

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
REPUBLICUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEURET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIOUE

Université Mouloud Mammeri
Faculté de Médecine Tizi-Ouzou
Département de Pharmacie
N° D'ORDRE :



جامعة مولود معمري
كلية الطب تيزيوزو
قسم الصيدلة

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES

En vue de l'obtention du Diplôme de Docteur en Pharmacie

Présenté et soutenu

Le 03 octobre 2022

Etude rétrospective sur le dépistage des infections respiratoires virales basses au cours de la période janvier – juin 2021

Réalisé par: CHARABI Khaoula

DJEBRI Hadjira

DJERALFIA Nadia

REMITA Sara

Encadré par : Dr. DJERBOUA Taoufik

Membres de jury

Dr. CHERIFI Lynda

Dr. BOUBRIT Fella

Présidente de jury

Examinatrice

Année universitaire 2021/2022

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا الا ما علمتنا
إنك انت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: ٣١

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ

Remerciements

La réalisation de ce travail a été possible grâce au concours de plusieurs personnes à qui nous voudrions témoigner toute notre reconnaissance.

Avant tout, nous tenons à remercier « Dieu » le tout puissant et miséricordieux, de nous avoir donné la volonté, la force, le courage et la patience, pour mener à terme notre travail.

Nous voudrions d'abord adresser toute notre gratitude à notre encadreur, Dr Djerboua Toufik, pharmacien maître-assistant hospitalo-universitaire en Microbiologie clinique à l'université de Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou et chef de service du laboratoire du diagnostic moléculaire SARS-CoV-2, pour sa patience, sa disponibilité, et surtout pour son soutien et ses judicieux conseils, qui ont contribué à alimenter notre réflexion durant toute la période du travail

Dédicace

*Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...
Tous les mots ne sauraient exprimer ma gratitude,
Mon amour, mon respect, et ma reconnaissance...
Aussi, c'est tout simplement que...
Je dédie cette thèse à...*

A Allah

*Le tout puissant
Qui m'a inspirée et qui m'a guidée dans le bon chemin
Je lui dois ce que je suis devenue
Louanges et remerciements pour sa clémence et sa miséricorde.*

*Mon très cher père et chère mère,
Boualem Charabi et Naoui Hafidha ; aucune dédicace ne saurait exprimer
l'amour, l'estime, et le respect que j'ai toujours eu pour vous. Rien au monde ne
vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être. Ce
travail est le fruit de tes sacrifices fait pour mon éducation et ma formation.
Vous avez persévérance et vos perfectionnismes m'ont toujours servi d'exemple.*

A mes sœurs Aya, Hizia* mes frères* Abdou, Oussama*
Merci pour l'affection dont vous m'avez entourée depuis ma
Plus tendre enfance.
Vous avez toujours été d'un grand soutien dans les joies
Comme dans les peines.*

*À ma chère amie et ma sœur
Hadjira: en témoignage de l'amitié qui nous unit et des souvenirs de tous les
moments que nous avons pensés ensemble je te souhaite une vie pleine de santé
bonheur et succès*

Khaoula

Dédicace

À mes très chers parents

HATTAL Saadia et DJEBRIE Aissa ; Aucune dédicace, aucun mot, ne saurait exprimer réellement mon profond amour, mon respect et ma vive gratitude. Veuillez trouver dans ce manuscrit le fruit de toutes vos peines et vos sacrifices.

À mon oncle

DJEBRI Boualeme qui m'a soutenu tout au long de mes études.

À ma sœur

Khaoula : en témoignage de l'amitié qui nous unit et des souvenirs de tous les moments que nous avons pensés ensemble je te souhaite une vie pleine de santé bonheur et succès.

À mon frère

Youcef Je te souhaite tout le bonheur et toute la réussite.

HADJIRA

Dédicace

Avant tout, je tiens à remercier « Dieu » le tout puissant et miséricordieux, qui m'a donné la force, le courage et la patience pour accomplir ces études ainsi que ce travail.

Je dédie ce travail ;

À mon cher Papa SAÏD, tu es loin de moi mais je sais que tu es fier de moi là où tu es. Je t'ai promis que je n'abandonnerai jamais, aujourd'hui je te dis que malgré tout et grâce à ALLAH et à tes paroles que je les entends encore, j'ai tenu ma promesse et je le frai jusqu'au mon dernier souffle. Que dieu t'accueille dans son grand paradis.

Merci maman ARBIA AICHA, tu as été ma plus fidèle confidente, tu as fait de moi la femme épanouie que je suis aujourd'hui et je t'en serai éternellement reconnaissante merci pour tout.

À ma bien aimé et très chère sœur HANANE, et son mari Hamza, merci pour votre soutien, vos conseils et l'amour indéfini. Je t'aime ma sœur.

À Mes frères : SOFIANE, BILAL et NADJIB Je vous souhaite du bonheur et du prospérité tout au long de votre vie. À mes amies : Ferial, Yasmine, Nour el houda, Zineb, Imène, et mes camarades de groupe : Hadjira, Khaoula et Sarah. À tous ceux que j'ai omis d'écrire leurs noms. Que notre amitié demeure pour toujours. À mes chères cousines : Asma, Houda et Yousra.

À Mon cher fiancé et futur homme : SID ALI ZEHAR Aucun mot ne saurait t'exprimer ma profonde admiration pour la personne que tu es, ma reconnaissance pour l'amour, la tendresse et la gentillesse inconditionnels dont tu m'as toujours entouré, Merci pout tout, Je t'aime. À mes chers et bouts de choux : BARAE ET ALAE je vous aime tant. À tous les membres de ma grande famille. À tous qui m'ont aidé dans la réalisation de ce travail

NADIA

Dédicace

Je tiens a remercier Allah de m'avoir illuminé mon chemin et donné la foi, la force et la confiance en soi.

Je dédie ce travail

A mes parents je vous remercie pour votre soutien tout au long de mes études, et pour l'amour que vous m'avez toujours témoigné, pour l'éducation que vous m'avez apportée, pour avoir toujours cru en moi, je vous dois tout ce qui fait là où j'en suis à ce jour, soyez certains de l'amour profond que je vous porte.

A mon mari merci de m'avoir soutenu dans les moments difficile dans mes études et dans ma vie, je demande a dieu tout-puissant de perpétuer l'amour et l'affection entre nos cœur, de vous protéger et de prendre soin de vous de tout mal.

A mon fils a toi ma douceur mon sang ma vibration dont je suis fière tu es la plus belle surprise dans ma vie, et le fruit de notre amour moi et ton père, nous avons hâte de te voir entre nous mon petit bébé adoré. A mes sœur radia et maissa merci de ma voir soutenu et encouragé dans tout les moments de ma vie, j'espère que dieu vous protégera pour moi je vous souhaite la réussite le bonheur et la paix dans votre vie.

A mes deux petit frère ghiles et aylane vous êtes un morceau de mon cœur je vous aime les deux que dieu vous bénisse pour moi mes adorés.

A ma famille qui m'ont toujours apporté leur soutien merci. A ma belle mère qui ma toujours encourager merci

A mes binômes merci pour vous efforts l'équipe je vous souhaite du succès dans votre carrière.

A mes amis qui m'ont soutenu dans tous les circonstances, spécialement un grand merci pour meriem ma copine de chambre pour les bons moments qu'on a vécu ensemble.

Un spéciale dédicace a ma grand-mère djida massouda tu n'es plus là où tu étais, mais tu es partout là où je suis, ils ne sont pas morts ceux qui vivent dans les cœurs qu'ils laissent derrière eux; sans oublier ma deuxième grand-mère yaya fatiha que dieux te garde pour moi je t'aime très fort.

Remita sara eps rahil

Table de matière	i
Liste des abréviations	vii
Liste des figures	xi
Liste des tableaux	xiii
Introduction	1

PARTIE THEORIQUE

Chapitre I : Généralités sur les infections respiratoires

I.1. Définition des infections respiratoires.....	3
I.2. Epidémiologie des infections respiratoires basses	3
I.2.1. Infections respiratoires basses en chiffres	3
I.2.2. Etiologies infectieuses des infections respiratoires basses	4
I.2.2.1. Etiologies bactériennes	4
I.2.2.2. Etiologies virales	5
I.3. Aspect clinique des infections respiratoires virales basses	5
I.3.1. Bronchites	5
I.3.2. Pneumonies	6

Chapitre II : Etude descriptive des principaux virus respiratoires basses

II.1. Virus à tropisme respiratoire primaire	7
II.1.1. Définition	7
II.1.2. Le virus respiratoire syncytial	7
II.1.2.1. Taxonomie et classification	7

Table de matière

II.1.2.2. Mode de transmission	8
II.1.2.3. Caractères virologiques	8
II.1.2.4. Cycle viral.....	8
II.1.3. Influenza virus	9
II.1.3.1. Taxonomie et classification	9
II.1.3.2. Mode de transmission	9
II.1.3.3. Caractères virologiques	10
II.1.3.4. Cycle viral.....	10
II.1.4. Parainfluenza virus	12
II.1.4.1. Taxonomie et classification	12
II.1.4.2. Mode de transmission	12
II.1.4.3. Caractères virologiques	12
II.1.4.4. Cycle viral.....	12
II.1.5. Bocavirus humain	13
II.1.5.1. Taxonomie et classification	13
II.1.5.2. Mode de transmission.....	13
II.1.5.3. Caractères virologiques	13
II.1.5.4. Cycle viral.....	14
II.1.6. Métapneumovirus humain.....	14
II.1.6.1. Taxonomie et classification	14
II.1.6.2. Mode de transmission.....	14
II.1.6.3. Caractères virologiques	15
II.1.6.4. Cycle viral.....	16
II.1.7. Rhinovirus humain	17
II.1.7.1. Taxonomie et classification	17
II.1.7.2. Mode de transmission.....	17
II.1.7.3. Caractères virologiques	18
II.1.7.4. Cycle viral.....	18

Table de matière

II.1.8. Adénovirus humain	19
II.1.8.1. Taxonomie et classification	19
II.1.8.2. Mode de transmission.....	19
II.1.8.3.Caractères virologiques	19
II.1.8.4. Cycle de réplication	20
II.1.9. Coronaovirus.....	20
II.1.9.1. Taxonomie et classification	21
II.1.9.2. Mode de transmission.....	21
II.1.9.3.Caractères virologiques	22
II.1.9.4. Cycle de réplication.....	23
II.2. Virus à tropisme respiratoire secondaire.....	23
II.2.1.Définition	23
II.2.2.Entérovirus humain	24
II.2.2.1.Taxonomie et classification	24
II.2.2.2. Mode de transmission.....	24
II.2.2.3. Caractères virologiques	24
II.2.2.4. Cycle de réplication	25
II.2.3. Herpesviridae humains	26
II.2.3.1. Taxonomie et classification	26
II.2.3.2. Virus de l'herpes simplex type 1	26
II.2.3.2.1. Mode de transmission	26
II.2.3.2.2.Caractères virologiques	27
II.2.3.2.3. Cycle viral.....	28
II.2.3.3.Virus de la varicelle	29
II.2.3.3.1.Mode de transmission.....	29
II.2.3.3.2.Caractères virologiques.....	29
II.2.3.3.3.Cycle viral.....	30

Table de matière

II.2.3.4. Cytomegalovirus	30
II.2.3.4.1.Mode de transmission.....	30
II.2.3.4.2.Caractères virologiques	31
II.2.3.4.3. Cycle viral	31

