, 2020**), en déduisant que le groupe le plus vulnérable comprend les personnes âgées, les mal-nourries, les asthmatiques, les hypertendues, les diabétiques, les immunodéprimées, les cancéreux et les patients avec des maladies cardiovasculaires, ainsi que les femmes enceintes [(**Banerjee et al., 2020**) ; (**Dworakowska & Grossman, 2020**) ; (**Lai et al., 2020**) ; (**Zheng et al., 2020**)], à l'exclusion des patients atteints de maladie thyroïdienne auto-immune et de polyarthrite rhumatoïde (PR) de ce groupe à haut-risque de COVID-19 (**Dworakowska & Grossman, 2020**). Le diabète et des conditions comme l'hypertension ont des traitements qui conduisent à une expression accrue de l'ACE2, facilitant ainsi l'absorption virale et augmentant le risque d'infection sévère (**Ma & Holt, 2020**). De la même façon, le diabète sucré inhibe la chimiotaxie des neutrophiles, la phagocytose et la destruction intracellulaire des microbes, rendant les groupes atteints de cette maladie de plus en plus vulnérables (**Muniyappa & Gubbi, 2020**). De plus, le tabagisme actif, qui a des effets néfastes sur les systèmes cardio-pulmonaire, était également associé à de moins bons résultats composites (**Cheng et al., 2020**).

Contrairement aux adultes, la plupart des enfants infectés semblent avoir une évolution clinique plus douce (**Lu et al., 2020**), probablement en raison de la réponse immunitaire différente au virus, car le vieillissement est associé à une baisse progressive du fonctionnement normal du système immunitaire, probablement aussi à certains antigènes à réaction-croisée au COVID-19, ou peut-être à la présence de autres virus simultanés dans la muqueuse des poumons et des voies respiratoires entraînant des directes virus-à-virus interactions et compétition, une autre théorie a été liée à la différence possible dans

l'expression du récepteur ACE2 [(Abdulmir & Hafidh, 2020) ; (Brodin, 2020) ; (Ruggiero *et al.*, 2020)].

III. La physiopathologie de l'infection par le SARS-CoV-2

La distribution d'ACE2 dans des tissus des organes comme les poumons, le cœur, les reins, le foie, l'endothélium et l'intestin, et même à la surface des neurones du cerveau, en plus de son rôle vital dans les systèmes cardiovasculaire et immunitaire, pourrait expliquer le dysfonctionnement multi-organe observé chez les patients [(Daniel *et al.*, 2020) ; (Richardson *et al.*, 2020) ; (Xiao *et al.*, 2020) ; (Yan *et al.*, 2020) ; (Yi *et al.*, 2020) ; (Zhang *et al.*, 2020) ; (Zheng *et al.*, 2020)].

III.1. Pathologie pulmonaire

La réplication dans les voies respiratoires supérieures correspond à une transmission efficace entre les hôtes, tandis que la réplication dans les voies respiratoires inférieures correspond au développement d'une maladie pulmonaire. Le SARS-CoV-2 se réplique efficacement dans les cellules épithéliales respiratoires à travers les voies respiratoires, y compris la cavité nasale, les bronches, les bronchioles et les alvéoles (**figure 18**) (Rockx *et al.*, 2020), de plus, des particules virales ont été observées dans les bronches et les cellules épithéliales alvéolaires de type 2 (Li *et al.*, 2020).

L'examen histologique et les résultats pathologiques des poumons ont montré des lésions alvéolaires diffuses bilatérales, un œdème pulmonaire et une formation de membrane hyaline, des exsudats protéiniques proéminents, une congestion vasculaire et des amas inflammatoires avec du matériel fibrinoïde et des cellules géantes multinucléées, indiquant un Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë (SDRA), ainsi que des cellules syncytiales caractéristiques dans la lumière alvéolaire [(Rockx *et al.*, 2020) ; (Tian *et al.*, 2020)].

La pneumonie et le SDRA sont l'événement immuno-pathologique commun au SARS-CoV-2 (Li *et al.*, 2020), puisque le virus attaque principalement les poumons au début (Yi *et al.*, 2020), ils sont caractérisés par l'apparition rapide d'une inflammation généralisée des poumons et d'une respiration courte/rapide, d'une hypoxie et d'une cyanose consécutives, provoquant une insuffisance respiratoire [(Daniel *et al.*, 2020) ; (Shi *et al.*, 2020) ; (Taherzadeh *et al.*, 2020) ; (Tay *et al.*, 2020)].

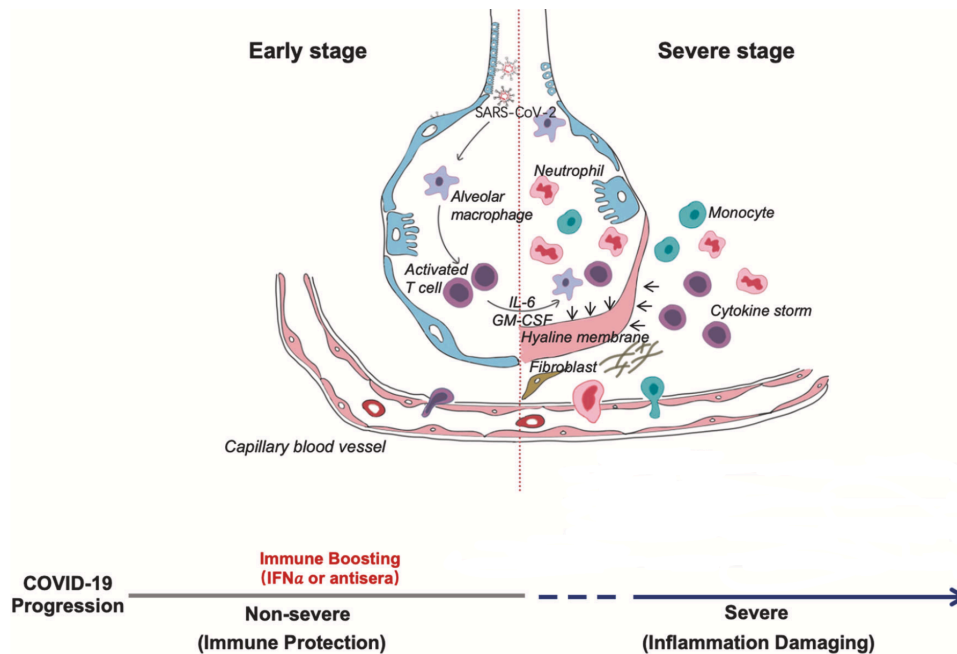


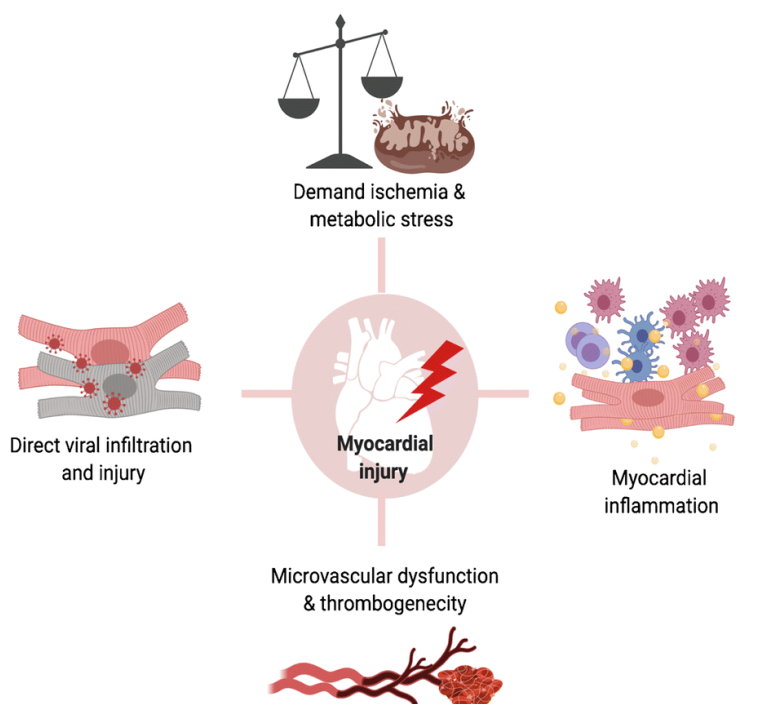
Figure 18: Représentation schématique de la progression de l'infection au COVID-19 (Shi *et al.*, 2020).

L'inflammation pulmonaire était la principale cause de troubles respiratoires potentiellement mortels au stade sévère (Shi *et al.*, 2020), y compris un scénario de thrombose vasculaire pulmonaire multi-site avec ischémie myocardique progressive, dans laquelle McGonagle *et al.*, (2020), croient que la coagulopathie pulmonaire intravasculaire est la meilleure explication des facteurs de risque de pneumonie au COVID-19 pour une mauvaise survie, et suggère une explication de l'augmentation de la mortalité cardiovasculaire due à la coagulation intravasculaire disséminée qui a également été rapportée dans la pneumonie à COVID-19, mais généralement comme un événement pré-terminal (Ronco *et al.*, 2020).

III.2. Pathologie cardiaque

COVID-19 pourrait théoriquement causer des dommages chroniques au système cardiovasculaire (Zheng *et al.*, 2020), où une lésion myocardique aiguë était la complication cardiovasculaire la plus décrite, en plus de l'arythmie tachycardie et bradycardie (Bansal, 2020). Des rapports et de petites séries de cas ont suggéré un risque accru de lésion myocardique, d'atteinte vasculaire coronaire, et d'insuffisance cardiaque comme séquelles de la maladie (figure 19), relativement, selon les niveaux élevés d'expression de la protéine ACE2 sur les cardiomyocytes [(Cheng *et al.*, 2020) ; (Zheng *et al.*, 2020)].

Figure 19: Mécanismes potentiels de lésions myocardiques causées par COVID-19 (Cheng *et al.*, 2020).



III.3. Néphropathologie

L'hématurie et la protéinurie sous forme d'albumine dans l'urine sont les deux symptômes courants chez les patients COVID-19+ atteints d'insuffisance rénale, tandis que le problème majeur est une altération de la fonction rénale [(Lotfi *et al.*, 2020) ; (Staico *et al.*, 2020)].

Les résultats de l'immunohistochimie (IHC) ont indiqué que le niveau d'expression de la protéine ACE2 est significativement plus élevé dans le rein, en particulier dans les cellules tubulaires rénales, par la suite, leur blessure provoque une atrophie tubulaire rénale (Staico *et al.*, 2020). Parallèlement à des résultats histopathologiques, ultrastructuraux et d'immunocoloration des reins, qui ont cité une série d'anomalies, comme une lésion tubulaire aiguë importante, l'occlusion des lumières microvasculaires principalement par les érythrocytes avec des dommages endothéliaux qui s'ensuit, ainsi que des changements glomérulaires et vasculaires indicatifs de la maladie diabétique ou hypertensive sous-jacente [(Cheng *et al.*, 2020) ; (Su *et al.*, 2020)], tandis qu'une lésion tubulaire proximale aiguë observée avec perte de bordure de brosse et vacuolation non isométrique, peut être partiellement causée par la virulence directe du SARS-CoV-2 (Su *et al.*, 2020).

Une lésion rénale aiguë est courante chez les patients gravement malades atteints de COVID-19, susceptibles d'être multifactoriels, avec une comorbidité cardiovasculaire, des

lésions rénales ou une réponse immunitaire dérégulée (comme le montre la **figure 20**) (Ronco *et al.*, 2020).

Sur la base d'une méta-analyse, il a été déclaré que la pathologie rénale chronique semblerait être associée à un risque accru d'infection grave au COVID-19, mais l'infection virale n'aggraverait pas l'insuffisance rénale chronique pré-existante (Staicu *et al.*, 2020).

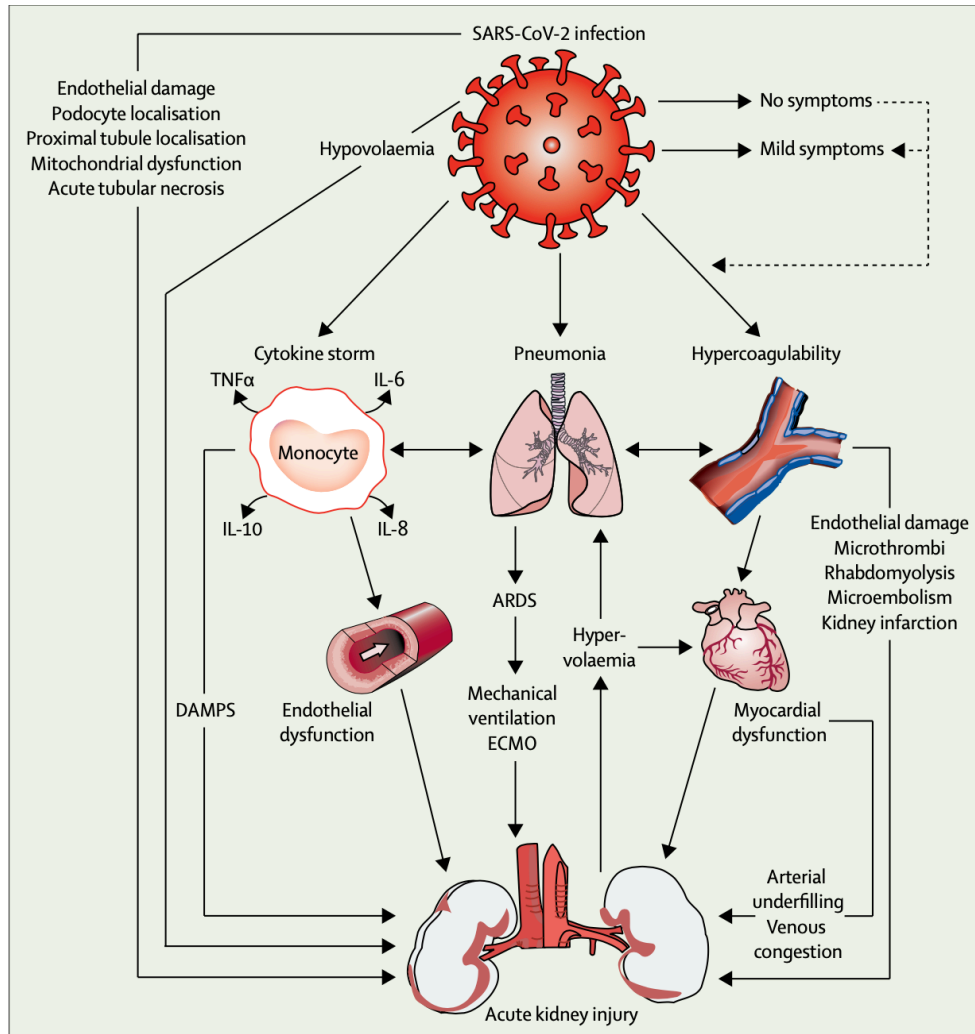


Figure 20: Lésion rénale aiguë dans COVID-19 (Ronco *et al.*, 2020).

III.4. Hépatopathologie

Les lésions hépatiques chez les patients atteints de COVID-19 se manifestent principalement sous la forme d'indicateurs biochimiques hépatiques anormaux, tels qu'une augmentation de l'alanine transaminase (ALT), de l'aspartate transaminase (AST) et des niveaux de bilirubine totale (TBIL) et une diminution des niveaux d'albumine (ALB) (Tian & Ye, 2020).

Un nombre croissant des patients avec la COVID-19 présentant une lésion hépatique ont été signalés **(Tian & Ye, 2020)**, soit par infection virale directe, lésion immunitaire, lésion hépatique d'origine médicamenteuse, réponse inflammatoire systémique, ischémie, hypoxie, et récurrence ou exacerbation d'une maladie hépatique sous-jacente **[(Sun *et al.*, 2020) ; (Tian & Ye, 2020)]**.

Le dysfonctionnement hépatique dans la sévère COVID-19 s'accompagne d'une grande activation des voies coagulantes et fibrinolytiques, d'une numération plaquettaire relativement déprimée, d'une augmentation du nombre de neutrophiles et d'un taux élevé de ferritine **(Bangash *et al.*, 2020)**. De plus, les échantillons de biopsie hépatique des patients au sévère COVID-19 ont montré une stéatose microvasculaire modérée et une activité lobulaire et portale légère, tandis que l'autopsie a montré une dilatation sinusoïdale de zone 3 légère, une nécrose hépatique inégale et une légère augmentation des lymphocytes sinusoïdaux, indiquant que la lésion aurait pu être causée soit par une infection au SARS-CoV-2 soit par une lésion hépatique induite par un médicament **[(Sun *et al.*, 2020) ; (Tian et Ye, 2020)]**.