Chapitre III : diagnostic virologique des infections respiratoires basses

III.1. Prélèvement et transport	33
III.1.1.Les prélèvements pulmonaires et extra pulmonaires	33
III.1.2. Les renseignements	35
III.1.3.Le transport	35
III.1.3.1. Les milieux de transport.....	36
III.2.Les techniques de diagnostic virologiques direct	37
III.2.1.La biologie moléculaire	37
III.2.1.1. Technique d'amplification génique.....	37
III.2.1.2. Technique des puces à ADN.....	39
III.2.1.3. Technique de séquençage génomique	39
III.2.2. Culture cellulaire	39
III.2.3. Recherche des antigènes viraux	40
III.2.4.Microscope électronique	41
III.3.Le diagnostic virologique indirect(la sérologie).....	41
III.3.1.Intérêt et application.....	42
III.3.2.Les techniques de diagnostic virologique indirect.....	42
III.4.Avantages et inconvénients du diagnostic direct et indirect.....	44

Chapitre IV: Traitement et prévention des infections respiratoires virales basses

IV.1. La prévention.....	45
IV.1.1.Mesures d'hygiènes	45
IV.1.2.Vaccination	45

Table de matière

IV.1.2.1. Stratégie contre les virus émergents.....	45
IV.1.2.2. Développement de vaccin universel contre la grippe	46
IV.1.2.3. Vaccin à base de nanoparticules contre les virus respiratoires	46
IV.2.Le traitement	49
IV.2.1. Traitement symptomatique	49
IV.2.1.1. Mesures générales.....	49
IV.2.1.2.Kinésithérapie	49
IV.2.1.3. Corticothérapie.....	49
IV.2.1.4. Bronchodilatateurs.....	49
IV.2.1.5. Antibiothérapie.....	50
IV.2.2.Traitements antiviraux.....	50
IV.2.2.1.Virus Influenza	50
IV.2.2.2. Virus Syncytial Respiratoire.....	50
IV.2.2.3.Métapneumovirus humain	51
IV.2.2.4.Parainfluenza Virus.....	51
IV.2.2.5.Adénovirus.....	51
IV.2.2.6.Rhinovirus.....	51
IV.2.2.7.Coronavirus.....	51

PARTIE PRATIQUE

Rappel des objectifs	53
----------------------------	----

Chapitre I: Matériels et méthodes

I.1.Type d'étude	54
I.2.Population d'étude	54
I.2.1. Critères d'inclusion.....	54

Table de matière

I.2.2. Critères de non inclusion	54
I.3. Support de l'étude	54
I.4. Méthode	54
I.5. Ethique	54
Chapitre II : Résultats et discussion	
II.1. Contexte globale de l'étude	55
II.1.1. Répartition des demandes de PCR selon les caractéristiques démographique ..	55
II.1.1.1. Répartition des demandes de PCR selon le sexe	55
II.1.1.2. Répartition des demandes de PCR selon l'âge	56
II.1.1.3. Répartition des demandes de PCR selon l'âge / sexe	58
II.1.2. Répartition des demandes de PCR selon la provenance	59
II.1.3. Répartition des demandes de PCR selon les services.....	60
II.2. Etude des résultats des tests PCR.....	62
II.2.1. Evolution des demandes de test PCR dans le temps	62
II.2.2. Evolution du nombre des demandes et des taux de positivité	64
II.2.2.1. Répartition des cas positifs selon les caractéristiques démographique	66
II.2.2.1.1. Répartition des cas positifs selon le sexe.....	66
II.2.2.1.2. Répartition des cas positifs selon l'âge.....	67
II.2.2.1.3. Répartition des cas positifs et négatifs selon âge / sexe	68
II.2.2.2. Répartition des cas positifs selon les services	69
II.2.2.3. Répartition des cas positifs selon la provenance	70
II.3. Infections respiratoire virales au cours de l'épidémie COVID.....	71
Conclusion	73

Table de matière

Annexes

Références bibliographique

Liste d'abréviations

% : Pourcent.

°C : Degré Celsius.

ACE2 : Enzyme de conversion de l'angiotensine 2.

ADN : Acide désoxyribonucléique.

ADNc : Acide désoxyribonucléique complémentaire.

AdVh : Adénovirus humains.

ARN : Acide ribonucléique.

ARNc : Acide ribonucléique complémentaire.

ARNm : Acide ribonucléique messenger.

ARNv : Acide ribonucléique viral.

ATP : Adénosine-triphosphate.

BPCO : Broncho-pneumopathie chronique obstructive.

CAR : Cox sackievirus.

CD54 : cluster of differnciation.

CDC: Center for Disease Control.

CMHI : Complexe majeur d'histocompatibilité de classe I.

CMV: cytomégalovirus.

COV: Coronavirus.

COVID: Coronavirus disease.

COVID 19:Corona virus disease 19.

CHU: Centre hospitalo- universitaire.

CHUTO: Centre hospitalo- universitaire Tizi ouzou.

CRP: Protéine C reactive.

CX3CR1: Récepteur de de chimio kine à motife CX3C.

DBK : Draa ben khada.

dcMP : Désoxycytidine monophosphate.

Liste des abréviations

ECP : Effet cytopathogène.

EDTA : Acideéthylène diamine tétra acétique.

ELIFA: Enzyme linked filtration assay.

ELISA: Enzyme linked immuno sorbert assay.

EGF:Epidermal growth factors.

EVh: Entérovirus humain.

FDA: Food and drug administration.

GAGs : Glycosaminoglycanes.

gp : glycoprotéines.

HA : Hémagglutinine.

HAS : Haute autorité de santé.

HEF : Hémagglutinine- estérase fusion.

HPIV : Human para influenza virus.

HSV : Herpes simplex virus.

IAV : Virus infulenza A.

IBV : Virus infulenza B.

ICAM-1 : Intercellularadhesion molecule-1.

ICV : Virus influenza C.

TDR : Test de diagnostic rapide.

IE : Immédiate early.

IFD : Immunofluorescence direct.

IR : Infection respiratoire.

IRES : Site interne d'entrée du ribosome.

IVIG:Immunoglobuline IV.

ICTV: International committee on taxonomy of viruses.

IGF1: Insulin-like growth factor 1.

OMS : Organisation mondiale de la santé.

Liste des abréviations

KDa : kilodalton.

L : Litre.

LDL : Lipoprotéine de faible densité.

LDLR: Low density lipoprotein receptor.

M: Matrice.

MERS-CoV: Middle East respiratory syndrome Coronavirus.

MPVh : Méta pneumovirus humain.

ml: Millilitre.

NA : Neuramidase.

NAI : Inhibiteurs de la neuramimidase.

NEP: Protéine d'export nucléaire.

Nk : Natural killer.

NLS : Séquence de locations nucléaire.

nm: Nanomètre.

NTR : Région non traduite.

NP : Nucléoprotéine.

OIE : Office International des Epizooties.

ORF: Open Reading fram.

ORL: Oto-rhino-laryngés.

PAC : Pneumopathie aigue communautaire.

PBP1 : Poly-binding protein 1.

PCR : Polymérase chain réaction.

PCT : Protéine C de Transcription.

PP : Phosphoprotéine.

PPV : Pseudo-particule virale.

PVR: Polio virus receptors.

PVRL4: Poliovirus receptor related4.

Liste des abréviations

R0: Reproduction 0.

RBD: Region binding domain.

RE : Réticulum endoplasmique.

RGD : ARG-Gly-Asp.

RmYN02 : Bat Coronavirus RmYN02.

RNP : Ribonucléoprotéide.

RVH : Rhinovirus humains.

SARS : Syndrome respiratoire aigu sévère.

SLD : Soins de longue durée.

TMPRSS2: Protéase transmembranaire à sérine 2.

TP : Taux de prothrombine.

UL : Unité langue.

UNICEF: Fonds des nations Unies pour l'enfance.

US: Unité short.

UV: Ultra- violet.

VLDLR:Very low density lipoprotein receptor.

VP : Protéine virale.

VPIh : Parainfluenza virus humain.

VRS : Virus respiratoire syncytial.

VZV: Virus de la varicelle et du zona.

WTO : Wilaya de Tizi Ouzou.

\bar{X} : Moyenne.

Liste des figures

Figure 1: Le Métapneumovirus humain en microscopie électronique.....	15
Figure 2 : représentation schématique du cycle viral du Métapneumovirus humain.....	16
Figure 3: Classification du SARS-CoV-2 et les autres coronavirus humains.....	21
Figure 4: Cycle de réplication du virus SARS-CoV-2 chez l’homme.....	23
Figure 5 : Cycle de réplication des entérovirus dans la cellule cible permissive.....	26
Figure 6 :Particule virale du virus de <i>l’Herpès Simplex</i>	27
Figure 7: Cycle de réplication du HSV dans une cellule hôte.....	28
Figure 8 :Représentation schématique du virus de la varicelle et du zona.....	29
Figure 9: Le cycle réplcatif du virus varicelle zona.....	30
Figure 10: Structure schématique de CMV.....	31
Figure 11: Dispositif de Wimberley.....	34
Figure 12: les étapes de RT-qPCR	37
Figure 13 : Principe de la PCR.....	39
Figure 14 : Exemple d’un test rapide d’immun chromatographie.....	41
Figure 15 : Évolution des techniques de biologie moléculaire depuis la PCR à nos jour.....	43
Figure 16:Les sept stratégies explorées en tant que vaccins contre la maladie à coronavirus 2019.....	47
Figure 17: Répartition des demandes en tests PCR selon le sexe (N=4889).	55
Figure 18 : Répartition des demandes en tests PCR selon l’âge (N=4889)	56
Figure 19 : Répartition des demandes en tests PCR chez la population moins de 20 ans selon le sexe (N=280)	57
Figure 20: Répartition des demandes en tests PCR chez la population de plus de 50 ans selon le sexe (N=2267).....	57
Figure 21 : Pyramide âge/sexe de la population de la WTO en 2018 (N=1 191 753).....	58
Figure 22: Répartition des demandes en tests PCR selon l’âge et le sexe (N=4889).	58
Figure 23: Répartition des demandes en tests PCR selon la région de provenance (N=4889).59	
Figure 24: Répartition des demandes en tests PCR selon le service (N=4889).	60
Figure 25: répartition des demandes en tests PCR selon le service de la période avril au décembre 2020.	61
Figure 26: Évolution des demandes en tests PCR dans le temps (N=4889)	62
Figure 27: Evolution des demandes en tests PCR dans le temps.....	63
Figure 28: Évolution du nombre des demandes et des taux de positifs par mois (N=4889)...	64

Liste des figures

Figure 29: Évolution des taux de positivité et de négativité par mois (N=4889).....	65
Figure 30: Répartition des cas positifs selon le sexe (N=1978).....	66
Figure 31 : Répartition des cas positifs selon l'âge (N=1978).....	67
Figure 32 : Répartition des cas positifs et négatifs selon l'âge/ sexe (N=4889).....	68
Figure 33: Répartition des cas positifs selon les services (N=1978).....	69
Figure 34 : Répartition des cas positifs selon la provenance (N =1978).....	70

Liste des tableaux

Tableau 1: Principaux virus respiratoire à tropisme primaire.	7
Tableau 2: Les principaux virus respiratoire à tropisme secondaire et leurs cibles.	24
Tableau 3 : les différents types des prélèvements respiratoires.	34
Tableau 4 : Les avantages et les inconvénients des méthodes du diagnostic virologique direct et indirect.....	44
Tableau 6: virus respiratoires rencontrée lors de la période janvier- juin 2021.	71

Introduction

Les infections respiratoires aiguës (IRA) sont des pathologies ubiquitaires très fréquentes, touchent tous les individus indépendamment du sexe ou de l'âge.

Elles restent la cause principale de morbi-mortalité chez les enfants de moins de 5 ans dans les pays en voie de développement, leur évolution peut être potentiellement grave selon leur localisation au niveau de l'arbre respiratoire et leur survenue sur un terrain fragilisé, pouvant nécessiter une prise en charge en milieu hospitalier.