Tian & Ye, (2020), ont examiné les foyers de nécrose hépatique adjacents aux veines hépatiques terminales et à la zone périportale, sans infiltration cellulaire inflammatoire environnante significative, ce qui est étonnamment cohérent avec le schéma des lésions hépatiques aiguës, ce qui peut indiquer une attaque virale directe sur la foie.

III.5. Pathologie gastro-intestinale

L'atteinte gastro-intestinale est présente avec de la diarrhée, des douleurs abdominales, des vomissements ou des nausées et ces symptômes peuvent exister indépendamment des symptômes respiratoires **[(Amarapurkar *et al.*, 2020) ; (Suresh Kumar *et al.*, 2020)]**.

Carvalho *et al.*, (2020) et **Amarapurkar *et al.*, (2020)** ont d'abord signalé une infection gastro-intestinale du SARS-CoV-2 causant une colite hémorragique mise en évidence par endoscopie et entérite hémorragique, respectivement.

III.6. Neuropathologie

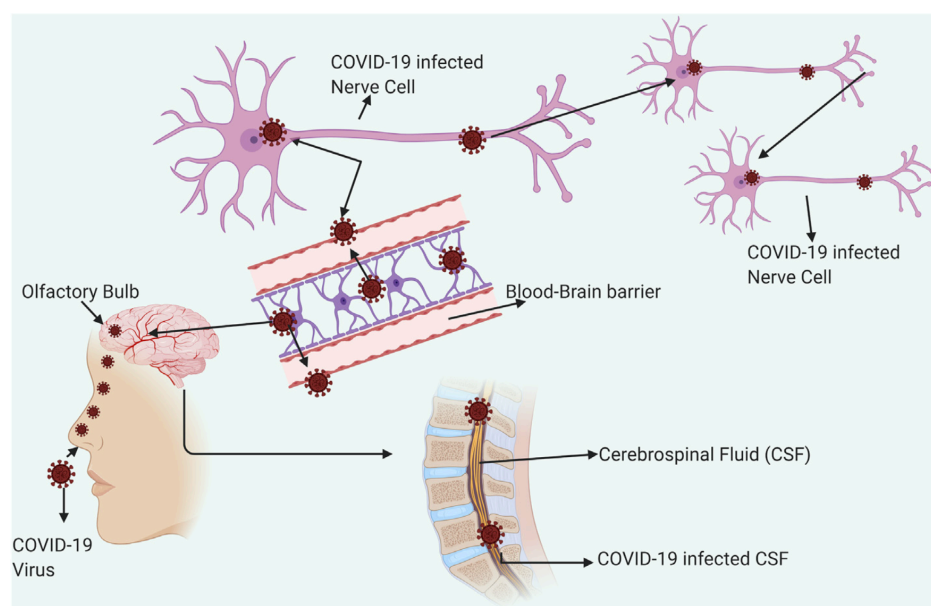
La COVID-19 n'est pas toujours confiné aux voies respiratoires, mais également au système nerveux central (SNC), où il envahit probablement les nerfs périphériques et pénètre

dans le SNC par la voie synaptique et induit des maladies neurologiques (**Vellingiri et al., 2020**). Bien qu'il soit clair que les dommages pulmonaires, rénaux et cardiaques sont les principales causes de décès chez les patients atteints de COVID-19, mais les dommages cérébrovasculaires ou neuronaux qui surviennent pendant la maladie pourraient y contribuer (**Richardson et al., 2020**). La période de latence est suffisante pour que le virus pénètre et détruise les neurones médullaires [(**Taherizadeh et al., 2020**) ; (**Vellingiri et al., 2020**)].

Il a été proposé que le SARS-CoV-2 pénètre dans le SNC par l'une des trois façons suivantes: par diffusion vasculaire systémique par voie hématogène, neurones périphériques et liquide céphalorachidien (LCR) via une voie connectée à la synapse, ou plus localement à travers la cribriforme plaque de l'os ethmoïde [(**Prabhakar et al., 2020**) ; (**Whittaker et al., 2020**)], où le virus s'attache éventuellement à l'épithélium olfactif (OE) via le récepteur ACE2 et y pénètre (**figure 21**) (**Baig & Sanders, 2020**). La plupart des patients se plaignent également d'une altération de la perception olfactive et gustative, ce qui suggère que le système gastro-intestinal pourrait être une voie possible d'invasion et de transmission au système nerveux entérique (ENS) (**Pereira, 2020**).

Matthew, (2020), a déclaré que les symptômes qui pourraient être attribués à la maladie respiratoire sont dus à l'incapacité de l'air à pénétrer dans les poumons, ce qui pourrait en fait être un défaut de respiration contrôlé par le système nerveux (**Vellingiri et al., 2020**).

Figure 21: Entrée de COVID-19 dans le SNC (Vellingiri et al., 2020).



Des rapports de manifestations neurologiques du SARS-CoV-2 émergent, allant de présentations plus légères telles que maux de tête, nausées et vomissements, à de graves complications telles que maladies cérébrovasculaires aiguës, troubles de la conscience, épilepsie, convulsions et des AVCs [(Avula *et al.*, 2020) ; (Baig & Sanders, 2020) ; (Prabhakar *et al.*, 2020) ; (Richardson *et al.*, 2020) ; (Vellingiri *et al.*, 2020) ; (Whittaker *et al.*, 2020)], conformément aux cas d'encéphalite qui ont été officiellement signalés comme une manifestation clinique chez les patients atteints du COVID-19 [(Prabhakar *et al.*, 2020) ; (Richardson *et al.*, 2020) ; (Ye *et al.*, 2020)]. Par conséquent, ces rapports montrent que le SARS-CoV-2 peut avoir la puissance d'être neuroinvasif [(Richardson *et al.*, 2020) ; (Vellingiri *et al.*, 2020)]. Des cas confirmés, ont également signalé le syndrome de Guillain-Barre (SGB) et le syndrome inflammatoire multi-systémique chez les enfants (MIS-C), l'état mental altéré (AMS) et l'insuffisance cardiorespiratoire comme étant des séquelles neurologiques importantes du SARS-CoV-2 [(Baig & Sanders, 2020) ; (Whittaker *et al.*, 2020)].

III.7. Septicémie virale

Les patients atteints de COVID-19 sévère qui répondaient aux critères diagnostiques de septicémie et de choc septique, présentaient des manifestations cliniques de choc, d'extrémités froides et de faibles impulsions périphériques, et présentaient aussi une acidose métabolique sévère, indiquant un dysfonctionnement possible de la microcirculation. De plus, certains patients avaient une insuffisance hépatique et rénale en plus de graves lésions pulmonaires et d'une dégénérescence dispersée des neurones dans le cerveau (Li *et al.*, 2020). L'hypercytokinémie avec une hyperferritinémie extrême qui est généralement observée avec la lymphohistiocytose hémophagocytaire (HLH) est également évidente chez certains patients atteints de pneumonie et survient dans 3,7 à 4,3% des cas de septicémie [(Mehta *et al.*, 2020) ; (Ronco *et al.*, 2020)]. Les cultures de sang et d'échantillons des voies respiratoires inférieures se sont révélées négatives pour les bactéries et les champignons chez les patients atteints de septicémie à COVID-19, ce qui indiquait une septicémie virale (figure 22) (Li *et al.*, 2020).

Li *et al.*, 2020, émettent l'hypothèse que le processus de septicémie virale est crucial pour le mécanisme de la maladie du COVID-19.

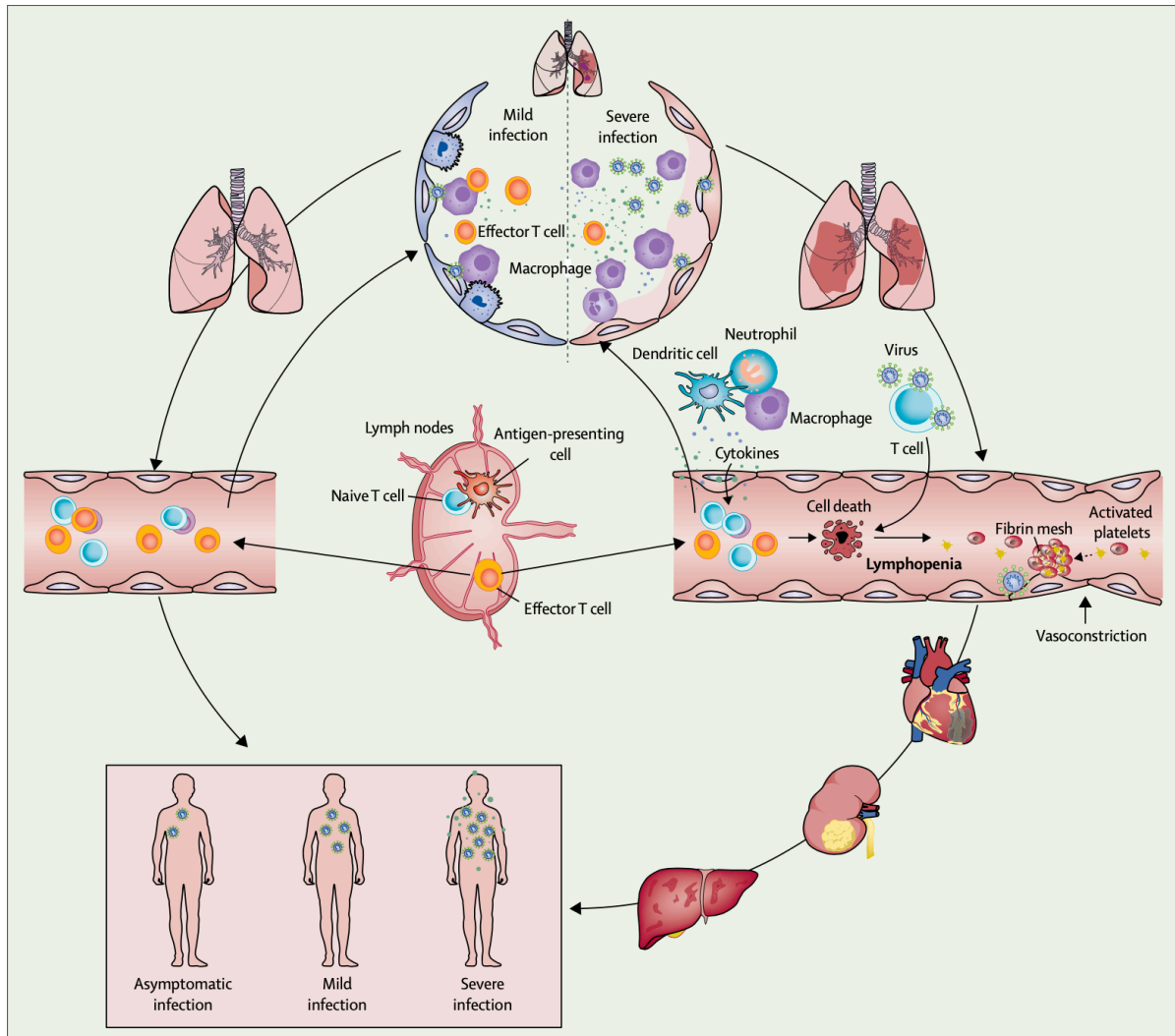


Figure 22: Occurrence et résultat de la septicémie virale du SARS-CoV-2 (Li *et al.*, 2020).

III.8. Attaque d'hémoglobine

Des découvertes récentes suggèrent que le SARS-CoV-2 peut se lier à la chaîne bêta de l'hémoglobine humaine (Hb), endommageant la structure de l'hème (composé de fer et de porphyrine) des érythrocytes, rendant l'hémoglobine humaine désoxygénée (Majeed & Shajar, 2020), et suggèrent également que les globules rouges peuvent probablement être infectés par la voie Spicule-CD147 [(Abrahams, 2020) ; (Liu & Li, 2020)].

L'autopsie des patients atteints de COVID-19 a révélé que la taille des rates était considérablement réduite, ce qui suggère qu'il pourrait y avoir un impact du SARS-CoV-2 ciblant l'Hb (Abrahams, 2020), en plus de l'anémie légère et de la diminution de la teneur en Hb qui ont été signalés (Daniel *et al.*, 2020).

Grâce à l'amarrage moléculaire, certaines protéines du nouveau coronavirus 'ORFs' ont montré une liaison à la porphyrine (**Majeed & Shajar, 2020**), prédisant que ces protéines peuvent interagir avec l'hémoglobine pour réduire à la fois l'affinité de l'oxygène (O₂) et la teneur totale en hémoglobine (**Daniel et al., 2020**).

D'un autre côté, une étude génétique récente, menée par **Ellinghaus et al., (2020)**, il y a eu la détection d'un nouveau locus, indiquant une sensibilité à l'implication du système de groupe sanguin ABO, favorisant la plate-forme pour l'infection par le SARS-CoV-2, confirmant que le groupe sanguin O est associé à un risque plus faible d'acquérir la COVID-19, tandis que le groupe sanguin A était associé à un risque plus élevé. Ces notions sont-elles ou ont-elles été le chaînon manquant du COVID-19... peut-être!

III.9. Maladie de Kawasaki

Au cours des deux derniers mois, un petit nombre d'enfants ont développé un syndrome inflammatoire plus sévère associé au COVID-19 (**Pruc et al., 2020**), montrant des signes de fièvre chronique, de conjonctivite, d'érythème dans la muqueuse buccale, de lymphadénopathie cervicale et de polymorphisme éruption cutanée, choc et défaillance multi-organes, toutes les caractéristiques de la maladie de Kawasaki [(**Pruc et al., 2020**) ; (**Rodríguez et al., 2020**)]. Il y a une incidence croissante et de multiples rapports d'enfants diagnostiqués avec la maladie de différents pays comme les États-Unis, la France, l'Angleterre et l'Italie [(**Chiu et al., 2020**) ; (**Schroeder et al., 2020**) ; (**Stower, 2020**)].

La maladie de Kawasaki est une vascularite aiguë et spontanément résolutive, qui affecte exclusivement les enfants, principalement les garçons, elle provoque une inflammation aiguë des vaisseaux sanguins [(**Jones et al., 2020**) ; (**Rodríguez et al., 2020**) ; (**Stower, 2020**)], son étiologie est inconnue [(**Loomba et al., 2020**) ; (**Rodríguez et al., 2020**)], mais les scientifiques l'associent généralement à des infections respiratoires virales (**Jones et al., 2020**).

Un diagnostic erroné de Kawasaki pourrait conduire à un sur-traitement, augmentant l'anxiété et même conduire à la continuité des fermetures d'écoles (**Schroeder et al., 2020**), et cette maladie a déjà été signalée avec d'autres virus comme la grippe et le virus d'Epstein-Barr (EBV), **Loomba et al., (2020)**, remettent en question, la maladie de Kawasaki avec COVID-19 devrait-elle vraiment surprendre?!

IV. Le Microbiote Intestinal

L'écosystème de l'intestin et du microbiote commensal peut à la fois réguler et être régulé par l'envahissement des virus, facilitant les effets stimulants ou suppressifs, faisant de l'interaction SARS-CoV-2-Microbiome une considération, avec un rôle dans la gravité de l'infection, soit par voies directes ou non-directes du microbiome, en particulier, sur ses impacts sur les cytokines, et un rôle influant également le degré de rétablissement (**Kalantar-Zadeh et al., 2020**).

Notamment, *Prevotella* a été abondamment observée dans les échantillons cliniques de patients infectés par le SARS-CoV-2, mais pour l'instant, aucune étude n'a été signalée pour identifier les espèces du microbiote interagissant avec le virus (**Kalantar-Zadeh et al., 2020**).

Alors, *Prevotella*, devient-elle abondante en conséquence de la modulation virale ou, inversement, module-t-elle le processus infectieux du SARS-CoV-2?! cela reste un sujet de débat et de loin important... puisque ces dernières années et toujours, beaucoup de maladies sont associées à la flore intestinale, où différentes interactions se produisent entre l'hôte et ces microbes intestinaux, au point que le microbiote intestinal était considéré comme le deuxième cerveau du corps humain...donc des recherches/données immédiates seraient utiles en quelque sorte!