Ces dernières années, les méthodes de diagnostic viral ont évolué de manière importante avec l'avènement de nouvelles techniques de biologie moléculaire et plus particulièrement des tests moléculaires dits « multiplex » permettant la détection simultanée de nombreux agents infectieux, ces innovations ont grandement amélioré la prise en charge des patients, notamment par la réduction de la durée d'hospitalisation des patients, l'optimisation des traitements médicamenteux et la réduction de la pression de sélection des germes multi-résistants, ce qui permet ainsi une amélioration conséquente du pronostic des patients, de la morbi-mortalité des infections respiratoires et une réduction des coûts de santé.

Sachant que les virus respiratoires sont incriminés dans plus de 80% des infections respiratoires, il est évident que les infections virales respiratoires représentent un énorme challenge pour nos systèmes de santé à plusieurs niveaux, d'une part dans une épidémiologie qui reste à ce jour mal comprise et non maîtrisée, d'autre part dans les conséquences de ces infections.

On peut citer les infections à virus influenza dont l'épidémiologie reste très fluctuante, présentant certaines années des caractères atypiques comme lors de l'hiver 2017-2018 où l'épidémie avait été très précoce et s'était poursuivie sur une période particulièrement longue avec un impact important sur les structures hospitalières et relativement modéré en ambulatoire.

Le défi pour nos structures de soins est de parvenir à absorber ce surcroît d'activité et de demande de manière saisonnière.

La pandémie de la COVID-19 a été déclarée par l'OMS le 11 Mars 2020, l'annonce a fait craindre une circulation simultanée du SARS-CoV-2 avec le virus de la grippe et les autres virus respiratoires, ce qui mettrait à rude épreuve et éventuellement accablerait les systèmes de santé.

Introduction

La pandémie de la COVID-19 est associée à une morbidité et une mortalité substantielle, imposant un immense fardeau sur les systèmes de santé du monde entier.

L'une des menaces supplémentaires anticipées est la recrudescence potentielle des autres agents pathogènes respiratoires saisonniers : virus de la grippe, virus respiratoire syncytial (VRS) et autres, ce qui pourrait entraîner un épuisement supplémentaire des ressources sanitaires.

Suite à cette pandémie, de nombreuses mesures préventives ont été entreprises un peu partout dans le monde, tel qu'une sensibilisation de l'importance de l'hygiène des mains, la distanciation sociale, le port de bavette ou masque chirurgicaux que ce soit en intérieur ou en extérieur, la fermeture de nombreux établissements comme les écoles, les restaurants et autres.

L'impact de ces mesures préventives n'est pas seulement limité à l'incidence du SARS-CoV2 mais concerne également l'incidence d'un grand nombre d'agents pathogènes responsables des infections respiratoires transmises par les mêmes moyennes bactéries et virus confondus. Des rapports récents en France, en Finlande et en Alaska rural ont montré une diminution significative des infections respiratoires aiguës chez les enfants après la mise en place du confinement et de la distanciation sociale

De plus, des données récentes de surveillance hivernale en Australie, en Corée et au Japon ont démontré une diminution de l'activité grippale saisonnière par rapport aux saisons précédentes par conséquent, il est plausible que les interventions de santé publique liées au COVID-19 aient un impact bénéfique sur la prévention d'autres agents pathogènes respiratoires, de ce fait notre travail vise à rapporter les résultats de surveillances des infections respiratoires virales au SARS-CoV-2, Influenza virus et au Virus respiratoire Syncytial humain de Janvier à Juin 2021 de la wilaya de Tizi ouzou et faire une étude statistique des données collectées via la fiche d'accompagnement au laboratoire d'un prélèvement à la recherche du Coronavirus COVID-19 et enregistrés sur la plateforme en ligne dédiée au suivi de la COVID-19 au MSPRH (BMLAB) .



PARTIE THEORIQUE

Chapitre I : Généralités sur les infections respiratoires

I.1 Définition des infections respiratoires

Les infections respiratoires sont définies par une atteinte infectieuse de l'arbre respiratoire(1) selon leurs occurrences, elles se répartissent en deux catégories :

Les infections du haut appareil respiratoire : désignés fréquemment comme infection oto-rhino-laryngés (ORL) touchent l'étage sus-glottique et comprennent essentiellement les rhino-pharyngites, les rhino-sinusites (maxillaires principalement), les otites moyennes aiguës et les angines.(1)

Les infections du bas appareil respiratoire : désignés d'infection broncho-pulmonaire, elles sont représentées principalement par les bronchites , bronchiolites et les pneumonies.(2)

Les infections respiratoires sont une des premières causes de consultation en ville et une source importante de consommation thérapeutique malgré qu'elles soient dans la majorité des cas viraux, bénignes et ne nécessitent qu'un traitement symptomatique voir même une abstention thérapeutique. (1)

Cependant, certaines formes cliniques sont redoutables, soit en raison d'une morbi-mortalité élevée telles que les pneumonies aiguës bactériennes, les surinfections bactériennes de pneumonies virales ou encore les pneumonies nosocomiales qui constituent chacune une des principales causes de mortalité par maladies infectieuses(2), soit en raison de leurs potentiel épidémique voir même pandémique.(3)

I.2 Epidémiologie des infections respiratoires basses

I.2.1 Les infections respiratoires basses en chiffres

Les infections respiratoires basses représentent une des principales causes de décès chez les enfants et les adultes dans le monde et un tiers de tous les infections des voies respiratoires (4) avec une incidence de 44 à 50 pour 1000. (5)

Pour l'UNICEF, 3 millions d'enfants meurent chaque année de pneumopathie.

Les pneumonies sont les principales causes de morbidité et de mortalité chez les enfants en bas âge dans les pays en voie de développement(6) avec 25 % des décès avant l'âge de 5 ans ainsi ils sont responsables de 1/4 à 1/3 des décès chez les nourrissons.(7)

Selon une étude qui a été faite au Centre Hospitalier Universitaire Campus (Lomé) sur 120 dossiers d'enfants hospitalisés qui a pour objet les infections respiratoires basses du cotée fréquence hospitalière et facteurs associés: les infections respiratoires basses constituent 2,61 % des cas d'hospitalisations, les enfants de moins de 5 ans représentent l'effectif le plus élevé : 88,33 %, dont 30 % âgés de moins d'un an, ainsi que le sexe masculin est légèrement prédominant et près de 72 % des enfants ont un statut nutritionnel précaire. La répartition annuelle connaît des pics saisonniers et près de 45 % des enfants sont mal ou non vaccinés contre les maladies cibles de l'enfance.

La prévalence des pneumopathies aiguës communautaires (PAC) en France est estimée entre 400 000 à 600 000 cas par an, l'incidence des PAC est plus importante et plus élevée chez la personne âgée que chez l'adulte jeune et cette incidence augmente avec l'âge, en effet, dans une étude américaine porte sur une cohorte de 46 000 séniors âgés de plus de 65 ans l'incidence des PAC était de 18,2 pour 1000 personnes par an entre 65 et 69 ans et de 52,3 pour 1000 personnes par an chez les plus de 85 ans.(8).

I.2.2 Etiologies infectieuses des infections respiratoires basses

I.2.2.1 Etiologies bactérienne

L'étiologie principale des pneumopathies infectieuses est le *streptococcus pneumoniae*, avec un pourcentage de 58 %, chez les personnes âgées l'agent pathogène responsable de l'infection respiratoire basse n'est pas souvent identifié.(9),(10)

Haemophilus influenzae est fréquemment isolé dans les infections respiratoires basses, en particulier dans les exacerbations de BPCO du sujet âgé.(11)

Les Enterobacteriaceae sont un peu plus fréquemment impliqués dans les infections respiratoires basses du sujet âgé, mais ce phénomène intéresse principalement les patients ayant des comorbidités (immunodépression, diabète ,...).(11)

Une étude allemande montre que la proportion de pneumopathies à bacille à Gram négatif est plus importante chez les patients en soins de longue durée (SLD) ou vivant en institution que

chez les patients vivant au domicile (18,8 % en SLD par institutions vs 5,5 % au domicile).(12)

Dans une autre étude porte sur des patients en réanimation pour pneumopathie, parmi les patients vivant en institution, *Staphylococcus aureus* était le principal agent étiologique (29 %), suivi de *Streptococcus pneumoniae* (9 %) et *Klebsiella pneumoniae* (6 %).

En revanche, parmi les pneumonies communautaires, la principale espèce bactérienne impliquée était *Streptococcus pneumoniae* (14 %), la proportion de *Staphylococcus aureus* (7 %) étant plus faible(11)et rarement *Mycoplasma pneumoniae* et *Streptococcus pneumoniae* responsables de PAC chez la personne âgée. (10)

Les bactéries responsables de pneumopathies atypiques sont: *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* et *Coxiella burnetii*.(11)

I.2.2 Etiologies virales

Plusieurs virus peuvent être la cause d'une infection respiratoire basse l'exemple de virus *Influenza A et B*, *Parainfluenza*, *VRS*, *Rhinovirus* et *Adénovirus*, ces virus sont fréquemment responsables d'épidémies au sein des collectivités des personnes âgées.(13)

Chez le sujet âgé, les virus sont à l'origine de 2 à 32 % des pneumopathies communautaires ou institutionnelles entraînant une hospitalisation.(10)

I.3 Aspect clinique des infections respiratoires virales basses

I.3.1 Bronchites

La bronchite aiguë est une irritation très fréquente de courte durée des bronches et /ou des bronchioles, d'évolution trainante ou récidivante, le plus souvent elle est consécutive ou associée à une infection des voies nasales (rhinite), de la gorge (pharyngite) et/ou des cordes vocales (laryngites).(14)

Elle présente une large destruction épithéliale pouvant aller jusqu'à l'ulcération de la membrane basale, par hypersécrétion séro-muqueuse associée à des œdèmes inflammatoires avec infiltration des polynucléaires (15), une obstruction liée à des difficultés d'épuration des sécrétions visqueuses et œdème inflammatoire.

Pour l'enfant la bronchite aiguë virale n'a pas une particularité très significative par rapport à l'adulte deux cas particuliers propres à l'enfant : la bronchiolite et la coqueluche.(16)

La bronchite chronique est une inflammation des bronches, provoquant de la toux et des crachats pendant au moins 3 mois par an depuis plus de 2 années successives, en l'absence d'autre maladie respiratoire(17), elle s'installe insidieusement avec un signe majeur qui est la mucopurulente (l'expectoration fluide), voire franchement purulente et épaisse, plus abondante en hiver qu'en été, elle s'accompagne fréquemment des accès de toux.

Le malade souffrant de bronchite chronique est menacé à tout moment d'insuffisance respiratoire aiguë qui peut aller jusqu'à l'insuffisance cardiaque droite et emphysème centrolobulaire (dilatation des bronchioles et des alvéoles).

I.3.2 Pneumonies

Selon l'OMS : la pneumonie se définit comme une infection respiratoire aiguë affectant les poumons.

En cas de pneumonie, les alvéoles sont remplies de pus et de liquide, ce qui rend la respiration douloureuse mais dans le cas d'infection virale: les alvéoles pulmonaires ne se remplissent pas de liquide ou de pus, ce sont plutôt les parois des alvéoles et des bronchioles qui sont enflammées et qui gênent la respiration, de ce fait, la toux tend à rester sèche, sans expectoration.

Selon l'OMS les symptômes sont identiques pour les pneumonies virales ou bactériennes. Dans le cas d'une pneumonie virale, ils peuvent néanmoins être plus nombreux que pour une pneumonie bactérienne.

L'enfant de moins de 5 ans peut présenter une toux et/ou une respiration difficile, avec ou sans fièvre, polypnée, une inspiration au niveau de la paroi thoracique inférieure s'accompagnant d'un repli ou d'une rétraction de la cage thoracique (chez un sujet sain, l'inhalation provoque l'expansion de celle-ci).