V. La réponse du système immunitaire au COVID-19

Les virus cytopathiques comme le SARS-CoV-2, provoquent des blessures et la mort des cellules et des tissus infectés par le virus dans le cadre de leur cycle de réplication [(**Muniyappa & Gubbi, 2020**) ; (**Tay et al., 2020**)]. Il est proposé que l'infection par le SARS-CoV-2 compromet gravement la réponse immunitaire innée de l'hôte et sa capacité à générer une réponse immunitaire adaptative suffisante, conduisant à des opportunités et à des co-infections (**Yaqinuddin & Kashir, 2020**). De manière attrayante, les effets cytopathiques directs induits par le virus et l'évasion virale des réponses immunitaires de l'hôte jouent un rôle majeur dans la gravité de la maladie (**Qin et al., 2020**).

Les réponses immunitaires induites après l'infection par le SARS-CoV-2 sont en deux phases, la première phase protectrice basée sur la défense immunitaire pendant les phases d'incubation et les phases non sévères, une réponse immunitaire adaptative spécifique est

nécessaire pour éliminer le virus et empêcher la progression de la maladie vers les stades sévères et la deuxième phase dommageable provoquée par l'inflammation, où le virus se propage et infecte les tissus où une réponse immunitaire protectrice serait altérée (**Shi et al., 2020**).

V.1. L'immunité innée

L'infection par le SARS-CoV-2 et la destruction des cellules pulmonaires déclenchent une réponse immunitaire locale, recrutant des macrophages et des monocytes qui répondent à l'infection, libèrent des cytokines et amorcent les réponses immunitaires adaptatives des cellules T et B (**Tay et al., 2020**). Tout en utilisant une variété de récepteurs de reconnaissance de motifs moléculaires (PRR), les cellules épithéliales alvéolaires et les macrophages alvéolaires qui détectent les motifs moléculaires associés aux agents pathogènes (PAMP), et les motifs moléculaires associés aux danger (DAMP), y compris la détection d'ARN viral par les récepteurs Toll Like (TLR) 3, TLR7, TLR8 et TLR9 [(**Azkur et al., 2020**) ; (**Tay et al., 2020**)].

Plusieurs protéines de signalisation immunitaire innée sont ciblées par les protéines virales, qui comprennent la voie de l'interféron (IFN) ciblée par Nsp13, Nsp15 et ORF9b et la voie NF- κ B ciblée par Nsp13, ORF6 et ORF9c (**Azkur et al., 2020**). L'ORF3b peut également jouer un rôle dans la pathogénicité virale en inhibant l'expression de l'IFN β (**Yi et al., 2020**). Précisément, une réponse immunitaire innée efficace dépend des réponses de l'interféron de type I et des cascades en aval entraînant une induction efficace d'une réponse immunitaire adaptative [(**Prompetchara et al., 2020**) ; (**Yaqinuddin & Kashir, 2020**)].

V.2. Immunité adaptative

Les réponses immunitaires adaptatives au SARS-CoV-2 pourraient être protectrices ou nocives, ou avec les deux scénarios simultanément (**Grifoni et al., 2020**).

V.2.1. Réponse à médiation cellulaire

A son entrée dans l'hôte, le virus est reconnu par les cellules présentatrices d'antigènes, principalement les cellules dendritiques et les macrophages, où elles transfèrent, après phagocytose, les peptides viraux aux cellules T CD4⁺ par le biais des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe 2 (MHC-classe 2), mais, à l'intérieur des

cellules hôtes, les peptides viraux sont présentés par l'intermédiaire des protéines (CMH de classe 1) aux cellules T cytotoxiques CD8+, qui commencent à se diviser et à entraîner la lyse des cellules tissulaires infectées par le virus (Azkur *et al.*, 2020). Les cellules T cytotoxiques (CTL) et les cellules Natural Killer (NK) sont nécessaires pour générer une réponse immunitaire efficace contre les virus (Yaqinuddin & Kashir, 2020). Les cellules T CD4+ font progresser la production d'anticorps viraux spécifiques en activant les cellules B dépendantes des cellules T. Cependant, les cellules T CD8+ sont cytotoxiques et tuent les cellules infectées par le virus (figure 23) (Vellingiri *et al.*, 2020).

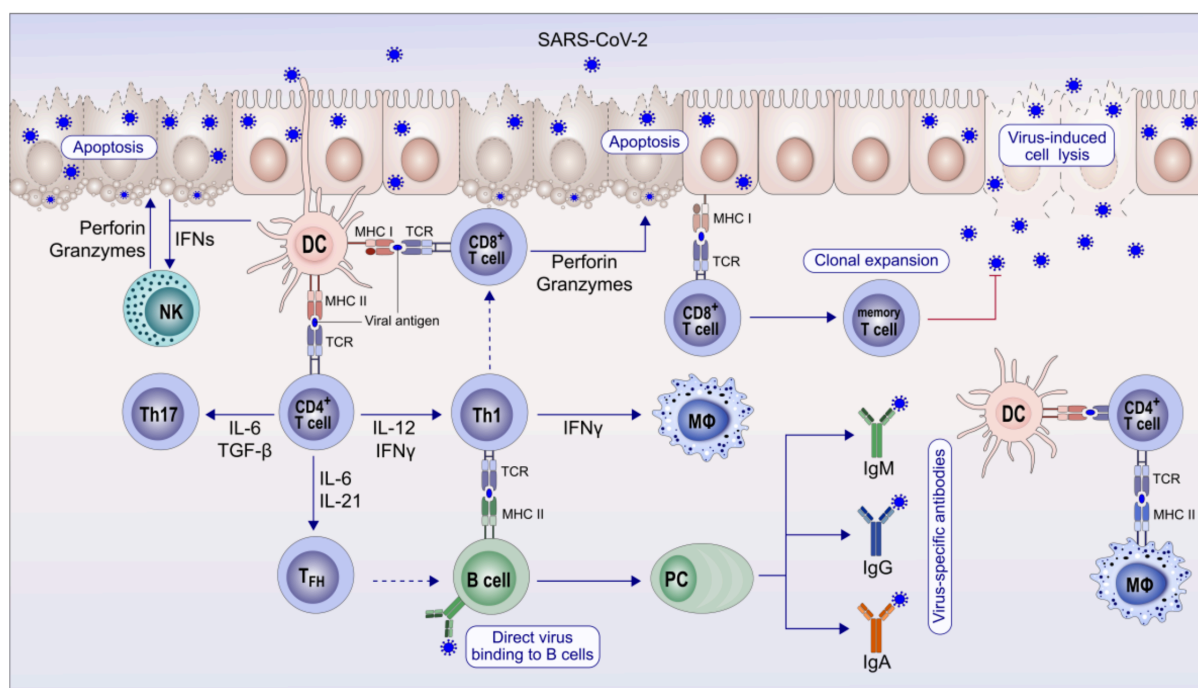


Figure 23: Réponse immunitaire au SARS-CoV-2 (Azkur *et al.*, 2020).

La suractivation des lymphocytes T, qui se manifeste par une augmentation du T-helper (Th)17 et la cytotoxicité élevée des lymphocytes T CD8+, expliquent la lésion immunitaire (Azkur *et al.*, 2020). Les cellules T-helper produisent des cytokines pro-inflammatoires via la signalisation NF-kB, qui recrutent des monocytes et des neutrophiles sur le site d'infection montrant une inflammation et activent d'autres cascades en aval de cytokines et de chimiokines (Vellingiri *et al.*, 2020). Le recrutement pulmonaire de cellules immunitaires du sang et l'infiltration de lymphocytes dans les voies respiratoires peuvent expliquer la lymphopénie observée chez la plupart des patients atteints du COVID-19 (Tay *et al.*, 2020).

L'infection sévère a tendance à avoir un phénotype de mémoire centrale avec une fréquence significativement plus élevée de lymphocytes T CD4+ et CD8+ polyfonctionnels avec sécrétion de cytokines (**Rokni et al., 2020**). Des réponses significatives des lymphocytes T CD4+ ont été dirigées contre nsp3, nsp4, ORF3s, ORF7a, nsp12, ORF8 et contre nsp6, ORF3a, protéine N pour les réponses des lymphocytes T CD8+. Il est très probable qu'une réponse précoce des lymphocytes T CD4+ et CD8+ contre le SARS-CoV-2 soit protectrice, mais une réponse précoce est difficile à générer en raison de mécanismes efficaces d'évasion immunitaire innée du SARS-CoV-2 chez l'homme (**Grifoni et al., 2020**).

V.2.2.Réponse humorale

La production d'anticorps neutralisants (NAbs) joue un rôle protecteur en limitant l'infection à une phase ultérieure et empêche la ré-infection [(**Promptchara et al., 2020**) ; (**Rokni et al., 2020**)]. Des réponses d'anticorps typiques à une infection virale aiguë sont induites d'une manière extravagante chez les patients à COVID-19 (**Zhao et al., 2020**). Habituellement, le profil de charge virale culmine à peu près au moment de l'apparition des symptômes, à 10 jours ou plus tard [(**Tay et al., 2020**) ; (**To et al., 2020**)], et une augmentation des IgM spécifiques du virus dans la phase aiguë suivie d'une augmentation des IgG spécifiques du virus dans les phases ultérieures contre la nucléoprotéine (NP) ou le domaine de liaison aux récepteurs (RBD) du SARS-CoV-2 a été observée [(**Azkur et al., 2020**) ; (**Rokni et al., 2020**)]. Les réponses des lymphocytes B chez les patients atteints de COVID-19 se produisent de manière concomitante avec les réponses des cellules T-helper folliculaires, environ 1 semaine après le début des symptômes, les réponses des anticorps neutralisants, probablement à la protéine S, commencent à se développer à partir de la 2e semaine (**figure 24**) (**Tay et al., 2020**).

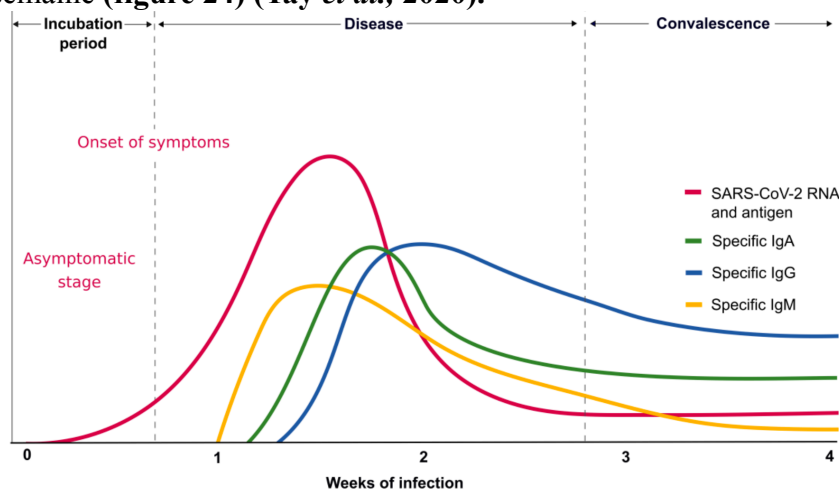


Figure 24: Réponse spécifique des anticorps au SARS-CoV-2 (Azkur et al., 2020).

V.2.3. Le syndrome de libération des cytokines ‘Tempête de Cytokines’

Chez la plupart des patients avec la COVID-19, les cellules recrutées éliminent l'infection pulmonaire, la réponse immunitaire diminue et les patients se rétablissent. Cependant, chez certains patients, une réponse immunitaire dysfonctionnelle se produit (**Tay et al., 2020**), déclenchant une expression plus élevée des cytokines et chimiokines pro-inflammatoires, y compris IL-2, IL-7, IL10, IP-10, TNF- α , G-CSF, MCP-1 et MIP-1A, à la fois et, la consommation de cellules CD4⁺/CD8⁺T/NK, et la diminution des cellules T régulatrices, après une étape de suppression immunitaire, entraînant une aggravation des réponses inflammatoires et la production d'une tempête de cytokines [(**Li et al., 2020**) ; (**Qin et al., 2020**) ; (**Yaqinuddin & Kashir, 2020**)].

Cette concurrence d'une “tempête de cytokines” qui déclenche une attaque violente du système immunitaire contre le corps, avec une lymphopénie, pourrait être à l'origine du SDRA, d'une septicémie virale, de lésions inflammatoires du poumon et d'une défaillance multi-organes et finalement conduire à la mort [(**Li et al., 2020**) ; (**Prompetchara et al., 2020**) ; (**Shi et al., 2020**) ; (**Tay et al., 2020**) ; (**Yaqinuddin & Kashir, 2020**)].

V.3. Évasion immunitaire

Des études antérieures ont suggéré que les coronavirus utilisent un masquage conformationnel et un blindage au glycane pour limiter la reconnaissance par la réponse immunitaire des hôtes infectés (**Walls et al., 2020**). Les patients atteints du COVID-19 manifestent fréquemment une lymphopénie, ce qui suggère que les réponses immunitaires cellulaires peuvent être réprimés (**Raoult et al., 2020**). En conséquence de l'augmentation du rapport des taux neutrophiles aux lymphocytes (NLR) et de la lymphopénie T et d'une diminution des lymphocytes T CD4⁺ sans changement significatif du nombre de cellules CD8⁺ et de cellules B, il a été suggéré que le virus du COVID-19 pourrait endommager les lymphocytes, en particulier les lymphocytes T, et le système immunitaire est altéré pendant la période de la maladie [(**Qin et al., 2020**) ; (**Rokni et al., 2020**)]. Fait intéressant, il a été démontré que le SARS-CoV-2 infecte les lignées des cellules T humaines par la protéine de spicule via une nouvelle voie à travers le CD147, présent à la surface des cellules T exprimées dans de nombreux tissus et cellules, qui joue un rôle dans la prolifération cellulaire

, l'apoptose, migration, métastase et différenciation des cellules tumorales, en particulier dans des conditions hypoxiques [(Azkur *et al.*, 2020) ; (Liu et Li, 2020) ; (Wang *et al.*, 2020)].

V.4. Réactivité immunitaire croisée

De nombreux coronavirus provoquent des infections fréquentes comme le rhume. La recherche sur l'infection par le SRAS a montré que l'immunité aux lymphocytes T est restée pendant au moins dix ans après l'infection, tandis que les anticorps sont perdus dans les deux ans. Par conséquent, dans les tests sérologiques, une réactivité croisée entre l'anti-SRAS-2 et d'autres coronavirus apparaît. Cette réactivité croisée pourrait être principalement attribuée aux protéines virales qui ont une homologie d'acides aminés suffisamment élevée pour permettre une réactivité croisée immunologique, comme l'ARN polymérase virale ou des protéines structurales comme la nucléocapside et la protéine d'enveloppe (Jacobs, 2020).

La réponse immunitaire aux coronavirus a conduit à la détection de cellules T CD4+ réactives au SARS-CoV-2 chez environ 40 à 60% des individus qui n'étaient pas exposés au SARS-CoV-2, déduisant une possibilité de reconnaissance des cellules T réactives-croisées entre les coronavirus 'de rhume' circulants (Kwok *et al.*, 2020), tout comme une étude de cas de six donneurs différents non exposés au SARS-CoV-2 avec des IgG contre les coronavirus 'de rhume' avaient en effet des SARS-CoV-2-reactive-cellules T CD4+, démontrant que la réactivité croisée est relativement largement distribuée [(Grifoni *et al.*, 2020) ; (Petrosillo, 2020)]. Bien que ces anticorps ne neutralisent pas directement le virus, ils peuvent synergiser avec la réponse immunitaire innée pour éliminer les particules virales et peuvent également offrir une certaine protection chez les enfants et d'autres qui ont récemment rencontré un coronavirus dites banals (Jacobs, 2020).

Une réactivité croisée entre la vaccination et d'autres genres viraux a été mentionnée (Salman & Salem, 2020), et tout degré d'immunité protective-croisée contre les coronavirus dans la population pourrait avoir un impact très substantiel sur le cours général de la pandémie (Grifoni *et al.*, 2020).

V.5. Immunité collective

L'immunité collective est un concept séculaire qui évolue autour d'une protection indirecte conférée par les individus immunisés aux individus sensibles d'une population donnée contre une infestation d'un pathogène spécifique. Elle protège en limitant la

propagation de la maladie [(Randolph & Barreiro, 2020) ; (Syal, 2020)]. La mesure la plus pertinente pour évaluer le coût sociétal de la réalisation de l'immunité collective globale contre le SARS-CoV-2 est le taux global de létalité défini comme la proportion de décès causés par une certaine maladie parmi toutes les personnes infectées (Randolph & Barreiro, 2020).

Construire l'immunité collective est une possibilité. Cependant, il n'y a pas de voie éthique simple pour atteindre cet objectif, car les conséquences sociétales de sa réalisation sont dévastatrices (Randolph & Barreiro, 2020). Indiquant que la population restera à risque jusqu'à ce que, et à moins que, l'immunité collective se développe par l'infection ou la vaccination (Dhar Chowdhury & Oommen, 2020).