Chapitre II : Etude descriptive des principaux virus respiratoires

II.1 Virus à tropisme respiratoire primaire

II.1.1 Définition

Le tropisme d'un virus est l'ensemble des cellules dites « cibles », cellules sensibles et permissives à l'infection par ce virus. (18)

Les virus respiratoire à tropisme primaire ont comme cible les cellules ciliées de la muqueuse respiratoire.(19)

Le tableau suivant résume les principaux virus respiratoires à tropisme primaire et leurs manifestations.

Tableau 1: Principaux virus respiratoire à tropisme primaire.

Les virus respiratoires à tropisme primaire	Les manifestations respiratoires
VRS	Bronchiolite, pneumonie, bronchite aiguë...
Influenza a et b	Grippe, pneumonie, rhinopharyngite...
Para influenza	Bronchiolite, Bronchite aiguë, laryngite...
Métapneumovirus humain	Bronchiolite, pneumonie...
Rhinovirus	Rhinite, rhume Bronchite aiguë, Bronchiolite, pneumonie Crise d'asthme OMA et sinusite
Adénovirus humain	la conjonctivite, pneumonie...
Coronavirus	Toux, dyspnée, rhinorrhée, pharyngite, douleurs thoraciques...
Rougeole	Toux, rhinite...

II.1.2 Virus respiratoire syncytial

II.1.2.1 Taxonomie et classification

C'est un virus classé dans l'ordre des Mononegavirales(virus à ARN simple brin négatif non segmenté), dans la famille des Pneumoviridaeet le genre des *Orthopneumovirus*.(20)

II.1.2.2 Mode de transmission

La transmission du VRS se fait :

- Directement par voie aérienne (les sécrétions respiratoires)(21) , il a été montré chez des volontaires que l'infection est plus facile si le virus est introduit sur la conjonctive ou dans le nez que s'il est introduit dans la bouche(22),
- Indirectement par les matières contaminées (le VRS peut rester infectieux pendant environ 30 heures sur les surfaces, 1 heure sur les gants et 30 minutes sur les blouses en coton.(23)

II.1.2.3 Caractères virologiques

Le virus respiratoire syncytial (VRS) a été décrit pour la première fois en 1961 dans une épidémie chez des nouveau-nés prématurés.(24)

C'est un virus enveloppé à ARN dont il existe 2 sous-types majeurs: le sous-type A est responsable de symptômes plus sévères que le sous-type B.(25)

II.1.2.4 Cycle viral

In vivo, le VRS présente un tropisme marqué pour les cellules ciliées de l'épithélium respiratoire.

In vitro, il est capable d'infecter un grand panel de lignées cellulaires.(26)

✓ Entrée virale :

L'entrée virale se décompose en 3 étapes: une étape d'attachement, une étape d'internalisation et une étape de fusion membranaire.

L'attachement peut se faire via différents récepteurs cellulaires, cette diversité peut indiquer que la voie d'entrée virale varie selon le modèle cellulaire et/ou de la souche virale étudiée. Même si elle n'est pas indispensable, la protéine G va participer à l'attachement du virion à la membrane de la cellule en interagissant avec les récepteurs CX3CR1, les GAGs ainsi que les héparanes. (27)

Les protéines de fusion interagissent avec des récepteurs de l'IGF1 ce qui induit la translocation de la nucléoline depuis le compartiment nucléaire vers la membrane plasmique.

L'interaction de F avec la nucléoline est essentielle pour l'attachement et participe à l'entrée du VRS notamment dans des modèles de cellules ciliées.(28)

✓ Production protéique et réplication du génome viral :

Les étapes de transcription et réplication du génome viral se déroulent après libération de la RNP dans le cytoplasme.

Dans un premier temps, la transcription utilise le matériel de la RNP libéré pour transcrire les ARNm viraux grâce la protéine L et son cofacteur P.(29)

Dans sa conformation d'hélice gauche le complexe L-P peut accéder simultanément aux deux éléments de séquence: la séquence leader et le gène start, la polymérase transcrit de manière équentielle, le génome viral est subit des détachements aléatoires.(30)

Lors de la réplication, la polymérase avec son cofacteur P synthétise un intermédiaire nommé l'anti-génome, à partir duquel elle va répliquer le génome viral.

✓ Export et bourgeonnement :

La libération d'un virion infectieux implique le transport des RNPs vers les sites d'assemblage puis son bourgeonnement et sa libération.

Ces étapes terminales sont souvent étudiées en observant la formation de filaments viraux à la membrane(31), les protéines indispensables à la formation des filaments viraux sont M, P et F(32), plus précisément c'est la queue cytoplasmique de la protéine F qui est impliquée dans la formation des filaments et l'incorporation des protéines virales dans les virions. (33)

II.1.3 Influenza virus

II.1.3.1 Taxonomie et classification

Les virus influenza appartiennent à la famille des Orthomyxoviridae, représentés par trois genres, les virus A, B et C. Seuls les virus influenza A et B sont responsables de la grippe.(34)

II.1.3.2 Mode de transmission

✓ La transmission par contact direct : aéroportée(via la toux, les éternuements contacts « corps à corps » entre un hôte infecté et un hôte sain. (34)

✓ La transmission par contact indirect, via un fomite contaminé qui sert d'intermédiaire entre l'hôte sain et l'hôte infecté.(35)

II.1.3.3 Caractères virologiques

Les virus influenza A (IAV), B (IBV) et C (ICV) sont des petits virus pléomorphiques, présentant généralement une structure sphérique ou elliptique(36), ils sont capables d'adopter des formes filamenteuses.

Des spicules sont situés sur le pourtour du virion qui correspondent aux protéines de surface, l'hémagglutinine (HA) et la neuraminidase (NA) pour IAV et IBV; l'hémagglutinine-estérase fusion (HEF) pour ICV.(37)

Ces virus possèdent une bicouche lipidique dérivée de l'enveloppe cellulaire, la protéine de matrice M (M1), essentielle dans la structuration du virion, est associée à cette enveloppe lipidique.

À l'intérieur du virion est retrouvé le génome viral, constitué d'ARN viral (ARNv) simple brin de polarité négative et segmenté, associé à la complexe polymérase et à plusieurs copies de nucléoprotéine, formant des (RNPs).(38)

La variabilité génétique des virus de la grippe repose sur deux mécanismes génétiques majeurs : les mutations ponctuelles et les réassortiments.

- Les mutations ponctuelles dues à l'absence d'activité correctrice de la polymérase virale, ces mutations sont à l'origine de l'adaptation à des hôtes d'espèces différentes, et à l'évolution de la virulence des souches, type de mutations touche les gènes de l'hémagglutinine et, dans une moindre part de la neuraminidase
- Les réassortiments génétiques est un échange de segments d'ARN entre deux virus lors d'une infection mixte, elle conduit à la production de nouveaux virions dont génome contient des segments d'ARN qui proviennent des deux virus parentaux, les réassortiments génétiques qui impliquent les gènes de l'hémagglutinine et de la neuraminidase sont à l'origine d'une cassure antigénique, qui conduit à des pandémies de grippe.

II.1.3.4 Cycle viral

- ✓ L'attachement du virus aux cellules se fait d'une manière spécifique entre les glycoprotéines de surface HA et les récepteurs cellulaires des différentes cellules.(39) IAVet IBV reconnaissent les acides sialiques N-acétylneuraminique, en fonction de la souche virale, HA reconnaît différents types d'acides sialiques.

- ✓ Migration des RNP dans le noyau: les RNP vont alors migrer dans le noyau afin de pouvoir réaliser les étapes de transcription et de réplication, le virus va détourner donc le système de transport nucléo cytoplasmique pour importer les RNP.(40), pour cela, le virus va interagir avec des protéines cellulaires, les importines- α via des séquences de localisation nucléaire (NLS).
- ✓ Lors de la libération des RNP dans le cytoplasme, les importines- α vont interagir avec les séquences NLS des NP, cela va alors induire une interaction avec l'importine- β , cette dernière va enfin interagir avec le pore nucléaire CRM1 et permettre la translocation des RNP dans le noyau, où elles vont se dissocier des protéines cellulaires.(40)
- ✓ Transcription et réplication virale une fois dans le noyau, la protéine NP et les polymérases vont réaliser les étapes de transcription et de réplication, trois types d'ARN vont être synthétisés lors de ces étapes: les ARNm viraux à partir desquels vont être produites les protéines virales, les ARNv génomiques de polarité négative et les ARN complémentaires (ARNc) de polarité positive.
- ✓ Export nucléaire une fois les RNP synthétisées dans le noyau, elles vont être transportées dans le cytoplasme pour l'assemblage de nouvelles particules virales, l'export des RNP se fait grâce à la machinerie cellulaire, les RNP vont interagir avec la protéine M1, qui va servir d'adaptateur entre les RNP et la protéine d'export nucléaire NEP, la protéine NEP interagit alors avec le pore nucléaire, permettant l'export des RNP vers le cytoplasme. Les RNP vont alors migrer vers la membrane plasmique grâce à la protéine Rab11 exprimée sur la membrane des endosomes, pour être empaquetées et former une nouvelle particule virale.(39)
- ✓ Empaquetage une fois les RNP libérées dans le cytoplasme, un assemblage des huit segments d'ARNv contenu dans les RNP est nécessaire pour générer une particule virale infectieuse.(41)
- ✓ Bourgeonnement et relargage des virions: après traduction, les protéines HA, NA ou HEF et M2 vont transiter via le RE et l'appareil de Golgi afin d'être maturées, et activées pour HA, NA et HEF, elles vont être adressées à la membrane apicale des cellules, dans des zones riches en radeaux lipidiques, M1 va interagir à la fois avec les RNP et les queues cytoplasmiques des glycoprotéines virales et M2, cela va entraîner une accumulation de M1 au niveau de la bicouche lipidique, une courbure de la membrane plasmique puis M2 va permettre la scission de la membrane formant une particule virale sphérique à la surface des cellules, NA va ensuite cliver les interactions entre HA et les acides sialiques exprimés sur la membrane plasmique, la protéine NA est critique pour le relargage de virions,

puisque l'absence de ce clivage entraînerait une accumulation de particules virales à la surface cellulaire et bloquerait la propagation des virions infectieux.(38),(39)

II.1.4 Parainfluenza virus

II.1.4.1 Taxonomie et classification

Les virus para-influenza humains (VPIh 1-4) ont d'abord été classés dans le genre des Paramyxovirus au sein de la famille des Paramyxoviridae; cependant, selon de nouvelles données, les VPIh se divisent en deux genres, les Respirivirus (VPIh 1 et 3) et les Rubulavirus (VPIh 2 et 4), dans la sous-famille des Paramyxovirinae.(42)

II.1.4.2 Mode de transmission

Les VPIh peuvent être transmis par contact direct d'une personne à une autre (par des sécrétions infectées) et par des gouttelettes respiratoires.

D'autres sources portent cependant à croire que la transmission d'une personne à l'autre par contact direct est moins probable, étant donné que les VPIh survivent mal en dehors de l'hôte, et que le transfert par l'entremise de surfaces contaminées est plus susceptible de se produire.(43)

II.1.4.3 Caractères virologiques

Sont des virus à ARN simple brin linéaire non segmenté de polarité négative.

Les particules virales sont enveloppées, pléiomorphes, l'enveloppe lipidique est dérivée de la membrane de la cellule infectée et contient des glycoprotéines précises, dont l'hémagglutinine-neuraminidase et les protéines « hybrides », le noyau nucléocapsidique a la forme d'un chevron et un aspect filamenteux en raison de la « phosphoprotéine » et de la « grosse » protéine à sa surface..(43)

II.1.4.4 Cycle viral

La première étape de l'infection d'une cellule par tous les HPIV est la liaison à la cellule cible, via l'interaction de la molécule de liaison au récepteur viral (hémagglutinine-neuraminidase [HN]) avec des molécules réceptrices contenant de l'acide sialique à la surface de la cellule.

L'enveloppe virale fusionne directement avec la membrane plasmique de la cellule, médiée par la protéine de fusion virale (protéine F), libérant la nucléocapside dans le cytoplasme.