VI. Approches thérapeutiques et préventives

Les thérapies anti-coronavirus potentielles peuvent être divisées en deux catégories selon la cible, l'une agissant sur le système immunitaire humain ou les cellules humaines et l'autre sur le virus lui-même (Wu *et al.*, 2020). Malheureusement, il n'y a pas de plan de traitement clair, unifié et efficace, ni de thérapies ou de vaccins définitifs pour la COVID-19, mais seulement une variété d'approches potentielles (figure 25) [(Ebrahim *et al.*, 2020) ; (Valencia, 2020) ; (Yang *et al.*, 2020)].

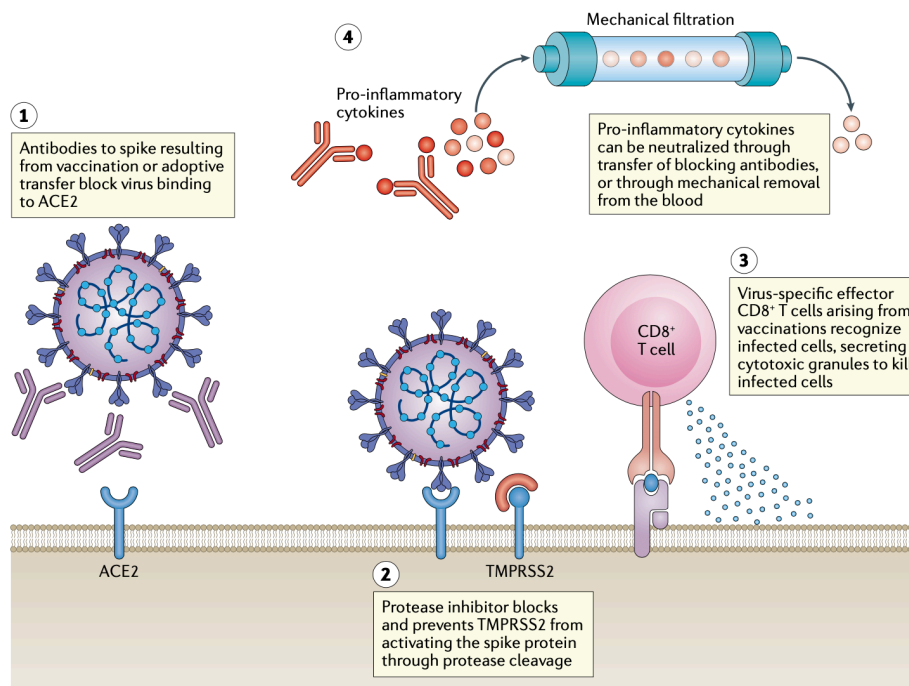


Figure 25: Approches thérapeutiques potentielles contre le SARS-CoV-2 (Tay *et al.*, 2020).

Les principales cibles médicamenteuses du SARS-CoV-2 comprennent, la protéase de type 3-chymotrypsine (3CLpro), la protéase de type papaine (PLpro), l'ARN polymérase ARN dépendante (RdRp) et les protéines de spicule (S) (**Mani et al., 2020**). Une thérapie antivirale efficace et des mesures pour moduler la réponse immunitaire innée et restaurer la réponse immunitaire adaptative sont essentielles pour briser le cycle vicieux de la maladie et améliorer les résultats (**Li et al., 2020**).

VI.1. Médicaments

La conception rationnelle basée sur la structure "des binders" avec des affinités accrues pour l'ACE2 ou la protéine S des coronavirus peut faciliter le développement de ligands leurres ou d'anticorps neutralisants pour la suppression de l'infection virale (**Yan et al., 2020**). De plus, TMPRSS2 est indispensable au développement et à l'homéostasie et constitue ainsi une cible médicamenteuse attractive (**Hoffmann et al., 2020**). Il existe plusieurs candidats potentiels aux médicaments de synthèse anti-viraux, anti-biotiques ou anti-inflammatoires (**tableau 4**) (**Alanagreh et al., 2020**).

VI.1.1. Anti-viraux

Lopinavir/Ritonavir (Kaletra), analogues nucléosidiques, inhibiteurs de la neuraminidase, Remdesivir, Umifénovir (Arbidol), inhibiteurs de la synthèse d'ARN (tels que le Ténofovir Disoproxil et la Lamivudine), [(**Lai et al., 2020**) ; (**Mani et al., 2020**)].

VI.1.2. Antibiotiques

L'azithromycine a été utilisée pour le traitement des maladies infectieuses avec quelques effets secondaires, elle agit comme un inhibiteur de l'invasion des globules rouges, en plus de ses effets antibiotiques et immunomodulateurs (**Ulrich & Pillat, 2020**).

VI.1.3. Anti-parasitaires

L'Ivermectine utilisée pour les infections parasitaires, a également montré une action antivirale contre le SARS-CoV-2 (**Caly et al., 2020**).

La chloroquine/hydroxychloroquine utilisée pour le traitement du paludisme, avec ses effets sur l'inhibition du non-enrobage ou l'altération des modifications post-traductionnelles des protéines nouvellement synthétisées et facilitant l'absorption du zinc dans les cellules, ont

été proposées et ont montré une augmentation du taux de rétablissement [(Abrahams, 2020) ; (Lai *et al.*, 2020) ; (Mani *et al.*, 2020)].

VI.1.4.Anti-inflammatoires

Les anti-inflammatoires, en particulier les inhibiteurs du 'Janus kinase-signal transducer and activator of transcription' (JAK-STAT), utilisés contre la polyarthrite rhumatoïde, peuvent être efficaces contre des niveaux élevés de cytokines et utiles pour inhiber l'entrée virale [(Mehta *et al.*, 2020) ; (Vellingiri *et al.*, 2020)]. Les trois meilleurs candidats sont le Baricitinib, le Fedratinib et le Ruxolitinib (Stebbing *et al.*, 2020), en particulier, le Baricitinib en combinaison avec des antiviraux à action directe comme le Remdesivir peut aider à lutter contre l'infection (Anastasopoulou & Mouzaki, 2020).

VI.1.4.1.Corticoïdes

L'utilisation de corticoïdes comme thérapie antivirale peut être un peu risquée, mais la Dexaméthasone a montré des résultats prometteurs dans les premiers essais cliniques contre COVID-19, diminuant l'eau pulmonaire et réduisant l'inflammation des poumons (Patel *et al.*, 2020).

VI.1.5.Médicaments immunosuppresseurs

Le développement d'anticorps neutralisants contre l'ACE2 ou d'autres récepteurs présente une forte possibilité de réduire la gravité de la maladie (Vellingiri *et al.*, 2020). Ces médicaments aident à réduire la tempête des cytokines, comme le Tocilizumab ou le Sarilumab, qui sont des inhibiteurs des récepteurs d'interleukines-6 (IL-6R) (également appelés CD126), qui pourraient améliorer et réprimer la détérioration des symptômes inflammatoires graves des patients avec COVID-19 [(Valencia, 2020) ; (Xu *et al.*, 2020)]. De plus, le monalizumab, un anticorps inhibiteur contre le NKG2A (également connu sous le nom de CD159, récepteurs qui stimulent ou inhibent l'activité cytotoxique des cellules NK), a été développé et s'est révélé prometteur pour restaurer la fonction des cellules T CD8+ et NK (Yaqinuddin & Kashir, 2020).

Dong *et al.*, (2020), ont mené une étude sur un anticorps de Lama humanisé, contre le SARS-CoV-2, où ils ont découvert que ces molécules ou nanobodies pourraient potentiellement protéger contre le virus en bloquant l'interaction S-ACE2 et induire des

fonctions antivirales, ces anticorps multispécifiques seraient plus faciles à fabriquer que les anticorps polyclonaux, en raison des besoins de production d'une seule molécule.

Tableau 4: Médicaments antiviraux courants et puissants (Alanagreh *et al.*, 2020).

Médicaments	Strategie de la Thérapie	Mechanisme de la thérapie	Status
Chloroquine/ hydroxychloroquine	Anti-paludisme anti-viral anti- inflammatoire	Augmentation du pH endosomal, interférant avec la glycosylation des récepteurs cellulaires du SARS-CoV-2, immuno-modulateur	Approuvé par la FDA, pour les urgences.
Baricitinib	contre la polyarthrite rhumatoïde (PR), Inhibiteur de la protéine kinase 1 (AAK1) associée à AP2	Interfère avec l'entrée virale en inhibant l'un des régulateurs de l'endocytose	Approuvé par la FDA
lopinavir/ ritonavir	inhibiteur de la protease d'HIV	Pourrait agir en inhibant la protéase du SARS-CoV-2 pour le clivage des protéines, interférant avec la réplication du virus	
Darunavir			
Ivermectin	Anti-parasitaire	Inhibe la réplication du SARS- CoV-2 in vitro	
Remdesivir	Anti-viral (Analogue de nucléoside)	Interférer avec la réplication virale	Investigational
Favipiravir		Se lie au RdRp viral et réduit sa reproduction	
Cepharanthie/ Selamectin/ mefloquine	Activités anti- virales et anti- inflammatoires	Effets cytopathiques considérablement réduits du SARS-CoV-2 et diminution de la charge virale	
Camostat Mesylate	inhibiteur de TMPRSS2	Interfère avec l'entrée virale	Approuvé par Japan

VI.2. Thérapie au plasma convalescent

Le 24/03/2020, Food and Drug Administration (FDA) a effectué un petit essai de base pour administrer une thérapie plasmatique, prélevé d'un patient récupéré après une procédure appropriée (**Haque & Akram, 2020**), certains rapports, ont indiqué l'utilisation de sérum convalescent comme une thérapie pour les patients atteints de COVID-19 en Chine, encore, il n'a pas été largement utilisé, en l'absence de protocoles de gestion définitifs (**Cunningham et al., 2020**).

La thérapie par plasma convalescent (CP), est une immunothérapie adaptative classique, représentant l'administration d'anticorps contre un agent donné, elle a été appliquée à la prévention et au traitement de nombreuses maladies infectieuses, notamment pour COVID-19, où elle pourrait être une option thérapeutique prometteuse [(**Casadevall & Pirofski, 2020**) ; (**Duan et al., 2020**) ; (**Syal, 2020**)]. Il peut être utilisé pour la prophylaxie de l'infection, avec une efficacité plus élevée ou pour le traitement de la maladie, qui serait surtout efficace peu de temps après l'apparition des symptômes (**Casadevall & Pirofski, 2020**).

Duan et al., (2020), ont révélé qu'une dose appropriée de CP, améliorerait l'augmentation de la saturation en oxyhémoglobine accompagnée d'une neutralisation rapide de la virémie et que tous les patients COVID-19+ inscrits pour la thérapie, avaient obtenu des résultats primaires et secondaires. **Zeng et al., (2020)** ont suggéré qu'elle peut même aider à arrêter l'excrétion virale.

La thérapie par CP peut être facilement accessible, prometteuse et sans danger, mais comporte également des risques, comme la transfusion d'un agent pathogène potentiel et des doses à des concentrations sous-neutralisantes qui pourraient réprimer les systèmes antiviraux innés, un autre risque réside dans la possibilité d'atténuer les réponses du système immunitaire laissant un individu vulnérable à une ré-infection ultérieure [(**Casadevall & Pirofski, 2020**) ; (**Duan et al., 2020**)].

VI.3. Thérapie par des cellules souches mésenchymateuses

La thérapie par des cellules souches mésenchymateuses (CSM) démontre une exploitation réussie des voies endogènes naturelles avec des propriétés immunomodulatrices protectrices pour lutter contre l'infection virale en raison de la présence de cytokines

spécifiques améliorées. Ces cellules sont ACE2-, facilement accessibles et peuvent être isolées de divers tissus tels que la moelle osseuse et les tissus adipeux, y compris le cordon ombilical, la pulpe dentaire, le sang menstruel, le coussinet adipeux buccal et le foie fœtal [(Golchin *et al.*, 2020) ; (Metcalfe, 2020)]. Mais l'immunogénicité, être peu invasive, avoir une source cellulaire limitée et le problème éthique sont les principales limites de cette approche thérapeutique (Golchin *et al.*, 2020). Cependant, il existe également des cellules souches synthétiques "LIFNano", dans lesquelles le facteur inhibiteur de la leucémie (LIF) s'oppose à la tempête de cytokines dans les poumons lors d'une pneumonie virale (Metcalfe, 2020).

La Chine a annoncé l'utilisation de MSC dans les cas graves d'infection au COVID-19 (Shi *et al.*, 2020), en plus des États-Unis, la Jordanie, l'Iran et de plusieurs autres pays (Golchin *et al.*, 2020), après le traitement, tous les patients avaient une fonction pulmonaire significativement améliorée (Metcalfe, 2020).

VI.4. BoNTs thérapeutique

Les toxines botuliques (BoNTs) sont des toxines protéiques bactériennes de *Clostridium botulinum*, qui induisent naturellement la paralysie musculaire et une insuffisance respiratoire soudaine entraînant la mort chez l'homme. Cependant, il existe une BoNT thérapeutique avec des portions d'injection hautement diluées, qui semblent augmenter le nombre de cellules immunitaires et le nombre de plaquettes dans le sang, ce qui pourrait aider à combattre le SARS-CoV-2, car elle peut améliorer la présentation de l'antigène et la phagocytose médiée par les macrophages pour éliminer les facteurs virulents, améliorer la circulation sanguine et l'apport d'oxygène, en ajoutant à ceux-ci, une neuro-protection contre les agressions ischémiques cérébrales avec une capacité de migrer du site d'injection intramusculaire vers le cerveau et d'autres organes. Il s'agit d'une thérapie relativement sûre, bénéfique et efficace qui pourrait facilement être neutralisée à l'aide des anticorps disponibles (Kandasamy, 2020).

VI.5. Nouvelles technologies

De nouvelles technologies ont été utilisées de manière préventive pour contrer les symptômes du SARS-CoV-2 (Atzrodt *et al.*, 2020).

VI.5.1. Thérapie par les petits ARN interférents

Les petits ARN interférents (siRNA) sont une classe de molécules d'ARN non codant double brin, une thérapie à base de siRNA peut être développée contre le nouveau coronavirus, où les siRNA peuvent frapper les régions hautement conservées de l'ARN du SARS-CoV-2 comme, la RdRp, l'hélicase, les enzymes protéolytiques et la nucléoprotéine et peuvent également agir comme un inhibiteur pour supprimer les troubles génétiques des poumons (**Ghosh *et al.*, 2020**).

VI.5.2. CRISPR

CRISPR-Cas13 a été utilisé pour cibler des parties essentielles du virus du SARS-CoV-2, grâce à une approche appelée PACMAN (Prophylactic Antiviral CRISPR in huMAN cells), qui possède une activité ARNase qui peut être utilisée à la fois pour la détection comme mentionné précédemment et pour la destruction de SARS-CoV-2 (**Atzrodt *et al.*, 2020**).

VI.6. Médecine naturelle

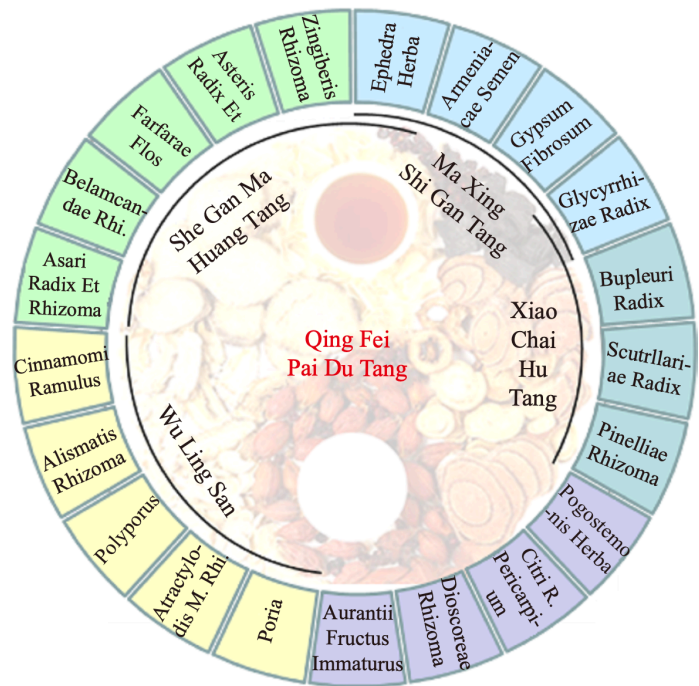
Le développement d'agents thérapeutiques anti-coronavirus sûrs et efficaces à partir de composés d'origine naturelle est une solution pleine d'espoir (**Mani *et al.*, 2020**). C'est pourquoi, la recherche de nouvelles molécules au pouvoir conservateur d'origine naturelle a une importance, notamment par l'utilisation des plantes médicinales (**Aanouz *et al.*, 2020**). En outre, les substances phytochimiques naturelles fournissent une ressource précieuse et puissante de composés chimiques présentant des propriétés antivirales (**Mani *et al.*, 2020**).