La nucléocapside libérée dans le cytoplasme après la fusion contient le génome de l'ARN en association étroite avec la protéine de la nucléocapside virale, et ce complexe ARN/protéine est la matrice à la fois pour la transcription et pour la réplication du génome de l'ARN qui est emballé dans des virions descendants.

La protéine matricielle, impliquée dans l'assemblage et le bourgeonnement ; les protéines ARN polymérase et une protéine qui encapside l'ARN et par le biais de cadres de lecture alternatifs et/ou d'édition d'ARN 1 ou plusieurs protéines qui sont exprimées uniquement dans la cellule infectée et dont les rôles comprennent l'évasion de la réponse immunitaire de l'hôte.

Les virions sont formés lorsque des nucléocapsides nouvellement assemblées contenant le génome d'ARN viral complet ainsi que les protéines polymérases bourgeonnent à travers les zones de la membrane plasmique, dans les cellules épithéliales polarisées, les virus bourgeonnent à partir de la surface apicale de la cellule.(44)

II.1.5 Bocavirus humain

II.1.5.1 Taxonomie et classification

Les Bocavirus humain sont des virus de la famille des Parvoviridae, sous famille des Parvovirinae quatre génotypes existent pour ce virus 1 à 4. (45)

II.1.5.2 Mode de transmission

Contacte direct entre les personnes par les gouttelettes (respiratoire), intermédiaire de mains contaminées, ou par contact indirect (matériels de soins ou d'examen, instruments ...) ,ainsi la transmission hydrique est possible .(46)

II.1.5.3 Caractères virologiques

Le Bocavirus humains est un virus de très petite taille 25 nm, c'est un virus à ADN simple brin, non enveloppés, le capsid est de forme icosaédrique résistante au pH, aux solvants et à des températures de l'ordre de 50 C. (45)

II.1.5.4 Cycle viral (47)

Les cellules hôtes in vivo pour ce virus sont inconnus, jusqu'à présent, il n'a été cultivé qu'en primaire cellules épithéliales des voies respiratoires différenciées en voies respiratoires humaines pseudo-stratifiées épithélium.

Les parvovirus utilisent des polymérase cellulaires pour leur réplication et leur transcription, et nécessitent donc des cellules à division rapide en phase S, ils se répliquent généralement par réplication en épingle à cheveux roulante, un modèle capable d'expliquer les transferts en épingle à cheveux qui se produisent.

Pour la transcription les bocavirus utilisent les trois cadres de lecture dans une seule direction. Deux protéines non structurales putatives, NS1 et NS1-70, sont codées par la gauche et deux protéines structurales partiellement superposées, VP1 et VP2, à droite côté du génome, au milieu se trouve un cadre de lecture ouvert plus court pour un nucléaire phosphoprotéine, NP1 qui est unique pour les bocavirus. De plus, deux autres petits cadres de lecture ouverts ont été suggérés sur la base de la transcription inverse .

Tous les transcrits d'ARNm sont traités à partir d'un seul précurseur ARNm, qui est transcrit à partir du promoteur au niveau de l'unité de carte 3, à travers l'épissage alternatif ainsi que la polyadénylation alternative .

II.1.6 Métapneumovirus humain

II.1.6.1 Taxonomie et classification

Les analyses morphologiques, biochimiques et génétiques ont permis de classer le MPVh dans l'ordre des Mononegavirales(virus à ARN simple brin négatif non segmenté), dans la famille des Paramyxoviridaeet la sous-famille des Pneumovirinae.(48)

II.1.6.2 Mode de transmission

- ✓ Transmission par contact direct avec les sécrétions d'un patient contaminé (la salive, les gouttelettes). (49)
- ✓ Transmission indirecte par le matériel, les surfaces souillées ou les mains.(50)
- ✓ La période d'incubation est classiquement de 3 à 6 jours.(51)

II.1.5.3 Caractères virologiques

Le MPVh est un virus pléomorphe à ARN simple brin, de polarité négative, non segmenté (52), souvent sous forme sphérique ou filamenteuses. (53)

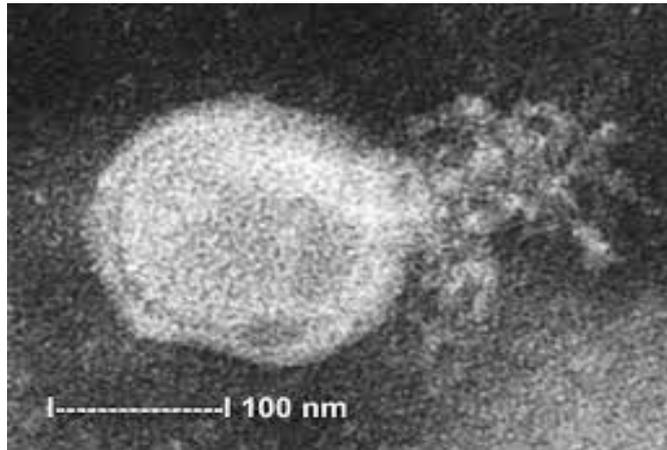


Figure 1: Le Méta-pneumovirus humain en microscopie électronique.(52)

L'enveloppe lipidique, dérivant de la membrane de la cellule hôte, elle est hérissée de « spicules » correspondants aux glycoprotéines de surface, qui sont : la protéine d'attachement (G), la protéine de fusion (F), et une petite protéine hydrophobe (SH) et les protéines de la matrice (M) (à l'intérieur de l'enveloppe). (54)

La nucléocapside hélicoïdale constituée du génome viral associé à la nucléoprotéine (N), à la phosphoprotéine (P) et à la polymérase (L).(54)

Le génome du MPVh n'a pas les deux gènes NS, et la position des gènes G et F est différente. Les analyses phylogénétiques montrent que parmi les membres de la sous-famille des Pneumovirinae, le MPVh est étroitement apparenté au sérotype C des pneumovirus aviaires, et qu'il existe des deux sous-groupes de MPVh, la souche de référence du MPVh est la souche hollandaise: NETH-001 (sous-groupe 1 ou A).(53)

Les génomes des MPVh et VRS présentent de nombreuses similitudes, mais aussi quelques différences telles que la longueur totale du génome, l'absence des gènes ou l'inversion de son position.(48)

II.1.6.4 Cycle viral

L'ensemble des étapes du cycle répliatif du MPVh, et les rôles fonctionnels de chacune des Protéines virales n'ont pas encore été complètement caractérisées, cependant par homologie avec les Paramyxoviridae, le cycle viral du MPVh suit les grandes étapes des virus à ARN de polarité négative. (55)

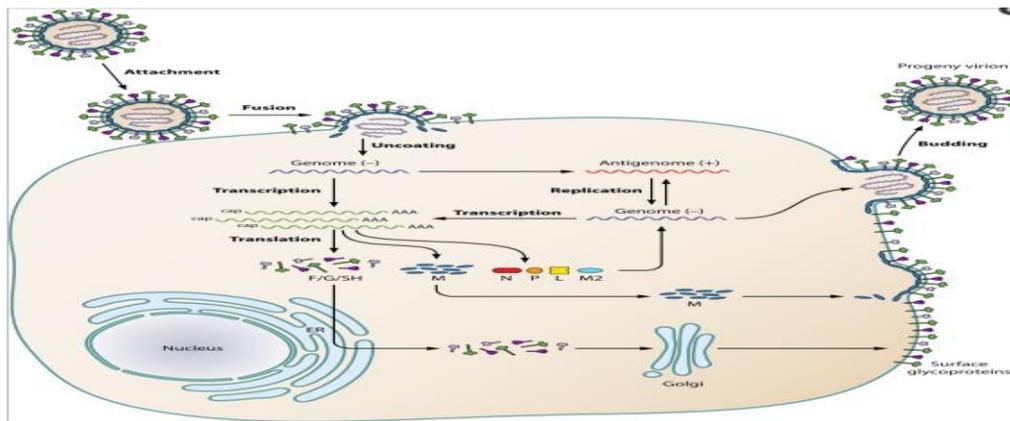


Figure 2 : représentation schématique du cycle viral du Métapneumovirus humain.(54)

- ✓ L'attachement du virus aux cellules épithéliales ciliées de l'arbre respiratoire (mal connue) en 1er lieu, l'interaction non spécifique entre les différentes protéine de surface (G,f et SH) et les GAG (glycosaminoglycanes) cellulaire, la Paramyxoviridae contient un motif conservé Arg-Gly-Asp (RGD), reconnu comme étant un site de liaison aux intégrines cellulaires.(56),(57)
- ✓ La Fusion se déroule en 3 phases : Initialement, la protéine F est sous la forme d'un trimère en conformation de « perfusion »,elle s'insère dans la membrane de la cellule hôte, puis subit alors un changement de conformation très stable, permis un rapprochement des membranes externes virales et cellulaires,et créer un pore par lequel la nucléocapside virale pénètre dans la cellule.(57),(53)
- ✓ La transcription et la traduction: La transcription de l'ARN génomique requiert l'action des protéines virales N, P, M2 et de la polymérase, elle se déroule à partir du site unique d'entrée de la polymérase (L) à l'extrémité 3' du génome viral, avant de synthétiser les ARNm, l'ARN polymérase doit obligatoirement transcrire la séquence « leader », elle transcrit les gènes de manière séquentielle, selon des facteurs d'initiation et de terminaison, ainsi lorsque la polymérase (L) en cours de transcription rencontre la série d'uraciles dans la séquence terminatrice du gène, elle libère l'ARNm nouvellement synthétisé et progresse jusqu'à la rencontre d'une séquence de commencement d'un nouveau gène,c'est une étape d'élongation favorisée par le facteur M2, finalement une fois que les ARNm ont été synthétisés, ils sont traduits en protéines.(52),(57)
- ✓ La réplication du génome viral débute suite à la traduction des transcrits en protéines virales, elle dépend de l'accumulation des protéines virales néo synthétisées et l'expression du facteur M2-2 constitue un autre signal de transition entre la transcription

et la réplication, en effet plus la quantité de M2-2 produite augmente plus la transcription est inhibée et la réplication favorisée.(57)

- ✓ L'assemblage s'effectue en deux étapes : la 1ère étape serait déclenchée par l'accumulation de protéine M produite, ensuite la protéine N s'associe au génome d'ARN (-), puis au complexe protéique P-L dans le cytoplasme de la cellule, la nucléocapside ainsi formée est transportée grâce à la protéine M, au niveau de la membrane cellulaire où se trouvent les protéines de surface, finalement le virus obtient son enveloppe par bourgeonnement à la surface de la cellule hôte, et les nouvelles particules virales sont libérées.(57)

II.1.7 Rhinovirus humain

II.1.7.1 Taxonomie et classification

La classification des RVH fondée sur le séquençage de leur génome corrèle parfaitement avec une classification fondée sur la localisation du motif CRE se trouvant dans la région 2A pour l'ensemble des rhinovirus de type A, dans la région VP1 pour les RVH de type B et dans la région VP2 pour les RVH.(58), la position du motif CRE pour les RVH-D n'a pas encore été décrite.

Les RVH peuvent également être répartis en deux groupes selon leur type de récepteurs cellulaires ; le groupe « majeur » (65 RVH-A et 25 RVH-B) a pour récepteur cellulaire CD54 appelé ICAM-1, une molécule appartenant à la famille des immunoglobulines(59), le groupe « mineur » regroupe 12 sérotypes de RVH-A (RVH-1A, RVH-1B, RVH-2, RVH-23, RVH-25, RVH-29, RVH-30, RVH-31, RVH-44, RVH-47, RVH-49, RVH-62) et se lie au LDLR.(60)

II.1.7.2 Mode de transmission

Transmission directe par voie aérienne(les aérosols générés par la toux et les éternuements contiennent rarement des virus infectieux)(43) ou principalement par contact main à mains.