Dans la culture chinoise, la médecine traditionnelle chinoise (MTC) a joué un rôle unique dans la prévention et le traitement des maladies infectieuses émergentes, elle a également été largement utilisée pour le traitement de la nouvelle pneumonie à coronavirus, principalement en empêchant l'infection pour les personnes en bonne santé et en améliorant les symptômes pour des patients présentant de légers symptômes, en raison de sa capacité à activer les cellules immunitaires, à améliorer la phagocytose et à induire la production de cytokines (**Du *et al.*, 2020**).

“Qing Fei Pai Du Tang” (QFPDT) est examiné par l'Administration nationale de la médecine traditionnelle chinoise (NATCM) et largement recommandé à l'échelle nationale

(figure 26) (Duet *et al.*, 2020). D’autres MTC (comme les capsules ShuFeng JieDu ou Lianhua Qingwen) ont également été proposées (Lai *et al.*, 2020).

Figure 26: La composition de la prescription Qing Fei Pai Du Tang (Du *et al.*, 2020).



En Inde, un autre objectif était de développer un système d'inactivation virale efficace avec un fort potentiel préventif, en exploitant les composés actifs des plantes médicinales indiennes naturelles réputées pour leurs potentiels de protection antivirale et pulmonaire et en les infusant dans des masques respiratoires à base de nano-fibre (Balachandar *et al.*, 2020). Il ya aussi, Les pratiques médicales indiennes traditionnelles comme l'Ayurveda, le Siddha et l'Unani, sans oublier, leur plantes/herbes qui ont été largement utilisées comme traitement et stratégie préventive pour plusieurs maladies, y compris les infections virales respiratoires, pour créer des effets de stimulation immunitaire et de modulation de l'inflammation pour gérer le système immunitaire (Vellingiri *et al.*, 2020).

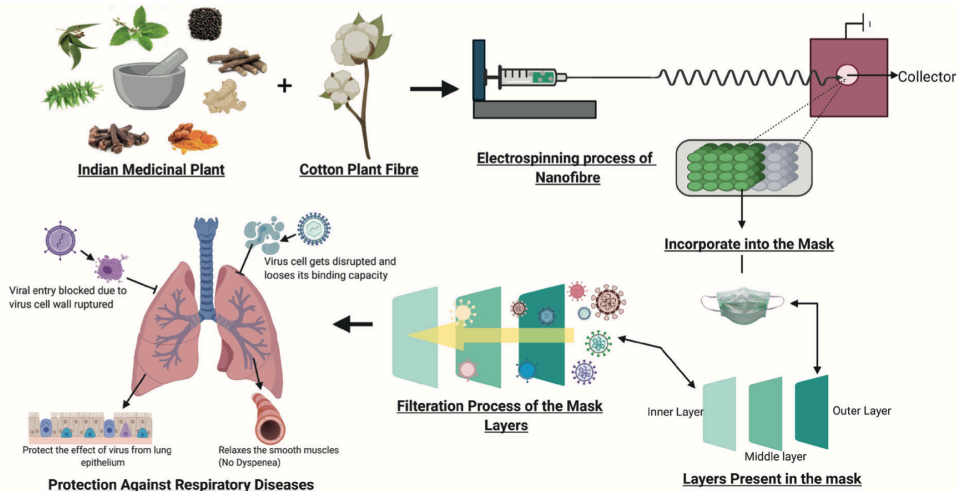


Figure 27: Masque avec filtre de plantes médicinales pour la prévention et la désactivation des virus (Balachandar *et al.*, 2020).

Une étude égyptienne détenue par **Elfiky, (2020)**, a montré que la surface cellulaire de la protéine de choc thermique A5 (HSPA5) est régulée à la hausse lors de l'infection, puis transférée à la membrane cellulaire où elle est soumise à la reconnaissance par la spicule de SARS-CoV-2, L'auteur a tenté de montrer que certains composés actifs de produits naturels peuvent utiliser ce récepteur humain à la surface des cellules, ayant un impact sur la fixation du virus, comme les phytoestrogènes et les œstrogènes qui ont montré une affinité élevée, grâce à son étude d'amarrage moléculaire.

Les produits naturels sont connus historiquement pour leurs propriétés pharmaceutiques, notamment pour les plantes médicinales marocaines, dont trois molécules avaient un pouvoir antiviral important, B-Eudesmol de *Laurus Nobilis L*, Digitoxigenin de *Nerium Oleander* et Crocin de *Crocus Sativus L*. Ces composés, étaient intéressants en tant qu'inhibiteurs de la principale protéase du SARS-CoV-2 (**Aanouz et al., 2020**), qui est l'une des cibles médicamenteuses les mieux caractérisées parmi les coronavirus qui bloque la réplication virale (**Zhang et al., 2020**).

En Algérie, une étude *In silico* par **Abdelli et al., (2020)**, a montré que plusieurs composés de la plante *Ammoides verticillata* récoltés de l'ouest de l'Algérie ciblaient le récepteur ACE2, notamment par le ligand d'Isothymol qui avait la plus haute affinité. En plus d'une étude d'amarrage moléculaire par **Cherrak et al., (2020)** qui a montré comment les flavonoïdes glycosylés de sources naturelles pouvaient inhiber la 3CLpro, principalement par la molécule de Quercétine-3-O-rhamnoside, que l'on retrouve dans certains fruits et légumes ainsi que dans les infusions de thé.

VI.7. Renforcement de l'immunité

L'immunité pourrait être stimulée en utilisant de la vitamine D, C et B3 ou de faibles doses d'IL-2 (**Jacobs, 2020**). De plus, la vitamine D semble avoir des effets modulateurs similaires sur l'IL-6 comme le Tocilizumab, elle pourrait offrir un traitement alternatif réaliste (**Silberstein, 2020**).

VI.8. Vaccins

De toute évidence, la solution ultime consiste à produire un vaccin contre le SARS-CoV-2 (**Gurwitz, 2020**), car il n'existe actuellement aucun traitement efficace pour éradiquer le virus du COVID-19 (**Anastasopoulou & Mouzaki, 2020**). La protéine S des CoVs est l'un

des éléments clés du développement d'anticorps neutralisant les virus ou d'une conception d'un vaccin [(**Ou et al., 2020**) ; (**Wu, 2020**)].

Les institutions de recherche et les sociétés pharmaceutiques du monde entier intensifient la recherche et le développement d'un vaccin contre le coronavirus (**Yang et al., 2020**). Au 20 avril, 5 candidats de vaccins étaient en cours d'évaluation clinique, guidés par un groupe d'experts coordonné par l'OMS (**Dhar Chowdhury & Oommen, 2020**). La plupart de ces vaccins seraient soit des vaccins inactivés, des vaccins à sous-unités ou des vaccins à vecteur viral (VTV) (**Wu, 2020**), mais même une fois qu'un vaccin est approuvé pour un usage humain, les taux de mutation virale élevés signifieraient qu'un nouveau vaccin pourrait devoir être développé pour chaque épidémie (**Gurwitz, 2020**).



CONCLUSION

CONCLUSION

COVID-19 est une maladie infectieuse, qui pose un défi majeur à la santé mondiale, qui suivra probablement un cours prolongé jusqu'à ce qu'un vaccin efficace soit trouvé ou que l'immunité collective soit atteinte (**Dhar Chowdhury & Oommen, 2020**).

La mise en évidence de la divergence génomique du SARS-CoV-2 aurait une importance considérable au cours de cette pandémie, ce qui permettrait de mieux comprendre les caractéristiques génétiques et phénotypiques de la pathogénèse du virus (**Bhowmik et al., 2020**). De même, des données fiables pour les profils de la charge virale en série et les réponses en anticorps sériques sont nécessaires de toute urgence pour guider le traitement antiviral, le contrôle des infections, les mesures épidémiologiques et la vaccination (**To et al., 2020**).

La course aux armements évolutionnaires du virus-hôte au fil du temps, conduit à une sélection naturelle qui altère à la fois l'hôte et les protéines virales, permettant aux deux d'augmenter leur "fitness" (**Stawiski et al., 2020**). Par conséquent, une compréhension détaillée de la façon dont un virus animal, a franchi les frontières des espèces pour infecter les humains de manière si productive, aidera à prévenir de futurs événements zoonotiques [(**Andersen et al., 2020**) ; (**Wu et al., 2020**)]. Une surveillance continue des coronavirus chez leurs hôtes naturels et chez l'homme est nécessaire pour contrôler rapidement les autres nouveaux foyers des coronavirus, afin de surveiller leur future adaptation à l'hôte, l'évolution virale, l'infectiosité, la transmissibilité et la pathogénicité (**Akram & Mannan, 2020**).

La nature du COVID-19 se révèle au fur et à mesure avec le déroulement de cette pandémie, il ne traverse pas une population uniformément, mais a un effet plus important sur une fraction relativement petite de la population, avec la possibilité de nombreux pays, convergeant à un niveau marginal de l'immunité collective (**McGeoch & McGeoch, 2020**). Le mystérieux taux inférieur de décès dans certains, pourrait être préconisé pour l'immunisation virale active mondiale des enfants, dès la naissance à six ans (**Salman & Salem, 2020**). Selon l'OMS, la gestion du COVID-19 s'est principalement concentrée sur la

prévention des infections, la détection des cas et les soins de soutien (**Chen *et al.*, 2020**). Les estimations de l'immunité sont également au cœur de l'étalonnage du modèle épidémiologique des futures mesures de lutte contre la pandémie de distanciation sociale (**Grifoni *et al.*, 2020**). En outre, au lieu de concentrer les efforts sur des thérapies "improbables", il serait préférable de savoir comment la réponse immunitaire à ce virus se développe et comment les expositions antérieures à des "anciens" coronavirus peuvent influencer l'immunité de la population contre le virus du COVID-19 (**Petrosillo, 2020**). Bien que toujours, l'humanité pourrait ne pas se débarrasser facilement de SARS-CoV-2 comme elle l'a fait avec le SRAS (**Cohen & Kupferschmidt, 2020**).

La résistance de la transmission du virus à des stratégies d'intervention qui ne sont pas suffisamment fortes a entraîné une difficulté accrue à concevoir des interventions efficaces pour contrôler la pandémie (**Dai & Locasale, 2020**). «Pas de tests seuls. Pas de contact seul. Pas de quarantaine seule. Pas de distance sociale seule. Fait tout.» Le directeur-général de l'OMS, Tedros Adhanom Ghebreyesus, a déclaré lors d'une conférence (**Cohen & Kupferschmidt, 2020**). Nous devrions tous être impliqués pour masquer, tester, tracer et traiter... pour un meilleur contrôle de la propagation virale.

Depuis l'expansion de la pandémie du COVID-19, les rumeurs, les mensonges et la désinformation (une fois un Gaz Chimique, ou le Réseau 5G, une fois une infection bactérienne, d'autres fois les Illuminati et les complots de l'État profond...), ont dominé les rues, les réseaux sociaux et toute la scène médiatique, se propageant plus rapidement que le nouveau virus lui-même, corrompant les esprits des peuples, les préoccupant avec des faits non-prouvés et non-scientifiques, détournant leur attention du vrai problème et les faisant, a ne pas croire qu'un organisme ultramicroscopique invisible peut transiter facilement et tuer efficacement son hôte.

A travers les preuves et les notions scientifiques de ce modeste travail, une variété de personnes pourraient avoir un aperçu et se rapprocher de la réalité des choses qui se sont passées sur terre ces derniers mois, comprendre qu'est-ce qu'un virus et ce qu'il peut faire, en l'évitant au maximum pour le bien du peuple, la société et pour un meilleur avenir ou peut-être... juste pour cette année. Encore, d'un autre point de vue, cette pandémie, a-t-elle eu un effet positif sur notre planète?! l'humanité, mérite-t-elle vraiment cette pandémie, en

regardant notre pollution et tous nos comportements destructeurs?! est-ce que cette pandémie est une manière de la nature, disant que j'avais besoin de repos?! Peut-être, qui sait...

A ce jour, il n'y a aucune certitude ni clarté sur la façon dont cette pandémie évoluera dans les prochaines heures... jours... mois... et tout ce que nous pouvons faire, c'est attendre, rester en sécurité et prier, dans l'espoir que la nature éradiquera le virus et qu'une deuxième vague pandémique destructive ne sera pas en chemin.

En fin de compte, nous disons que, même si c'était, SARS-CoV-2 ... au nom de la Nature, au nom de la Science ou au nom de la Politique... Seul DIEU le sait et le temps dévoilera inévitablement tôt ou tard la vérité ultime de cette énigme.

Quand, Comment et Est-ce que tout sera vraiment Fini?! une question qui passe à l'esprit de chaque personnes et qui reste un mystère...

*“Look deep into nature,
and then you will
understand everything
better”*

- Albert Einstein



REFERENCES

BIBLIOGRAPHIQUES

1. **Aanouz I., Belhassan A., El-Khatibi K., Lakhlifi T., El-Idrissi M., Bouachrine M. (2020).** Moroccan Medicinal plants as inhibitors against SARS-CoV-2 main protease: Computational investigations. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, pp. 1–9.
2. **Ababsa M., Aouissi H. A. (2020).** Current State of the Coronavirus (Covid-19) in Algeria. Health care.
3. **Abdelli I., Hassani F., Bekkel Brikci S., Ghalem S. (2020).** In silico study the inhibition of angiotensin converting enzyme 2 receptor of COVID-19 by *Ammoides verticillata* components harvested from Western Algeria. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, pp.1–14.
4. **Abdulmir A. S., Hafidh R. R. (2020).** The Possible Immunological Pathways for the Variable Immunopathogenesis of COVID-19 Infections among Healthy Adults, Elderly and Children. *Electronic Journal of General Medicine*, Vol. 17(4), p. em202.
5. **Abrahams L. (2020).** Covid-19: acquired acute porphyria hypothesis (edited). OSF Preprint.
6. **Akram A., Mannan N. (2020).** Molecular Structure, Pathogenesis and Virology of SARS-CoV-2: A Review. *Bangladesh Journal of Infectious Diseases*, Vol. 7, pp. S36–S40.
7. **Alanagreh L., Alzoughool F., Atoum M. (2020).** The Human Coronavirus Disease COVID-19: Its Origin, Characteristics, and Insights into Potential Drugs and Its Mechanisms. *Pathogens*, Vol. 9(5), p. 331.
8. **Alméciga-Díaz C. J., Pimentel-Vera L. N., Caro A., Mosquera A., Castellanos Moreno C. A., Manosalva Rojas J. P., Díaz-Tribaldos D. C. (2020).** Virtual Screening of Potential Inhibitors for SARS-CoV-2 Main Protease. Preprint 2020040146.
9. **Amarapurkar A. D., Vichare P., Pandya N., Deshpande S. (2020).** Haemorrhagic enteritis and COVID-19: causality or coincidence. *Journal of Clinical Pathology*, p. 1.
10. **Anastasopoulou S., Mouzaki A. (2020).** The biology of SARS-CoV-2 and the ensuing COVID-19. *Achaiki Iatriki*, Vol. 39(1), pp. 29–35.

11. **Andersen K. G., Rambaut A., Lipkin W. I., Holmes E. C., Garry R. F. (2020).** The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nature Medicine*, Vol. 26(4), pp. 450–452.
12. **Arshad Ali S., Baloch M., Ahmed N., Arshad Ali A., Iqbal A. (2020).** The outbreak of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)-An emerging global health threat. *Journal of Infection and Public Health*, Vol. 13(4), pp. 644–646.
13. **Ashour H. M., Elkhatib W. F., Rahman Md. M., Elshabrawy H. A. (2020).** Insights into the Recent 2019 Novel Coronavirus (SARS-CoV-2) in Light of Past Human Coronavirus Outbreaks. *Pathogens*, Vol. 9(3), p. 186.
14. **Atzrodt C. L., Maknoja I., McCarthy R. D. P., Oldfield T. M., Po J., Ta K. T. L., Stepp H. E., Clements T. P. (2020).** A Guide to COVID-19: a global pandemic caused by the novel coronavirus SRAS-CoV-2. *The FEBS Journal*.
15. **Avula A., Nalleballe K., Narula N., Sapozhnikov S., Dandu V., Toom S., Glaser A., Elsayegh D. (2020).** COVID-19 presenting as stroke. *Brain, Behavior, and Immunity*.
16. **Azkur A. K., Akdis M., Azkur D., Sokolowska M., Van de Veen W., Brüggem M., O'Mahony L., Gao Y., Nadeau K., Akdis C. A. (2020).** Immune response to SRAS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy*.
17. **Baig A. M., Sanders E. C. (2020).** Potential Neuroinvasive Pathways of SRAS-CoV-2: Deciphering the Spectrum of Neurological Deficit Seen in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Journal of Medical Virology*.
18. **Baker R. E., Yang W., Vecchi G. A., Metcalf C. J. E., Grenfell B. T. (2020).** Susceptible supply limits the role of climate in the early SARS-CoV-2 pandemic. *Science*, pp. eabc2535.
19. **Balachander V., Mahalaxmi I., Kaavya J., Vivekanandhan G., Ajithkumar S., Arul N., Singaravelu G., Senthil Kumar N., Mohana Devi S. (2020).** COVID-19: Emerging Protective Measures. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, Vol. 24, pp. 3422–3425.

20. **Banerjee S., Dhar S., Bhattacharjee S., Bhattacharjee P. (2020).** Decoding the lethal effect of SARS-CoV-2 (novel coronavirus) strains from global perspective: molecular pathogenesis and evolutionary divergence. *bioRxiv* 2020.04.06.027854 [Preprint].
21. **Bangash M. N., Patel J., Parekh D. (2020).** COVID-19 and the liver: little cause for concern. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, Vol. 5(6), pp. 529–530.
22. **Bansal M. (2020).** Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, Vol. 14(3), pp. 247–250.
23. **Bhowmik D., Pal S., Lahiri A., Talukdar A., Paul S. (2020).** Emergence of multiple variants of SARS-CoV-2 with signature structural changes. *bioRxiv* 062471 [Preprint].
24. **Boccia S., Ricciardi W., Ioannidis J. P. A. (2020).** What Other Countries Can Learn From Italy During the COVID-19 Pandemic. *JAMA internal medicine*.
25. **Brodin P. (2020).** Why is COVID–19 so mild in children?. *Acta Paediatrica*, Vol. 109(6), pp. 1082–1083.
26. **Caly L., Druce J. D., Catton M. G., Jans D. A., Wagstaff K. M. (2020).** The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Research*, Vol. 178, pp. 104787.
27. **Carvalho A., Alqusairi R., Adams A., Paul M., Kothari N., Peters S., DeBenedet A. T. (2020).** SARS-CoV-2 Gastrointestinal Infection Causing Hemorrhagic Colitis. *The American Journal of Gastroenterology*, Vol. 115(6), pp. 942–946.
28. **Casadevall A., Pirofski L. (2020).** The convalescent sera option for containing COVID-19. *Journal of Clinical Investigation*, Vol. 130(4), pp. 1545–1548.
29. **Chaari L., Golubnitschaja O. (2020).** Covid-19 pandemic by the “real-time” monitoring: the Tunisian case and lessons for global epidemics in the context of 3PM strategies. *EPMA Journal*, Vol. 11(2), p. 133–138.
30. **Chatterjee A., Gerdes M. W., Martinez S. G. (2020).** Statistical Explorations and Univariate Timeseries Analysis on COVID–19 Datasets to Understand the Trend of Disease Spreading and Death. *Sensors*, Vol. 20(11), pp. 3089.

31. **Chen J. (2020).** Pathogenicity and transmissibility of 2019-nCoV-A quick overview and comparison with other emerging viruses. *Microbes and Infection*, Vol. 22(2), pp. 69–71.
32. **Chen L., Xiong J., Bao L., Shi Y. (2020).** Convalescent plasma as a potential therapy for COVID-19. *The Lancet Infectious Diseases*, Vol. 20(4), pp. 398–400.
33. **Cheng P., Zhu H., Witteles R. M., Wu J. C., Quertermous T., Wu S. M., Rhee J.-W. (2020).** Cardiovascular Risks in Patients with COVID-19: Potential Mechanisms and Areas of Uncertainty. *Current Cardiology Reports*, Vol. 22(5), pp. 34.
34. **Cheng Y., Luo R., Wang K., Zhang M., Wang Z., Dong L., Li J., Yao Y., Ge S., Xu G. (2020).** Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney International*, Vol. 97(5), pp. 829–838.
35. **Cherrak S. A., Merzouk H., Mokhtari-Soulimane N. (2020).** Potential Bioactive glycosylated flavonoids as SARS-CoV-2 Main protease Inhibitors: A molecular Docking Study. OSF Preprint.
36. **Chiu, J. S., Lahoud-Rahme, M., Schaffer, D., Cohen, A., & Samuels-Kalow, M. (2020).** Kawasaki Disease Features and Myocarditis in a Patient with COVID-19. *Pediatric Cardiology*.
37. **Chiu W.-T., Laporte R. P., Wu J. (2020).** Determinants of Taiwan’s Early Containment of COVID-19 Incidence. *American Journal of Public Health*, Vol. 110(7), pp. 943–944.
38. **Cohen J., Kupferschmidt K. (2020).** Countries test tactics in ‘war’ against COVID-19. *Science*, Vol. 367(6484), pp. 1287–1288.
39. **Coutard B., Valle C., De Lamballerie X. N., Canard B., Seidah N. G., Decroly E. (2020).** The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade. *Antiviral Research*, Vol. 176, p. 104742.
40. **Cunningham A. C., Goh H. P., Koh D. (2020).** Treatment of COVID-19: old tricks for new challenges. *Critical Care*, Vol. 24(1).

41. **Dagur H. S., Dhakar S. S. (2020).** Genome Organization of Covid-19 and Emerging Severe Acute Respiratory Syndrome Covid-19 Outbreak: A Pandemic. *EJMO*, Vol. 4(2), pp. 107–115.
42. **Dai Z., Locasale J. W. (2020).** Cooperative virus propagation underlies COVID-19 transmission dynamics. medRxiv 20092361 [Preprint].
43. **Daniel Y., Hunt B., Retter A., Henderson K., Wilson S., Sharpe C., Shattock M. (2020).** Haemoglobin Oxygen Affinity in Patients with Severe COVID–19 Infection. *British Journal of Haematology*.
44. **De Soto J., Hakim S., Boyd F. (2020).** The Pathophysiology of Virulence of the COVID-19. Preprints 2020040077.
45. **Dhar Chowdhury S., Oommen A. M. (2020).** Epidemiology of COVID-19. *Journal of Digestive Endoscopy*, Vol. 11(1), pp. 03–07.
46. **Dong J., Huang B., Jia Z., Wang B., Gallolu Kankanamalage S., Titong A., Liu Y. (2020).** Development of multi-specific humanized llama antibodies blocking SARS-CoV-2/ACE2 interaction with high affinity and avidity. *Emerging Microbes & Infections*, Vol. 9(1), pp. 1034–1036.
47. **Dong L., Tian J., He S., Zhu C., Wang J., Liu C., Yang J. (2020).** Possible Vertical Transmission of SARS-CoV-2 From an Infected Mother to Her Newborn. *The Journal of the American Medical Association*, Vol. 323(18), pp. 1846–1848.
48. **Van Doremalen N., Bushmaker T., Morris D. H., Holbrook M. G., Gamble A., Williamson B. N., Tamin A., Harcourt J. L., Thornburg N. J., Gerber S. I., Lloyd-Smith J. O., de Wit E., Munster V. J. (2020).** Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SRAS-CoV-1. *The New England Journal of Medicine*, Vol. 382(16), pp. 1564–1567.
49. **Du H.-Z., Hou X.-Y., Miao Y.-H., Huang B.-S., Liu D.-H. (2020).** Traditional Chinese Medicine: an effective treatment for 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP). *Chinese Journal of Natural Medicines*, Vol. 18(3), pp. 206–210.
50. **Duan K., Liu B., Li C., Zhang H., Yu T., Qu J., Zhou M., Chen L., Meng S., Hu Y., Peng C., Yuan M., Huang J., Wang Z., Yu J., Gao X., Wang D., Yu X., Li L., Zhang**

- J., Wu X., Li B., Xu Y., Chen W., Peng Y., Hu Y., Lin L., Liu X., Huang S., Zhou Z., Zhang L., Wang Y., Zhang Z., Deng K., Xia Z., Gong Q., Zhang W., Zheng X., Liu Y., Yang H., Zhou D., Yu D., Hou J., Shi Z., Chen S., Chen Z., Zhang X., Yang X. (2020).** Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, Vol. 117(17), pp. 9490–9496.
51. **Dworakowska D., Grossman A. B. (2020).** Thyroid disease in the time of COVID-19. *Endocrine*.
52. **Ebrahim S. H., Ahmed Q. A., Gozzer E., Schlagenhaut P., Memish Z. A. (2020).** Covid-19 and community mitigation strategies in a pandemic. *The BMJ*, p. m1066.
53. **El Zowalaty M. E., Järhult J. D. (2020).** From SRAS to COVID-19: A previously unknown SRAS- related coronavirus (SARS-CoV-2) of pandemic potential infecting humans—Call for a One Health approach. *One Health*, Vol. 9, p. 100124.
54. **Elfiky A. A. (2020).** Natural products may interfere with SARS-CoV-2 attachment to the host cell. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, pp. 1–10.
55. **Ellinghaus D., Degenhardt F., Bujanda L., Buti M., Albillos A., Invernizzi P., Fernández J., Prati D., Baselli G., Asselta R. (2020).** Genomewide Association Study of Severe Covid-19 with Respiratory Failure. *The New England Journal of Medicine*.
56. **Fan B. E., Ong K. H., Chan S. S. W., Young B. E., Chong V. C. L., Chen S. P. C., Lim S. P., Lim G. P., Kuperan P. (2020).** Blood and blood product use during COVID–19 infection. *American Journal of Hematology*.
57. **Fanelli D., Piazza F. (2020).** Analysis and forecast of COVID-19 spreading in China, Italy and France. *Chaos, Solitons & Fractals*, Vol. 134, p. 109761.
58. **Feng S., Shen C., Xia N., Song W., Fan M., Cowling B. J. (2020).** Rational use of face masks in the COVID-19 pandemic. *The Lancet Respiratory Medicine*, Vol. 8(5), pp. 434–436.
59. **Forster P., Forster L., Renfrew C., Forster M. (2020).** Phylogenetic network analysis of SARS-CoV-2 genomes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, Vol. 117(17), pp. 9241–9243.

60. **Ghosh S., Firdous S. M., Nath A. (2020).** siRNA COULD BE A POTENTIAL THERAPY FOR COVID-19. EXCLI Journal, Vol. 19, pp. 528–531.
61. **Gildenhuis S. (2020).** Expanding our understanding of the role polyprotein conformation plays in the coronavirus life cycle. Biochemical Journal, Vol. 477(8), pp. 1479–1482.
62. **Golchin A., Seyedjafari E., Ardeshirylajimi A. (2020).** Mesenchymal Stem Cell Therapy for COVID-19: Present or Future. Stem Cell Reviews and Reports, Vol. 16(3), pp. 427–433.
63. **Gorbalenya A. E., Baker S. C., Baric R. S., De Groot R. J., Drosten C., Gulyaeva A. A., Haagmans B. L., Lauber C., Leontovich A. M., Neuman B. W., Penzar D., Perlman S., Poon L. M. Samborskiy D. V., Sidorov I. A., Sola I., Ziebuhr J. (2020).** The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. Nature Microbiology, Vol. 5(4), pp. 536–544.
64. **Gordon M., Kagalwala T., Rezk K., Rawlingson C., Ahmed M. I., Guleri A. (2020).** Rapid systematic review of neonatal COVID-19 including a case of presumed vertical transmission. BMJ Paediatrics Open, Vol. 4(1), p. e000718.
65. **Grifoni A., Weiskopf D., Ramirez S. I., Mateus J., Dan J. M., Moderbacher C. R., Rawlings S. A., Sutherland A., Premkumar L., Jadi R. S. Marrama D., de Silva A. M., Frazier A., Carlin A. F., Greenbaum J. A., Peters B., Krammer F., Smith D. M., Crotty S., Sette A. (2020).** Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals. Cell, Vol. 181, pp. 1–13.
66. **Gu J., Han B., Wang J. (2020).** COVID-19: Gastrointestinal Manifestations and Potential Fecal–Oral Transmission. Gastroenterology. Vol. 158(6), pp. 1518–1519.
67. **Guarner J. (2020).** Three Emerging Coronaviruses in Two Decades. American Journal of Clinical Pathology, Vol. 153(4), pp. 420–421.
68. **Gurwitz D. (2020).** Angiotensin receptor blockers as tentative SRAS–CoV–2 therapeutics. Drug Development Research.

69. **Hamidouche M. (2020).** COVID-19 outbreak in Algeria: A mathematical Model to predict cumulative cases. medRxiv 20039891 [Preprint].
70. **Haque M. A., Akram L. (2020).** Different Management Strategy of Covid19 Patients. Bangladesh Journal of Infectious Diseases, Vol. 7, pp. S51–S53.
71. **Helmy Y. A., Fawzy M., Elasad A., Sobieh A., Kenney S. P., Shehata A. A. (2020).** The COVID-19 Pandemic: A Comprehensive Review of Taxonomy, Genetics, Epidemiology, Diagnosis, Treatment, and Control. Journal of Clinical Medicine, Vol. 9(4), p. 1225.
72. **Hillen H. S., Kokic G., Farnung L., Dienemann C., Tegunov D., Cramer P. (2020).** Structure of replicating SARS-CoV-2 polymerase. bioRxiv 06318 [Preprint].
73. **Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Krüger N., Herrler T., Erichsen S., Schiergens T. S., Herrler G., Wu N.-H., Nitsche A. (2020).** SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. Cell, Vol. 181(2), pp. 271–280.
74. **Howard J., Huang A., Li Z., Tufekci Z., Zdimal V., Van der Westhuizen H.-M., Von Delft A., Price A., Fridman L., Tang L.-H., Tang V., Watson G. L., Bax C. E., Shaikh R., Questier F., Hernandez D., Chu L. F., Ramirez C. M., Rimoin A. W. (2020).** Face Masks Against COVID-19: An Evidence Review. Preprints 2020040203.
75. **Jacobs J. J. L. (2020).** Neutralizing antibodies mediate virus-immune pathology of COVID-19. Medical Hypotheses, Vol. 143, p. 109884.
76. **Jiang X., Rayner S., Luo M. (2020).** Does SRAS–CoV–2 has a longer incubation period than SRAS and MERS?. Journal of Medical Virology, Vol. 92(5), pp. 476–478.
77. **Jin Y., Yang H., Ji W., Wu W., Chen S., Zhang W., Duan G. (2020).** Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. Viruses, Vol. 12(4), p. 372.
78. **Jogalekar M. P., Veerabathini A., Gangadaran P. (2020).** Novel 2019 coronavirus: Genome structure, clinical trials, and outstanding questions. Experimental Biology and Medicine, pp. 1–6.

79. **Jones V. G., Mills M., Suarez D., Hogan C. A., Yeh D., Segal J. B., Nguyen E. L., Barsh G. R., Maskatia S., Mathew R. (2020).** COVID-19 and Kawasaki Disease: Novel Virus and Novel Case. *Hospital Pediatrics*, Vol. 10(6), pp. 537–540.
80. **Kada A. Y., Bouyoucef K. A., Sahraoui K. (2020).** Impact of hydroxychloroquin/azithromycin protocol on COVID-19 case-fatality rate reduction in Algeria. *African Journal of Biology and Medical Research*, Vol. 3(2), pp. 66–72.
81. **Kalantar-Zadeh K., Ward S. A., Kalantar-Zadeh K., El-Omar E. M. (2020).** Considering the Effects of Microbiome and Diet on SARS-CoV-2 Infection: Nanotechnology Roles. *ACS Nano*, Vol. 14(5), pp. 5179–5182.
82. **Kamel Boulos M. N., Geraghty E. M. (2020).** Geographical tracking and mapping of coronavirus disease COVID-19/severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) epidemic and associated events around the world: how 21st century GIS technologies are supporting the global fight against outbreaks and epidemics. *International Journal of Health Geographics*, Vol. 19(1).
83. **Kandasamy M. (2020).** Perspectives for the use of therapeutic Botulinum toxin as a multifaceted candidate drug to attenuate COVID-19. *Medicine in Drug Discovery*, Vol. 6, p. 100042.
84. **Kandeel M., Ibrahim A., Fayez M., Al-Nazawi M. (2020).** From SRAS and MERS CoVs to SRAS-CoV-2: Moving toward more biased codon usage in viral structural and nonstructural genes. *Journal of Medical Virology*, Vol. 92(6), pp. 660–666.
85. **Khailany R. A., Safdar M., Ozaslan M. (2020).** Genomic characterization of a novel SARS-CoV-2. *Gene Reports*, Vol. 19, pp. 100682.
86. **Kumar A., Faiq M. A., Pareek V., Raza K., Narayan R. K., Prasoon P., Kumar P., Kulandhasamy M., Kumari C., Kant K., Singh H. N., Qadri R., Pandey S. N., Kumar S. (2020).** Relevance of enriched expression of SARS-CoV-2 binding receptor ACE2 in gastrointestinal tissue with pathogenesis of digestive symptoms, diabetes-associated mortality, and disease recurrence in COVID-19 patients. *bioRxiv 040204* [Preprint].