Parmi les désinfectants évalués, seul l'iode aqueux s'est avéré capable d'éliminer de manière fiable le virus sur la peau humaine.(61),(43)

II.1.7.3 Caractères virologiques

L'ensemble des différents sérotypes de rhinovirus (RVH) circulant chez l'homme sont actuellement regroupées en trois espèces.

Les RVH sont des virus non enveloppés, possédant une capsidie icosaédrique, à l'intérieur de cette capsidie se trouve le génome viral, un ARN simple brin de polarité positive.

Le génome des Picornaviridae peut être divisé en quatre parties distinctes; une longue région 5' non traduite (5'NTR) impliquée tant dans la réplication que dans la traduction de l'ARN viral ; un unique cadre de lecture ouvert (ORF) ; une courte région 3' non traduite essentielle, entre-autre, pour assurer l'efficacité de la réplication virale ; et finalement une queue poly(A) à l'extrémité 3'. La présence d'un site interne d'entrée du ribosome (IRES) fonctionnel de type 1 dans la partie 5'NTR permet le recrutement de la machinerie de traduction et explique l'absence de structure coiffe. Cette même extrémité est liée de manière covalente à une petite protéine virale nommée VPg (ou 3B), caractéristique commune à l'ensemble des picornavirus. L'ORF d'environ 6500 nucléotides, codant pour une polyprotéine d'environ 2200 acides aminés, est divisé en trois sous-régions dites P1, P2 et P3. La région P1 code pour les quatre protéines de capsidie nommées, dans l'ordre, VP4, VP2, VP3 et VP1. Les régions P2 et P3 codent quant à elles pour l'ensemble des protéines non structurales, respectivement 2A, 2B, 2C et 3A, 3B, 3C et 3D.(62)

II.1.7.4 Cycle viral

Se déroule uniquement dans le cytoplasme des cellules infectées (63)

- ✓ l'attachement de la particule virale au récepteur cellulaire, le groupe « Majeur » reconnaissant la molécule ICAM-1 et le groupe « Mineur » se liant aux LDLR.
- ✓ La particule virale pénètre ensuite dans la cellule par endocytose, la liaison à ICAM-1 ou l'acidification des endosomes dans le cas des rhinovirus du groupe majeur et mineur, respectivement, permettrait dans un second temps la dissociation de la capsidie aboutissant au relâchement de l'ARN viral dans le cytoplasme.
- ✓ À l'intérieur du cytoplasme, le génome viral recrute la machinerie cellulaire de traduction via son motif IRES permettant la traduction de la poly protéine.
- ✓ Une fois les protéines virales nécessaires à la réplication présentes en quantité suffisante, une copie complète de l'ARN génomique va être synthétisée par la polymérase virale

3Dpol, ce brin complémentaire de polarité négative servira à son tour de matrice pour la synthèse d'un nouveau brin positif.

- ✓ Les étapes de transcription et de réplication du génome viral bénéficient d'une régulation orchestrée par deux protéines cellulaires (PCBP1 et 2) clivées par la protéase virale 3CD.

II.1.8 Adénovirus humaine

II.1.8.1 Taxonomie et classification

Les Adénovirus sont des virus de la famille des Adenoviridae ; une famille qui comprend cinq genres retrouvés au sein des 5 principales classes de vertébrés ; les Aviadenovirus, les Atadenovirus, les Ichtadenovirus, les Siadenovirus et les Mastadenovirus aux quels les AdVh appartiennent. (64)

II.1.8.2 Mode de transmission

- ✓ La transmission d'adénovirus se fait par des gouttelettes d'aérosol.(65)
- ✓ La transmission fécale-orale est possible.(66)
- ✓ Les transmissions néonatales rares mais possibles.(65)
- ✓ La transmission nosocomiale d'adénovirus de type 3 associées à des décès chez les nourrissons n'a pas été fréquemment signalée. (67)
- ✓ La transmission lors de greffes d'organes solides, en particulier le foie et les reins.(66)
- ✓ Les vecteurs de contamination sont l'eau des piscines, le matériel d'ophtalmologie et des filtres de climatiseurs mal nettoyé.(21)

II.1.8.3 Caractères virologiques

Les adénovirus sont des virus à ADN linéaire double brin (68), non enveloppés et composés d'une capsid externe (icosaédrique) avec des protéines constitutives de la capsid 252 capsomères comprenant 240 protéines hexon, (protéine majeure de la capsid) et 12 protéines penton (au niveau de chaque sommet) les hexons forment les 20 facettes triangulaires de l'icosaèdre, chaque facette du virus est constituée de 12 hexons trimériques.(69)

II.1.7.4 Cycle viral

Il se déroule en plusieurs étapes :

- ✓ Adsorption de virus par liaison au récepteur des cellules de l'arbre respiratoire et internalisation du virus par endocytose. (70)

- ✓ Internalisation du virus par macropinocytose peut également se produire par simple reconnaissance des intégrines cellulaires.(71)
- ✓ Désassemblage et rupture de l'endosome immédiatement après son internalisation, le virus se retrouve enfermé dans une vésicule endosomal, l'acidification au sein de l'endosome va permettre la libération du virus dans le cytoplasme, en effet la baisse du pH entraîne une déstabilisation et un désassemblage partiel de la capsidie.(72)
- ✓ Transport jusqu'au noyau grâce aux microtubules en utilisant les moteurs dynéines.(73)
- ✓ Expression du génome viral : l'entrée du génome est marquée par l'expression des gènes précoces.(70)
- ✓ L'initiation de la réplication débute par la formation d'une liaison covalente entre un résidu sérine des protéines et la dCMP.(74)
- ✓ Les protéines de la capsidie, en présence de la protéine chaperonne s'assemblent dans le noyau pour former des procapsides dans lequel le génome viral néo-synthétisé va s'incorporer.(75)

II.1.9 Coronavirus

L'histoire de la recherche sur les coronavirus a commencé en 1931, lorsque les vétérinaires américains ont décrit la "nouvelle maladie respiratoire " chez les poulets , qui a reçu le titre "bronchite infectieuse des poulets".(76)

Les premiers coronavirus humains sont le HCoV-229E et le HCoV-OC43 qui ont été isolés en culture cellulaire dans les années 1960, à partir de sécrétions respiratoires d'individus présentant une infection respiratoire aiguë.(77)

Depuis le début du 21ème siècle, 05 coronavirus ont apparus dont 03 ont franchi la barrière des espèces pour provoquer une pneumonie mortelle chez l'homme :

- SARS-CoV est apparu dans la province de Guangdong de Chine en 2002 et s'est répandu sur les 05 continents par voie aérienne infectant 8098 personnes et causant 774 décès.
- Coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV) en 2012 le MERS-CoV a émergé dans la péninsule arabique , il a été exporté vers 27 pays, infectant 2494 personnes et revendiquant 858 vies.
- Coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère 2 (SARS-CoV-2) a été découvert en décembre 2019 à Wuhan province du Hubei en Chine.

En plus de ces 03 coronavirus hautement pathogènes , deux autres coronavirus à faible pathogénicité sont endémique chez l’homme : le HCoV -NL63 décrit en 2004 au Pays - Bas et le HCoV-HKU1 découvert en 2005 à Hong-Kong. (78)

II.1.9.1 Taxonomie et classification

Nomenclature initialement appelé 2019-nCoV pour nouveau coronavirus 2019, il a été renommé par l’ICTV (International Committee on Taxonomy of Viruses) en SARS-CoV-2 après analyses taxonomiques poussées. (79)

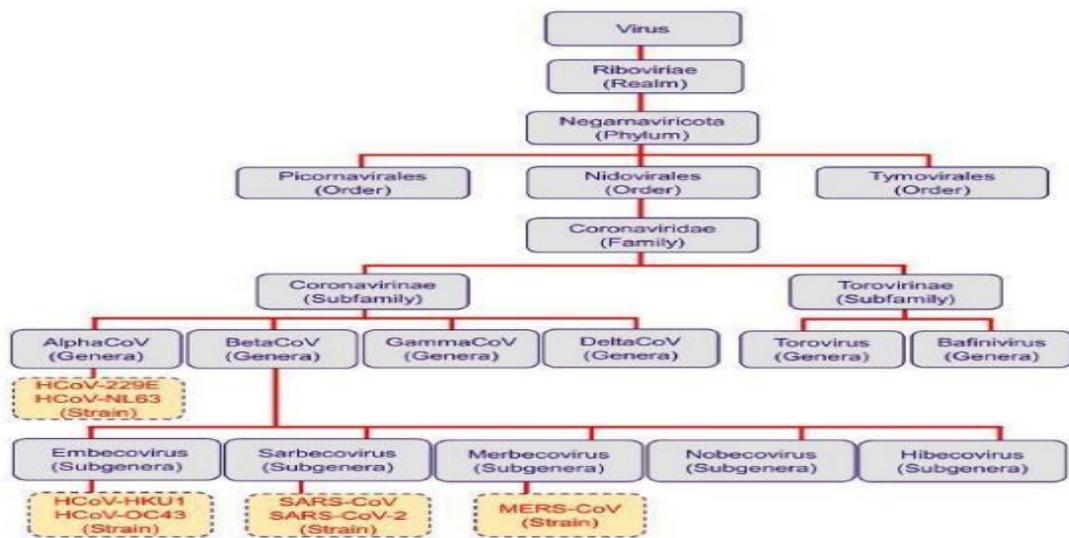


Figure 3: Classification du SARS-CoV-2 et les autres coronavirus humains.(80)

II.1.9.2 Mode de transmission

- ✓ Après un an de son identification, l’origine exacte du virus reste controversée.
- ✓ L’origine zoonotique des CoV est largement documentée, les virus de cette famille infectent plus de 500 espèces de chiroptères (ordre de mammifères comprenant plus de 1 200 espèces de chauves-souris) qui représentent un réservoir important pour son évolution, en permettant, entre autres, la recombinaison des génomes chez des animaux infectés simultanément par différentes souches virales, il est admis que la transmission zoonotique des CoV à l’homme passe par une espèce hôte intermédiaire, dans laquelle des virus mieux adaptés aux récepteurs humains peuvent être sélectionnés, favorisant ainsi le franchissement de la barrière d’espèce.(81)

✓ Dès l'obtention des premières séquences, des arbres phylogénétiques ont été construits pour retrouver l'origine du SARS-CoV-2, ces derniers ont montré que : les virus connus les plus proches du SARS-CoV-2 viennent de deux chauves-souris Rhinolophe ou « fer à cheval », trouvées dans le Yunnan en 2013 et 2019, l'identité entre les génomes est d'environ 96%, mais ce taux d'identité varie le long du génome, en particulier, il est assez faible (60%-70%) dans la région RBD (Région Binding Domain) de liaison à la protéine humaine ACE2, qui permet l'entrée dans la cellule hôte, plus éloigné globalement (90% d'identité), se trouve un virus de pangolin, dont la région RBD est à l'inverse très proche du SARS-CoV-2, avec une seule mutation en acide aminé, contre une douzaine Origine et évolution du SARS-Cov-2.(82)

✓ Une autre hypothèse serait que la transmission pour l'homme aurait comme origine certains types d'élevages animaux : en novembre 2020, un variant du SARS-CoV-2 a été identifié dans des élevages de visons. « à ce jour, huit pays, à savoir le Danemark, l'Espagne, les Etats-Unis d'Amérique, la Grèce, l'Italie, la Lituanie, les Pays-Bas et la Suède, ont signalé à l'Organisation mondiale de la santé animale (OIE) la présence de COVID-19 chez des visons d'élevage » déclare l'OMS.(83)

II.1.9.3 Caractères virologiques

Le génome du SARS-CoV-2 est de 29.9 kb, il s'agit d'une molécule d'ARN monocaténaire linéaire non segmentée, de polarité positive.

Le génome comprend deux régions non codantes en 5' et en 3'. La partie codante est divisée en plusieurs parties, les deux premiers tiers du génome sont constitués de deux grandes régions chevauchantes, Open Reading Frame (ORF) 1a et ORF 1b, codant le complexe de réplication-transcription, dont le gène RNA-dépendant RNA Polymérase (RdRp) qui code l'ARN polyméraseARN-dépendante, le dernier tiers du génome code pour quatre protéines essentielles de structure, dont la glycoprotéine (S), la protéine de l'enveloppe (E), la protéine matricielle (M) et la protéine nucléocapside (N). (84)

II.1.9.4 Cycle viral

Il n'y a encore qu'une compréhension rudimentaire du cycle de vie spécifique du virus SARS-CoV-2, une grande partie des connaissances actuelles a été extrapolée à partir d'études sur le SARS-CoV et le MERS-CoV.(85)

Le cycle de multiplication de SARS-CoV-2 dans la cellule comporte les étapes d'attachement, de pénétration et décapsidation puis les synthèses des macromolécules (acides nucléiques et protéines), ces synthèses vont permettre l'assemblage des nucléocapsides puis l'enveloppement et la libération des virions.(86)

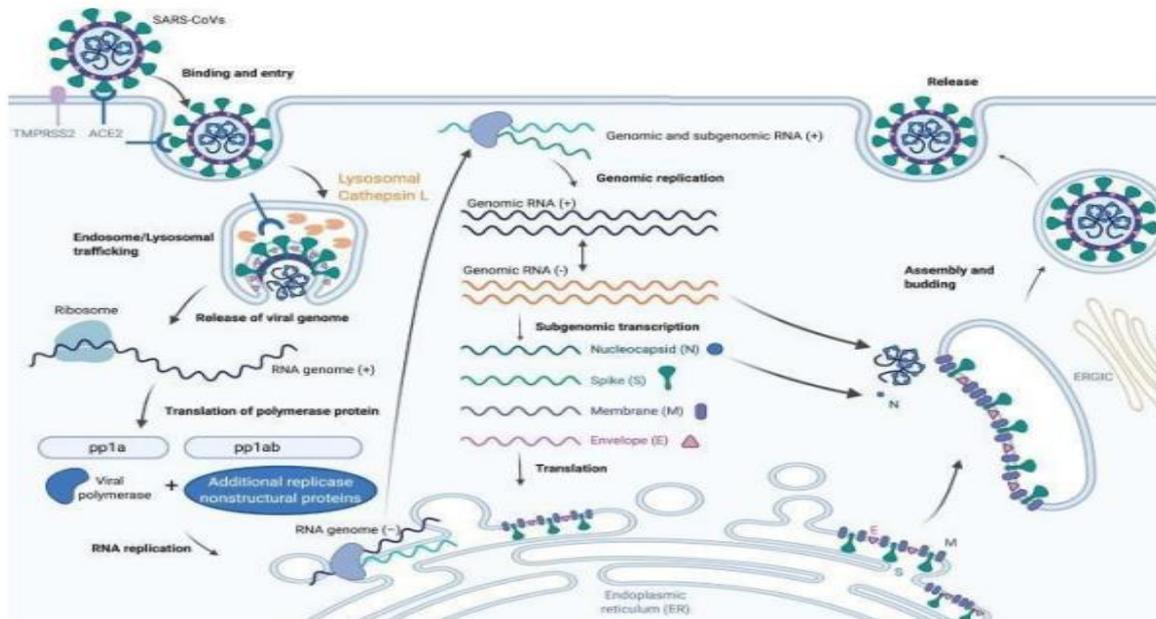


Figure 4: Cycle de réplication du virus SARS-CoV-2 chez l'homme.(87)

II.2 Virus à tropisme respiratoire secondaire

II.2.1 Définition

Les virus respiratoires à tropisme secondaire sont des virus qui ont un tropisme pour de nombreux types cellulaires dont les cellules ciliées des muqueuses respiratoires, les cellules digestives, les cellules nerveuses,...(88)

Dans cette catégorie on trouve les entérovirus, herpes virus, henipavirus (un virus émergent)

Le tableau suivant résume les principaux virus respiratoires à tropisme secondaire et leurs cellules cibles.

Tableau 2: Les principaux virus respiratoire à tropisme secondaire et leurs cibles.

Virus respiratoires a tropisme secondaire	les cellules ciblent
Entérovirus	tube digestifsystème nerveuxnombreux récepteurs
Herpes virus	Peau Muqueuse
Henipavirus	Les cellules dendritiques digestives

II.2.2 Entérovirus humain

II.2.2.1 Taxonomie et classification

Les entérovirus humains appartiennent à la famille des Picornaviridae et à l'ordre des Picornavirales. (89)

La classification actuelle est fondée sur des critères génétiques, comportant quatre groupes d'entérovirus humains (A, B, C et D)

Les entérovirus du groupe - A contient 11 génotypes différents de coxsackievirus A et 9 génotypes d'entérovirus.

Les entérovirus du groupe -B on constate 1 génotype de coxsackievirus A, 6 génotypes de coxsackievirus B, 28 génotypes d'échovirus et 24 génotypes d'entérovirus.

Les entérovirus du groupe -C : les 3 génotypes de poliovirus, 9 génotypes de coxsackievirus A et 11 génotypes d'entérovirus.

Les entérovirus du groupe -D ne compte que 4 génotypes d'entérovirus.(90)

II.2.2.2 Mode de transmission

- ✓ le principale mode de transmission est fécal-oral via les mains sales les objets souillés par la salive ou les matières fécales (ingestion d aliment ou de l'eau contaminée par des selles d'une personne infectée). (91),(92)
- ✓ La voie aérienne peut être incriminée via la dispersion de gouttelettes rhinopharyngées contaminant l'épithélium respiratoire et conjonctival.
- ✓ Des infections nosocomiales également été rapportés, en milieu pédiatriques.

II.2.2.3 Caractères virologiques

Les EV sont des virus nus non enveloppés, de forme sphérique, constituées d'une capsidie de nature protéique qui entoure un ARN génomique monocaténaire simple brin non segmenté de polarité positive. (93)

La capsidie icosaédrique est formée de 60 protomères, chacun constitué d'un exemplaire des 4 protéines structurales, VP1, VP2, VP3 et VP4.

Les protéines VP1, VP2, VP3 possèdent une organisation commune de 8 feuillettes antiparallèles formant une structure dite en tonneau ou «jelly roll». Les boucles peptidiques exposées à la surface de ces protéines sont les régions les plus variables de la capsidie, et ont pour rôle sites de fixation de différents récepteurs cellulaires de la superfamille des immunoglobulines.(94)

La VP4 est positionnée à l'intérieur de la capsidie et joue un rôle dans la stabilité structurale et son interaction avec le génome viral.

II.2.2.4 Cycle viral

Les Entérovirus ont un cycle de multiplication qui se déroule dans le cytoplasme, la durée de ce cycle est variable entre 5 et 10 heures (en fonction de plusieurs paramètres comme la température, le pH, les cellules hôtes et la multiplicité d'infection).

Le cycle se déroule en trois phases :

- ✓ Phase précoce : attachement du virus à son récepteur cellulaire provoque une transmission de signal intracellulaire et l'initiation de l'internalisation du virus puis une déstabilisation de la capsidie, ce qui permet la sortie et la libération du génome dans le cytoplasme.
- ✓ Phase répliquative : une fois le génome est libéré dans le cytoplasme, il va être traduit directement en protéines virales, lorsque suffisamment de protéines virales sont produites, une bascule de la traduction vers la répliquative du génome viral aurait lieu.(95)
- ✓ Une phase de libération : les particules virales s'accumulent dans le cytoplasme sous forme de vésicules puis sont libérées hors de la cellule infectée selon un mode lytique qui permet la libération des virions.(96)

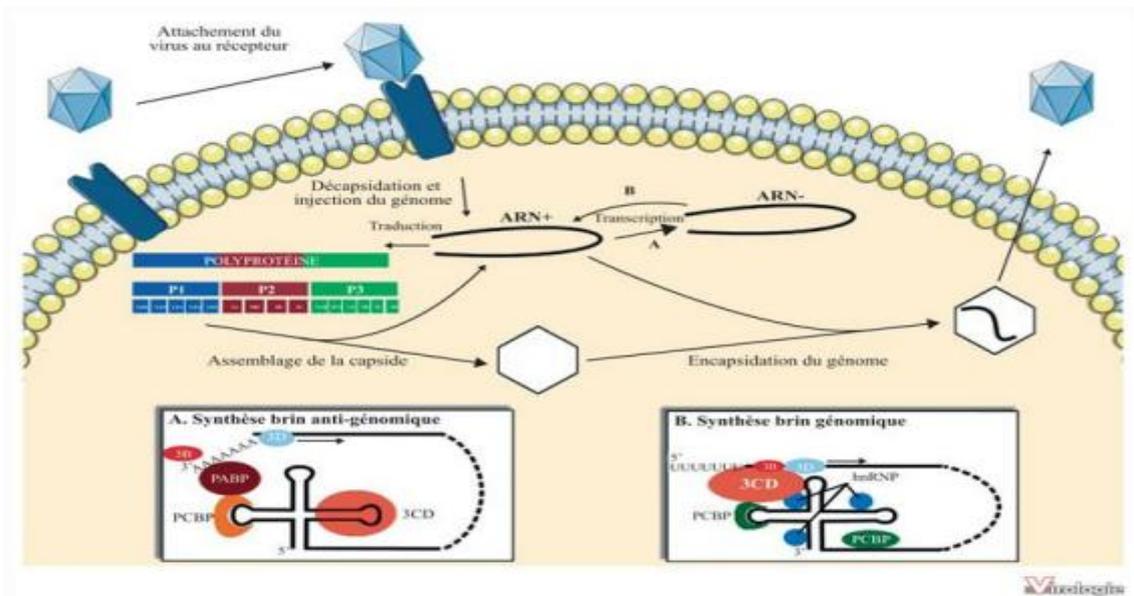


Figure 5 : Cycle de réplication des entérovirus dans la cellule cible permissive.(97)

II.2.3 Herpesviridae humain

II.2.3.1 Taxonomie et classification

Sont regroupés en trois sous-familles:(98)

*les α -herpesvirinae (ils renferment le genre Simplexvirus (HSV-1 et HSV-2)(99), et le Varicellovirus (virus Varicelle Zona).

*les β -herpesvirinae (ils renferment le genre Cytomegalovirus (CMV)(100) et le genre Roseolovirus).

*et les γ -herpesvirinae (ils représentent le genre Lymphocryptovirus et le genre Rhadinovirus ou virus du sarcome de Kaposi).

II.2.3.2 Virus de l'herpes simplex type I

II.2.3.2.1 Mode de transmission

Le HSV-1 se transmet principalement par contact direct orale ou cutané provoquant une infection orofaciale ou labiale, ou indirecte avec des objets contaminés.

Le risque de transmission est maximal en présence de lésions évolutives, aucun vecteur animal n'a été décrit jusqu'à maintenant, ce qui fait de l'être humain le seul réservoir potentiel pour la transmission du HSV, contrairement aux autres virus, il ne semble pas y avoir de variations saisonnières dans l'incidence de l'infection au HSV, puisque ces infections sont

rarement fatales et que le virus établit une latence, les individus infectés constituent une source d'infection durant toute leur vie.