87. **Kumar S., Nyodu R., Maurya V. K., Saxena S. K. (2020).** Morphology, Genome Organization, Replication, and Pathogenesis of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). In : Saxena SK (éd.). Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Lucknow, India : Springer Nature, pp. 23–31.
88. **Kupferschmidt K., Cohen J. (2020).** Can China’s COVID-19 strategy work elsewhere?. *Science*, Vol. 367(6482), pp. 1061–1062.
89. **Kwok K. O., Lai F., Wei W. I., Wong S. Y. S., Tang J. W. T. (2020).** Herd immunity—estimating the level required to halt the COVID-19 epidemics in affected countries. *Journal of Infection*, Vol. 80(6), pp. e32–e33.
90. **Lai C.-C., Shih T.-P., Ko W.-C., Tang H.-J., Hsueh P.-R. (2020).** Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *International Journal of Antimicrobial Agents*, Vol. 55(3), p. 105924.
91. **Lam T. T.-Y., Shum M. H.-H., Zhu H.-C., Tong Y.-G., Ni X.-B., Liao Y.-S., Wei W., Cheung W. Y.-M., Li W.-J., Li L.-F., Leung G. M., Holmes E. C., Hu Y.-L., Guan Y. (2020).** Identifying SARS-CoV-2 related coronaviruses in Malayan pangolins. *Nature*.
92. **Lan J., Ge J., Yu J., Shan S., Zhou H., Fan S., Zhang Q., Shi X., Wang Q., Zhang L., Wang X. (2020).** Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *Nature*, Vol. 581(807), pp. 215–220.
93. **Lau H., Khosrawipour T., Kocbach P., Ichii H., Bania J., Khosrawipour V. (2020).** Evaluating the massive underreporting and undertesting of COVID-19 cases in multiple global epicenters. *Pulmonology*.
94. **Letko M., Marzi A., Munster V. (2020).** Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nature Microbiology*, Vol. 5(4), pp. 562–569.
95. **Li H., Liu L., Zhang D., Xu J., Dai H., Tang N., Su X., Cao B. (2020).** SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *The Lancet*, 2020, Vol. 395(10235), pp. 1517–1520.

96. **Li L., Yang Z., Dang Z., Meng C., Huang J., Meng H., Wang D., Chen G., Zhang J., Peng H., Shao Y. (2020).** Propagation analysis and prediction of the COVID-19. *Infectious Disease Modelling*, Vol. 5, pp. 282–292.
97. **Li Q., Guan X., Wu P., Wang X., Zhou L., Tong Y., Ren R., Leung K. S. M., Lau E. H. Y., Wong J. Y. (2020).** Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia. *The New England Journal of Medicine*, Vol. 382(13), pp. 1199–1207.
98. **Li X., Geng M., Peng Y., Meng L., Lu S. (2020).** Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, Vol. 10(2), pp. 102–108.
99. **Li Z., Yi Y., Luo X., Xiong N., Liu Y., Li S., Sun R., Wang Y., Hu B., Chen W., Zhang Y., Wang J., Huang B., Lin Y., Yang J., Cai W., Wang X., Cheng J., Chen Z., Sun K., Pan W., Zhan Z., Chen L., Ye F. (2020).** Development and Clinical Application of A Rapid IgM–IgG Combined Antibody Test for SRAS–CoV–2 Infection Diagnosis. *Journal of Medical Virology*, pp. 1–7.
100. **Lin L., Lu L., Cao W., Li T. (2020).** Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection—a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerging Microbes & Infections*, Vol. 9(1), pp. 727–732.
101. **Liu W., Li H. (2020).** COVID-19: Attacks the 1-Beta Chain of Hemoglobin and Captures the Porphyrin to Inhibit Human Heme Metabolism. *chemRxiv [Preprint]*.
102. **Loomba R. S., Villarreal E., Flores S. (2020).** Covid-19 and Kawasaki syndrome: should we really be surprised?. *Cardiology in the Young*, pp. 1–5.
103. **Lotfi B., Farshid S., Dadashzadeh N., Valizadeh R., Rahimi M. M. (2020).** Is Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Associated with Renal Involvement? A Review of Century Infection. *Jundishapur Journal of Microbiology*, Vol. 13(4), p. e102899.
104. **Lounis M. (2020).** A Descriptive Study of the Current Situation of COVID-19 in Algeria. *Electronic Journal of General Medicine*, Vol. 17(6), p. em253.
105. **Lu H. (2020).** Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019-nCoV). *BioScience Trends*, Vol. 14(1), pp. 69–71.

106. **Lu R., Zhao X., Li J., Niu P., Yang B., Wu H., Wang W., Song H., Huang B., Zhu N., Bi Y., Ma X., Zhan F., Wang L., Hu T., Zhou H., Hu Z., Zhou W., Zhao L., Chen J., Meng Y., Wang J., Lin Y., Yuan J., Xie Z., Ma J., Liu W. J., Wang D., Xu W., Holmes E. C., Gao G. F., Wu G., Chen W., She W., Tan W. (2020).** Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet*, Vol. 395(10224), pp. 565–574.
107. **Lu X., Zhang L., Du H., Zhang J., Li Y. Y., Qu J., Zhang W., Wang Y., Bao S., Li Y., Wu C., Liu H., Liu D., Shao J., Peng X., Yang Y., Liu Z., Xiang Y., Zhang F., Silva R. M., Pinkerton K. E., Shen K., Xiao H., Xu S., Wong G. W. K. (2020).** SARS-CoV-2 Infection in Children. *The New England Journal of Medicine*, Vol. 382(17), pp. 1663–1665.
108. **Ma R. C. W., Holt R. I. G. (2020).** COVID-19 and diabetes. *Diabetic Medicine*, Vol. 37(5), pp. 723–725.
109. **Majeed A., Shajar M. A. (2020).** Is hemoglobin the missing link in the pathogenesis of COVID-19?. *Anaesthesia, Pain & Intensive Care*, Vol. 24(1), pp. 9–12.
110. **Mani J. S., Johnson J. B., Steel J. C., Broszczak D. A., Neilsen P. M., Walsh K. B., Naiker M. (2020).** Natural product-derived phytochemicals as potential agents against coronaviruses: A review. *Virus Research*, Vol. 284, p. 197989.
111. **Martinez-Alvarez M., Jarde A., Usuf E., Brotherton H., Bittaye M., Samateh A. L., Antonio M., Vives-Tomas J., D’Alessandro U., Roca A. (2020).** COVID-19 pandemic in west Africa. *The Lancet Global Health*, Vol. 8(5), pp. e631–e632.
112. **McGeoch M. W., McGeoch J. (2020).** COVID-19 Propagation and Mortality in a Two-Part Population. *medRxiv 20104356* [Preprint].
113. **McGonagle D., O’Donnell J. S., Sharif K., Emery P., Bridgewood C. (2020).** Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia. *The Lancet Rheumatology*.
114. **Mehta P., McAuley D. F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R. S., Manson J. J. (2020).** COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet*, Vol. 395(10229), pp. 1033–1034.

115. **Metcalfe S. M. (2020).** Mesenchymal stem cells and management of COVID-19 pneumonia. *Medicine in Drug Discovery*, Vol. 5, p. 100019.
116. **Morawska L., Cao J. (2020).** Airborne transmission of SARS-CoV-2: The world should face the reality. *Environment International*, Vol. 139, p. 105730.
117. **Muniyappa R., Gubbi S. (2020).** COVID-19 pandemic, coronaviruses, and diabetes mellitus. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, Vol. 318(5), pp. E736–E741.
118. **Nadeem M. S., Zamzami M. A., Choudhry H., Murtaza B. N., Kazmi I., Ahmad H., Shakoori A. R. (2020).** Origin, Potential Therapeutic Targets and Treatment for Coronavirus Disease (COVID-19). *Pathogens*, Vol. 9(4), p. 307.
119. **Oberemok V. V., Laikova K. V., Yurchenko K. A., Fomochkina I. I., Kubyshkin A. V. (2020).** SARS-CoV-2 will continue to circulate in the human population: an opinion from the point of view of the virus-host relationship. *Inflammation Research*, Vol. 69(7), pp. 635–640.
120. **Ong S. W. X., Tan Y. K., Chia P. Y., Lee T. H., Ng O. T., Wong M. S. Y., Marimuthu K. (2020).** Air, Surface Environmental, and Personal Protective Equipment Contamination by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) From a Symptomatic Patient. *The Journal of the American Medical Association*, Vol. 323(16), pp. 1610–1612.
121. **Ou X., Liu Y., Lei X., Li P., Mi D., Ren L., Guo L., Guo R., Chen T., Hu J., Xiang Z., Mu Z., Chen X., Chen J., Hu K., Jin Q., Wang J., Qian Z. (2020).** Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SRAS-CoV. *Nature Communications*, Vol. 11(1), p. 1620.
122. **Pan F., Xiao X., Guo J., Song Y., Li H., Patel D. P., Spivak A. M., Alukal J. P., Zhang X., Xiong C. (2020).** No evidence of severe acute respiratory syndrome–coronavirus 2 in semen of males recovering from coronavirus disease 2019. *Fertility and Sterility*, Vol. 113(6), pp. 1135–1139.
123. **Paoli D., Pallotti F., Colangelo S., Basilico F., Mazzuti L., Turriziani O., Antonelli G., Lenzi A., Lombardo F. (2020).** Study of SARS-CoV-2 in semen and urine samples

- of a volunteer with positive naso-pharyngeal swab. *Journal of Endocrinological Investigation*.
124. **Patel J. C., Tulswani R., Khurana P., Sharma Y. K., Ganju L., Kumar B., Sugadev R. (2020)**. Identification of pulmonary comorbid diseases network based repurposing effective drugs for COVID-19. Preprint.
125. **Pereira A. (2020)**. Long-Term Neurological Threats of COVID-19: A Call to Update the Thinking About the Outcomes of the Coronavirus Pandemic. *Frontiers in Neurology*, Vol. 11, p. 308.
126. **Petrosillo N. (2020)**. SARS-CoV-2, “common cold” coronaviruses’ cross-reactivity and “herd immunity”: The razor of Ockham (1285-1347)? *Infectious Disease Reports*, Vol. 12(2), p. 8647.
127. **Pillaiyar T., Meenakshisundaram S., Manickam M. (2020)**. Recent discovery and development of inhibitors targeting coronaviruses. *Drug Discovery Today*, Vol. 25(4), pp. 668–688.
128. **Prabhakar H., Mahajan C., Kapoor I. (2020)**. COVID 19 and Neuroinvasion. *Anesthesia & Analgesia*, p. 1.
129. **Prates E. T., Garvin M. R., Pavicic M., Jones P., Shah M., Alvarez C., Kainer D., Demerdash O., Amos B. K., Geiger A., Pestian J., Jin K., Mitelpunkt A., Bardes E., Aronow B., Jacobson D. (2020)**. Functional Immune Deficiency Syndrome via Intestinal Infection in COVID-19. *bioRxiv* 028712 [Preprint].
130. **Promptchara E., Ketloy C., Palaga T. (2020)**. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SRAS and MERS epidemic. *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology*, Vol. 38, pp. 1–9.
131. **Pruc M., Smereka J., Dzieciatkowski T., Jaguszewski M., Filipiak K. J., Szarpak L. (2020)**. Kawasaki disease shock syndrome or toxic shock syndrome in children and the relationship with COVID-19. *Medical Hypotheses*, Vol. 144, pp. 109986.
132. **Qin C., Zhou L., Hu Z., Zhang S., Yang S., Tao Y., Xie C., Ma K., Shang K., Wang W., Tian D.-S. (2020)**. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clinical Infectious Diseases*.

133. **Rabi F. A., Al Zoubi M. S., Kasasbeh G. A., Salameh D. M., Al-Nasser A. D. (2020).** SARS-CoV-2 and Coronavirus Disease 2019: What We Know So Far. *Pathogens*, Vol. 9(3), p. 231.
134. **Randolph H. E., Barreiro L. B. (2020).** Herd Immunity: Understanding COVID-19. *Immunity*, Vol. 52(5), pp. 737–741.
135. **Raoult D., Zumla A., Locatelli F., Ippolito G., Kroemer G. (2020).** Coronavirus infections: Epidemiological, clinical and immunological features and hypotheses. *Cell Stress*, Vol. 4(4), pp. 66–75.
136. **Rehman S. Ur, Shafique L., Ihsan A., Liu Q. (2020).** Evolutionary Trajectory for the Emergence of Novel Coronavirus SARS-CoV-2. *Pathogens*, Vol. 9(3), p. 240.
137. **Remuzzi A., Remuzzi G. (2020).** COVID-19 and Italy: what next?. *The Lancet*, Vol. 395(10231), pp. 1225–1228.
138. **Richardson P. J., Ottaviani S., Prella A., Stebbing J., Casalini G., Corbellino M. (2020).** CNS penetration of potential anti-COVID-19 drugs. *Journal of Neurology*.
139. **Rockx B., Kuiken T., Herfst S., Bestebroer T., Lamers M. M., Oude Munnink B. B., De Meulder D., Van Amerongen G., Van den Brand J., Okba N. M. A., Schipper D., van Run P., Leijten L., Sikkema R., Verschoor E., Verstrepen B., Bogers W., Langermans J., Drosten C., van Vliissingen M. F., Fouchier R., de Swart R., Koopmans M., Haagmans B. L. (2020).** Comparative pathogenesis of COVID-19, MERS, and SRAS in a nonhuman primate model. *Science*, Vol. 368(6494), pp. 1012–1015.
140. **Rodríguez Y., Novelli L., Rojas M., De Santis M., Acosta-Ampudia Y., Monsalve D. M., Ramírez-Santana C., Costanzo A., Ridgway W. M., Ansari A. A. (2020).** Autoinflammatory and autoimmune conditions at the crossroad of COVID-19. *Journal of Autoimmunity*, pp. 102506.
141. **Rokni M., Ghasemi V., Tavakoli Z. (2020).** Immune responses and pathogenesis of SRAS-CoV-2 during an outbreak in Iran: Comparison with SRAS and MERS. *Reviews in Medical Virology*, Vol. 30(3), p. e2107.

142. **Romano M., Ruggiero A., Squeglia F., Maga G., Berisio R. (2020).** A Structural View of SARS-CoV-2 RNA Replication Machinery: RNA Synthesis, Proofreading and Final Capping. *Cells*, Vol. 9(5), p. 1267.
143. **Ronco C., Reis T., Husain-Syed F. (2020).** Management of acute kidney injury in patients with COVID-19. *The Lancet Respiratory Medicine*.
144. **Rouabah M. T., Tounsi A., Belaloui N. E. (2020).** Early dynamics of COVID-19 in Algeria: a model-based study. arXiv:2005.13516v1 [Preprint].
145. **Ruggiero A., Attinà G., Chiaretti A. (2020).** Additional hypotheses about why COVID-19 is milder in children than adults. *Acta Paediatrica*, p. 1.
146. **Saeed M. A., Zaher T. I., Khorshed S. E., Saraya M., Mahmoud T. M., Emar M. H., Mahrous A. M., Hassan Ahmed N., Khattab F. M., Abdelmaksoud M. A., Emar E. H., Bekhit A. N. E., Khaled A., Eleda M., Fahim N. K. (2020).** The SRAS-COV2 (COVID-19) Pandemic: What Clinicians should know. *Afro-Egyptian Journal of Infectious and Endemic Diseases*, Vol. 10(2), pp. 61–64.
147. **Sahu K. K., Mishra A. K., Lal A. (2020).** COVID-2019: update on epidemiology, disease spread and management. *Monaldi Archives for Chest Disease*, Vol. 90(1), pp. 197–205.
148. **Salman S., Salem M. L. (2020).** Routine childhood immunization may protect against COVID-19. *Medical Hypotheses*, Vol. 140, p. 109689.
149. **Schroeder A. R., Wilson K. M., Ralston S. L. (2020).** COVID-19 and Kawasaki Disease: Finding the Signal in the Noise. *Hospital Pediatrics*.
150. **Shang J., Ye G., Shi K., Wan Y., Luo C., Aihara H., Geng Q., Auerbach A., Li F. (2020).** Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. *Nature*, Vol. 581(7807), pp. 221–224.
151. **Shi Y., Wang Y., Shao C., Huang J., Gan J., Huang X., Bucci E., Piacentini M., Ippolito G., Melino G. (2020).** COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Cell Death and Differentiation*, Vol. 27(5), pp. 1451–1454.

152. **Silberstein M. (2020).** Vitamin D: A simpler alternative to tocilizumab for trial in COVID-19?. *Medical Hypotheses*, Vol. 140, p. 109767.
153. **Stadnytskyi V., Bax C. E., Bax A., Anfinrud P. (2020).** The airborne lifetime of small speech droplets and their potential importance in SARS-CoV-2 transmission. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, p. 202006874.
154. **Stafford N. (2020).** Covid-19: Why Germany's case fatality rate seems so low. *BMJ*, Vol. 369, p. m1395.
155. **Staico M. F., Zaffanello M., Di Pietro G., Fanos V., Marcialis M. A. (2020).** The Kidney In COVID-19: Protagonist Or Figurant?. *Panminerva Medica*.
156. **Stawiski E. W., Diwanji D., Suryamohan K., Gupta R., Fellouse F. A., Sathirapongsasuti J. F., Liu J., Jiang Y.-P., Ratan A., Mis M., Santhosh D., Somasekar S., Mohan S., Phalke S., Kuriakose B., Antony A., Junutula J. R., Schuster S. C., Jura N., Seshagiri S. (2020).** Human ACE2 receptor polymorphisms predict SARS-CoV-2 susceptibility. *bioRxiv* 024752 [Preprint].
157. **Stebbing J., Phelan A., Griffin I., Tucker C., Oechsle O., Smith D., Richardson P. (2020).** COVID-19: combining antiviral and anti-inflammatory treatments. *The Lancet Infectious Diseases*, Vol. 20(4), pp. 400–402.
158. **Stower H. (2020).** Kawasaki disease in a COVID-19-struck region. *Nature Medicine*, Vol. 26(6), pp. 822–822.
159. **Su H., Yang M., Wan C., Yi L.-X., Tang F., Zhu H.-Y., Yi F., Yang H.-C., Fogo A. B., Nie X., Zhang C. (2020).** Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney International*.
160. **Sun H., Dickens B. L., Cook A. R., Clapham H. E. (2020).** Importations of COVID-19 into African countries and risk of onward spread. *medRxiv* 20110304 [Preprint].
161. **Sun J., Aghemo A., Forner A., Valenti L. (2020).** COVID-19 and liver disease. *Liver International*, Vol. 40(6), pp. 1278–1281.

162. **Sungnak W., Huang N., Bécavin C., Berg M., Queen R., Litvinukova M., Talavera-López C., Maatz H., Reichart D. (2020).** SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nature Medicine*, Vol. 26,(5), pp. 681–687.
163. **Suresh Kumar V. C., Mukherjee S., Harne P. S., Subedi A., Ganapathy M. K., Patthipati V. S., Sapkota B. (2020).** Novelty in the gut: a systematic review and meta-analysis of the gastrointestinal manifestations of COVID-19. *BMJ Open Gastroenterol*, Vol. 7(1), p. e000417.
164. **Syal K. (2020).** COVID-19: Herd Immunity and Convalescent Plasma Transfer Therapy. *Journal of Medical Virology*.
165. **Taherizadeh M., Tabibzadeh A., Panahi M., Safarnezhad Tameshkel F., Golahdooz M., Karbalaie Niya M. H. (2020).** An Introduction to SRAS Coronavirus 2; Comparative Analysis with MERS and SRAS Coronaviruses: A Brief Review. *Iranian Journal of Public Health*, Vol. 49(1), pp. 30–37.
166. **Talluri S. (2020).** Virtual Screening Based Prediction of Potential Drugs for COVID-19. Preprint 2020020418.
167. **Tang X., Wu C., Li X., Song Y., Yao X., Wu X., Duan Y., Zhang H., Wang Y., Qian Z. (2020).** On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2. *National Science Review*, pp. 1–12.
168. **Tay M. Z., Poh C. M., Rénia L., MacAry P. A., Ng L. F. P. (2020).** The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nature Reviews Immunology*, Vol. 20(6), pp. 363–374.
169. **Tian D., Ye Q. (2020).** Hepatic complications of COVID–19 and its treatment. *Journal of Medical Virology*.
170. **Tian S., Hu W., Niu L., Liu H., Xu H., Xiao S.-Y. (2020).** Pulmonary Pathology of Early-Phase 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia in Two Patients With Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*, Vol. 15(5), pp. 700–704.
171. **To K. K.-W., Tsang O. T.-Y., Leung W.-S., Tam A. R., Wu T.-C., Lung D. C., Yip C. C.-Y., Cai J.-P., Chan J. M.-C., Chik T. S.-H., Lau D. P.-L., Choi C. Y.-C., Chen L.-**

- L., Chan W.-M., Chan K.-H., Ip J. D., Ng A. C.-K., Poon R. W.-S., Luo C.-T., Cheng V. C.-C., Chan J. F.-W., Hung I. F.-N., Chen Z., Chen H., Yuen K.-Y. (2020). Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*, Vol. 20(5), pp. 565–574.
172. **Tsiambas E., Papanikolaou V., Chrysovergis A., Mastronikolis N., Ragos V., Kavantzias N., Lazaris A. C., Kyrodimos E. (2020).** Coronavirus in Hematologic Malignancies: Targeting Molecules Beyond the Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) Wall in COVID-19. *Pathology & Oncology Research*.
173. **Ulrich H., Pillat M. M. (2020).** CD147 as a Target for COVID-19 Treatment: Suggested Effects of Azithromycin and Stem Cell Engagement. *Stem Cell Reviews and Reports*, Vol. 16(3), pp. 434–440.
174. **Vaishali Y., Vasudha D., Akanksha V., Richa A. (2020).** A threat that goes “viral” in the world: story of the COVID-19 (A popular science article). Preprint.
175. **Valencia D. N. (2020).** Brief Review on COVID-19: The 2020 Pandemic Caused by SARS-CoV-2. *Cureus*, Vol. 12(3), p. e7386.
176. **Velavan T. P., Meyer C. G. (2020).** The COVID–19 epidemic. *Tropical Medicine and International Health*, Vol. 25(3), p. 278–280.
177. **Vellingiri B., Jayaramayya K., Iyer M., Narayanasamy A., Govindasamy V., Giridharan B., Ganesan S., Venugopal A., Venkatesan D., Ganesan H., Rajagopalan K., Rahman P. K. S. M., Cho S.-G., Kumar N. S., Subramaniam M. D. (2020).** COVID-19: A promising cure for the global panic. *Science of The Total Environment*, Vol. 725, p. 138277.
178. **Verity R., Okell L. C., Dorigatti I., Winskill P., Whittaker C., Imai N., Cuomo-Dannenburg G., Thompson H., Walker P. G. T., Fu H. (2020).** Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *The Lancet Infectious Diseases*, Vol. 20(6), pp. 669–677.
179. **Vince A. (2020).** COVID-19, pet mjeseci kasnije. *Liječ Vjesn*, Vol. 142(3-4), p. 55–63.

180. **Walls A. C., Park Y.-J., Tortorici M. A., Wall A., McGuire A. T., Velesler D. (2020).** Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell*, Vol. 180(2), pp. 281–292.
181. **Wang C. J., Ng C. Y., Brook R. H. (2020).** Response to COVID-19 in Taiwan. *The Journal of the American Medical Association*, Vol. 323(14), p. 1341.
182. **Wang Q., Qiu Y., Li J.-Y., Zhou Z.-J., Liao C.-H., Ge X.-Y. (2020).** A Unique Protease Cleavage Site Predicted in the Spike Protein of the Novel Pneumonia Coronavirus (2019-nCoV) Potentially Related to Viral Transmissibility. *Virologica Sinica*.
183. **Wang X., Xu W., Hu G., Xia S., Sun Z., Liu Z., Xie Y., Zhang R., Jiang S., Lu L. (2020).** SARS-CoV-2 infects T lymphocytes through its spike protein-mediated membrane fusion. *Cellular & Molecular Immunology*.
184. **Whittaker A., Anson M., Harky A. (2020).** Neurological Manifestations of COVID-19: A systematic review and current update. *Acta Neurologica Scandinavica*, pp. 1–9.
185. **World Health Organization. (2020).** Laboratory Testing For Coronavirus Disease (COVID-19) In Suspected Human Cases: Interim Guidance. In : World Health Organization. < <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331501> > [En ligne].
186. **Wu C., Liu Y., Yang Y., Zhang P., Zhong W., Wang Y., Wang Q., Xu Y., Li M., Li X. (2020).** Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, Vol. 10(5), pp. 766–788.
187. **Wu D., Wu T., Liu Q., Yang Z. (2020).** The SARS-CoV-2 outbreak: What we know. *International Journal of Infectious Diseases*, Vol. 94, pp. 44–48.
188. **Wu S. (2020).** Progress and Concept for COVID-19 Vaccine Development. *Biotechnology Journal*, p. 2000147.
189. **Wu Y., Guo C., Tang L., Hong Z., Zhou J., Dong X., Yin H., Xiao Q., Tang Y., Qu X., Kuang L., Fang X., Mishra N., Lu J., Shan H., Jiang G., Huang X. (2020).** Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, Vol. 5(5), pp. 434–435.

190. **Xia J., Tong J., Liu M., Shen Y., Guo D. (2020).** Evaluation of coronavirus in tears and conjunctival secretions of patients with SRAS-CoV-2 infection. *Journal of Medical Virology*, Vol. 92(6), pp. 589–594.
191. **Xia S., Lan Q., Su S., Wang X., Xu W., Liu Z., Zhu Y., Wang Q., Lu L., Jiang S. (2020).** The role of furin cleavage site in SARS-CoV-2 spike protein-mediated membrane fusion in the presence or absence of trypsin. *Signal Transduction Targeted Therapy*, Vol. 5(1).
192. **Xiao F., Tang M., Zheng X., Liu Y., Li X., Shan H. (2020).** Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology*, Vol. 158(6), pp. 1831–1833.
193. **Xu X., Han M., Li T., Sun W., Wang D., Fu B., Zhou Y., Zheng X., Yang Y., Li X., Zhang X., Pan A., Wei H. (2020).** Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, Vol. 117(20), pp. 10970–10975.
194. **Xu Xi, Yu C., Qu J., Zhang L., Jiang S., Huang D., Chen B., Zhang Z., Guan W., Ling Z., Jiang R., Hu T., Ding Y., Lin L., Gan Q., Luo L., Tang X., Liu J. (2020).** Imaging and clinical features of patients with 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, Vol. 47(5), pp. 1275–1280.
195. **Xu Y., Li X., Zhu B., Liang H., Fang C., Gong Y., Guo Q., Sun X., Zhao D., Shen J., Zhang H., Liu H., Xia H., Tang J., Zhang K., Gong S. (2020).** Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding. *Nature Medicine*, Vol. 26(4), pp. 502–505.
196. **Yan R., Zhang Y., Li Y., Xia L., Guo Y., Zhou Q. (2020).** Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science*, Vol. 367(6485), pp. 1444–1448.
197. **Yan Y., Shin W. I., Pang Y. X., Meng Y., Lai J., You C., Zhao H., Lester E., Wu T., Pang C. H. (2020).** The First 75 Days of Novel Coronavirus (SARS-CoV-2) Outbreak:

- Recent Advances, Prevention, and Treatment. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, Vol. 17(7), p. 2323.
198. **Yang H.-C., Chen C., Wang J.-H., Liao H.-C., Yang C.-T., Chen C.-W., Lin Y.-C., Kao C.-H., Liao J. C. (2020).** Genomic, geographic and temporal distributions of SARS-CoV-2 mutations. *bioRxiv* 055863 [Preprint].
199. **Yang Y., Peng F., Wang R., Guan K., Jiang T., Xu G., Sun J., Chang C. (2020).** The deadly coronaviruses: The 2003 SRAS pandemic and the 2020 novel coronavirus epidemic in China. *Journal of Autoimmunity*, Vol. 109, p. 102434.
200. **Yaqinuddin A., Kashir J. (2020).** Innate immunity in COVID-19 patients mediated by NKG2A receptors, and potential treatment using Monalizumab, Cholroquine, and antiviral agents. *Medical Hypotheses*, Vol. 140, p. 109777.
201. **Ye M., Ren Y., Lv T. (2020).** Encephalitis as a clinical manifestation of COVID-19. *Brain, Behavior, and Immunity*.
202. **Yeo C., Kaushal S., Yeo D. (2020).** Enteric involvement of coronaviruses: is faecal–oral transmission of SARS-CoV-2 possible?. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, Vol. 5(4), pp. 335–337.
203. **Yi Y., Lagniton P. N. P., Ye S., Li E., Xu R.-H. (2020).** COVID-19: what has been learned and to be learned about the novel coronavirus disease. *International Journal of Biological Sciences*, Vol. 16(10), pp. 1753–1766.
204. **Zeng Q.-L., Yu Z.-J., Gou J.-J., Li G.-M., Ma S.-H., Zhang G.-F., Xu J.-H., Lin W.-B., Cui G.-L., Zhang M.-M., Li C., Wang Z.-S., Zhang Z.-H., Liu Z.-S. (2020).** Effect of Convalescent Plasma Therapy on Viral Shedding and Survival in Patients With Coronavirus Disease 2019. *The Journal of Infectious Diseases*.
205. **Zhang H., Penninger J. M., Li Y., Zhong N., Slutsky A. S. (2020).** Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Medicine*, Vol. 46, (4), pp. 586–590.
206. **Zhang L., Lin D., Sun X., Curth U., Drosten C., Sauerhering L., Becker S., Rox K., Hilgenfeld R. (2020).** Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease provides a basis for design of improved α -ketoamide inhibitors. *Science*, Vol. 368(6489), pp. 409–412.

207. **Zhang T., Wu Q., Zhang Z. (2020).** Probable Pangolin Origin of SARS-CoV-2 Associated with the COVID-19 Outbreak. *Current Biology*, Vol. 30(7), pp. 1346-1351
208. **Zhang Y., Chen C., Zhu S., Shu C., Wang D., Song J., Song Y., Zhen W., Feng Z., Wu G., Xu J., Xu W. (2020).** Notes from the Field: Isolation of 2019-nCoV from a Stool Specimen of a Laboratory-Confirmed Case of the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *China CDC weekly*, Vol. 2(8), pp. 123-24.
209. **Zhao J., Yuan Q., Wang H., Liu W., Liao X., Su Y., Wang X., Yuan J., Li T., Li J., Qian S., Hong C., Wang F., Liu Y., Wang Z., He Q., Li Z., He B., Zhang T., Fu Y., Ge S., Liu L., Zhang J., Xia N., Zhang Z. (2020).** Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clinical Infectious Diseases*.
210. **Zheng Y.-Y., Ma Y.-T., Zhang J.-Y., Xie X. (2020).** COVID-19 and the cardiovascular system. *Nature Reviews Cardiology*, Vol. 17(5), pp. 259-260.
211. **Zhou P., Yang X.-L., Wang X.-G., Hu B., Zhang L., Zhang W., Si H.-R., Zhu Y., Li B., Huang C.-L., Chen H.-D., Chen J., Luo Y., Guo H., Jiang R.-D., Liu M.-Q., Chen Y., Shen X.-R., Wang X., Zheng X.-S., Zhao K., Chen Q.-J., Deng F., Liu L.-L., Yan B., Zhan F.-X., Wang Y.-Y., Xiao G.-F., Shi Z.-L. (2020).** A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, Vol. 579 (7798), pp. 270-273.
212. **Worldometer. (2020).** Coronavirus Graphs: Worldwide Cases & Deaths. In Worldometer. <<https://www.worldometers.info/coronavirus/>> [En ligne].