II.2.3.2.2 Caractères virologiques

La particule virale de *l'Herpès simplex* se compose:

- d'un Acide désoxyribonucléique (ADN) sous forme de double brin linéaire entouré d'une capsidie protéique icosaédrique de 162 capsomères.
- Le tégument situé entre la nucléocapsidie (la capsidie et l'ADN) et l'enveloppe, il est composé de protéines qui jouent des rôles importants dans la morphogénèse de la particule et dans la régulation de la phase très précoce de l'infection, après la pénétration de la particule, il est impliqué aussi dans : le ciblage des composants viraux vers les sites adéquats (site de réplication, site d'assemblage...), le transport du virus jusqu'à sa sortie de la cellule hôte, la régulation de l'expression des protéines et des gènes cellulaires ou viraux et l'assemblage des virions. (101),(102)
- L'enveloppe entoure à son tour la capsidie et le tégument, et consiste en une membrane lipidique comprend 12 types de glycoprotéines de surface différentes, dont plusieurs sont impliquées dans l'attachement et la pénétration du virus dans la cellule hôte(103), deux de ces glycoprotéines (gB et gD) sont particulièrement utilisées pour le développement de futurs vaccins contre l'infection au HSV-1(104), cette enveloppe virale rend le virus sensible aux solvants, aux détergents et à la dessiccation, ce qui explique que la transmission se fasse par contamination directe.

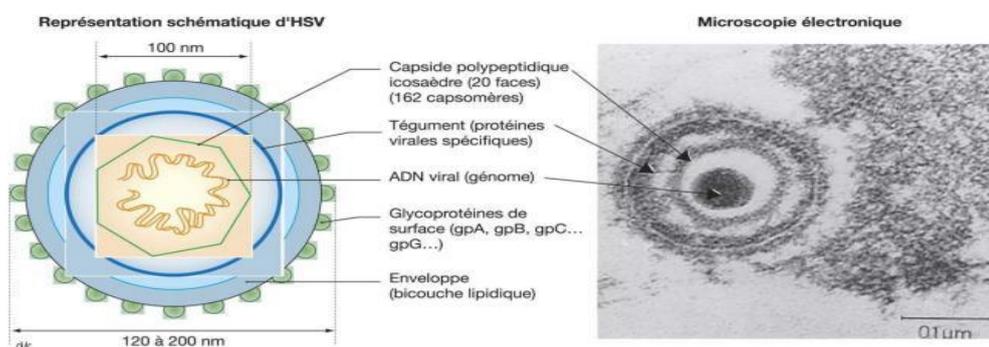


Figure 6 :Particule virale du virus de *l'Herpès Simplex*.(105)

II.2.3.2.3 Cycle viral

Le génome viral est introduit dans une cellule hôte afin de fabriquer de nouveaux virus, le cycle de réplication viral du Virus de l'Herpès Simplex dure environ 18 heures(104), fait appel à plusieurs phase clés et provoque la lyse cellulaire.

Le HSV doit entrer dans la cellule hôte, pour cela, l'enveloppe s'attache et fusionne spécifiquement avec les glycoprotéines virales de type C, B, D, H, L et les récepteurs cellulaires appartenant à la famille des immunoglobulines.(99),(106)

Ainsi, la nucléocapside et les protéines du tégument sont alors libérées dans le cytoplasme de la cellule infectée, la protéine tégumentaire permet de dégrader les ARNm cellulaires, ce qui a pour conséquence de stopper les synthèses protéiques de la cellule infectée pendant que la protéine VP16 migre dans le noyau cellulaire où elle initiera la transcription des gènes très précoces, la nucléocapside se dirige au niveau d'un pore nucléaire où la capsid se décompose et déverse son ADN dans le noyau cellulaire où aura lieu la réplication.

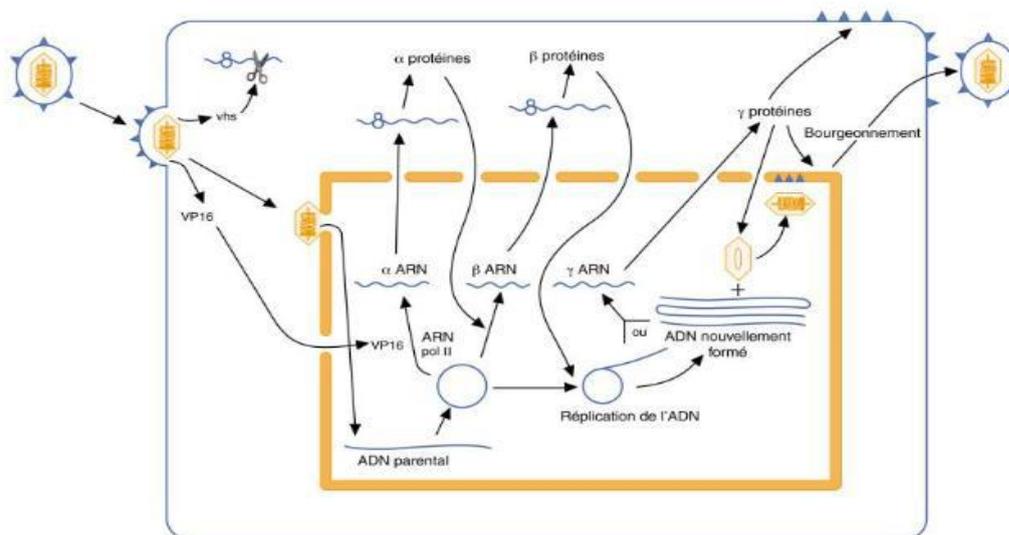


Figure 7: Cycle de réplication du HSV dans une cellule hôte.(106)

Les ARNm synthétisés migrent ensuite vers le cytoplasme où ils seront traduits pour ensuite rejoindre le noyau cellulaire.

Une fois synthétisées, ces protéines de structure s'assemblent pour former la capsid et le tégument du virion qui engloberont progressivement l'ADN viral néosynthétisé afin de décomposer la nucléocapside, cette encapsidation est suivie d'une évacuation de la nucléocapside par bourgeonnement, à travers la membrane nucléaire suivie par une exocytose de ces virions matures entraînant la mort de la cellule hôte.

II.2.3.3 Virus de la varicelle et du zona

II.2.3.3.1 Mode de transmission

- ✓ Lors de la varicelle du nouveau-né succédant à celle de la mère, la transmission par le lait maternel a été évoquée, à l'heure actuelle, cette théorie n'a pas été confirmée.
- ✓ la voie orofécale a été exclue du mode de transmission du VZV car aucun virus n'est retrouvé dans les selles des sujets atteints par la varicelle.(107)
- ✓ Les différentes voies de contamination du VZV sont donc les voies aériennes, cutanées et maternofoetales.

II.2.3.3.2 Caractères virologiques

Ces herpès virus ont en commun certains caractères, ce sont des virus à ADN de poids moléculaire élevé, codant donc un grand nombre de protéines (une centaine).

Ils possèdent une capsidie icosaédrique composée de 162 capsomères faite sur le même modèle et ont un péplos ou enveloppe, dérivé de la membrane nucléaire.

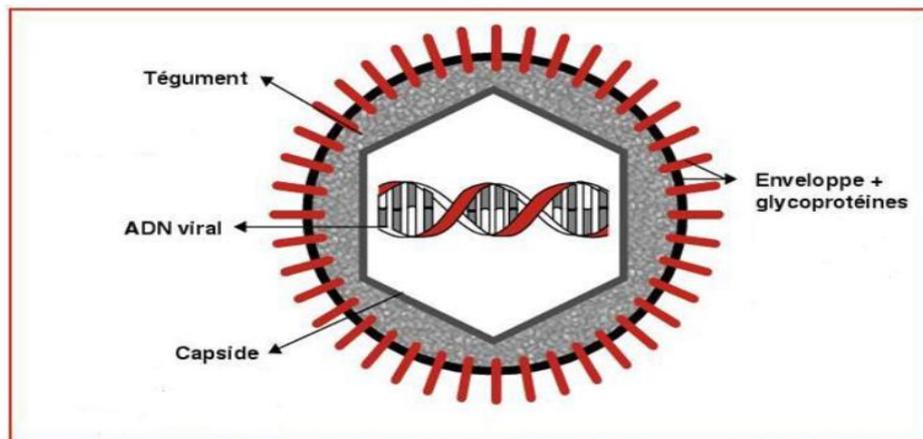


Figure 8 :Représentation schématique du virus de la varicelle et du zona. (107)

II.2.3.3.3 Cycle viral

- ✓ Les virus ne se multiplient qu'à l'intérieur d'une cellule-hôte, ce sont donc des parasites intracellulaires stricts qui utilisent le système producteur d'énergie (ATP), les ARN de transfert et les ribosomes de la cellule ainsi que toutes les petites molécules nécessaires à leur multiplication.
- ✓ Après pénétration dans la cellule, le virus apporte l'information génétique nécessaire à la fabrication des molécules qui le constituent, il est d'abord répliqué en nouveaux génomes

qui sont ensuite transcrits en ARN-messagers, eux-mêmes traduits en protéines de structure, ces macromolécules s'assemblent pour former de nouveaux virions qui sont libérés dans le milieu extérieur.

- ✓ Le cycle de réplication du VZV est divisé en trois phases différentes qui sont l'adsorption du virus, la transcription et l'assemblage des nouveaux virus.

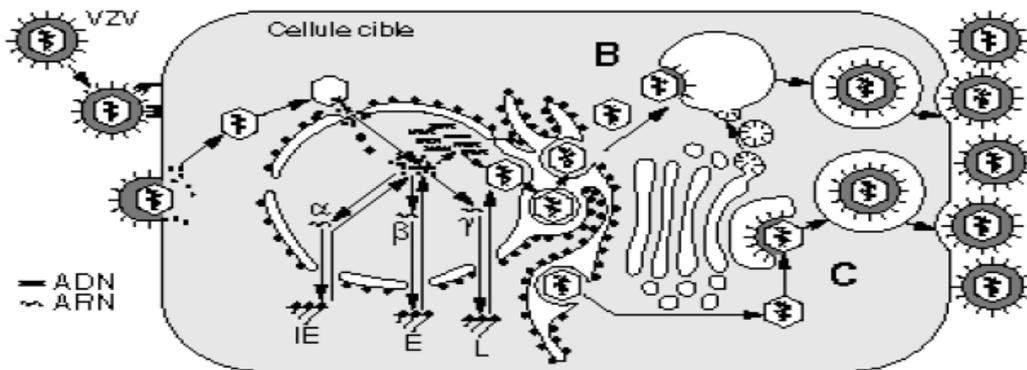


Figure 9: Le cycle réplcatif du virus varicelle zona.(108)

II.2.3.4 Cytomegalovirus

II.2.3.4.1 Modes de transmission (109)

- ✓ le virus est excrété dans la salive, les sécrétions respiratoires, les urines, les larmes, les sécrétions cervico-vaginales, le sperme et le lait maternel, ce virus est sensible à la chaleur et à la dessiccation, de se fait la transmission nécessite ainsi un contact étroit ou intime.
- ✓ Transmission verticale de la mère à l'enfant, par voie transplacentaire, pendant l'accouchement ou en post- partum.
- ✓ Transmission horizontalement par contact direct avec les liquides biologiques.
- ✓ Contamination iatrogène par transplantation d'organe ou greffe des cellules souches.

II.2.3.4.2 Caractères virologiques

Le cytomégalo virus a une capsid e comportant 162 capsomères dont les protéines mineures (34kDa) et majeures (150kDa) de capsides ainsi que les protéines d'ancrage de l'ADN viral, un tégument composé de plus de 20 phosphoprotéines dont la pp65 et la pp150 fortement immunogènes, un double feuillet lipidique externe (péplos) dérivé de la membrane nucléaire de lacellule hôte et comportant les glycoprotéines virales de surface, cette enveloppe très fragile favorise une transmission interhumaine directe.

L'enveloppe porte des glycoprotéines impliquées dans l'adsorption de la particule virale sur les récepteurs cellulaires (gp55), la fusion avec la membrane cellulaire, l'assemblage du virion et la sortie des virus produits de la cellule infectée.(110), ces enveloppes entourent un génome de 230Kb représenté par un ADN double brin linéaire, codant environ 200 protéines dont 35 de structure. Il possède 2 sous-unités, dont une longue (unique long ou UL) et une courte (unique short ou US) encadrées par des séquences répétitives.(111)

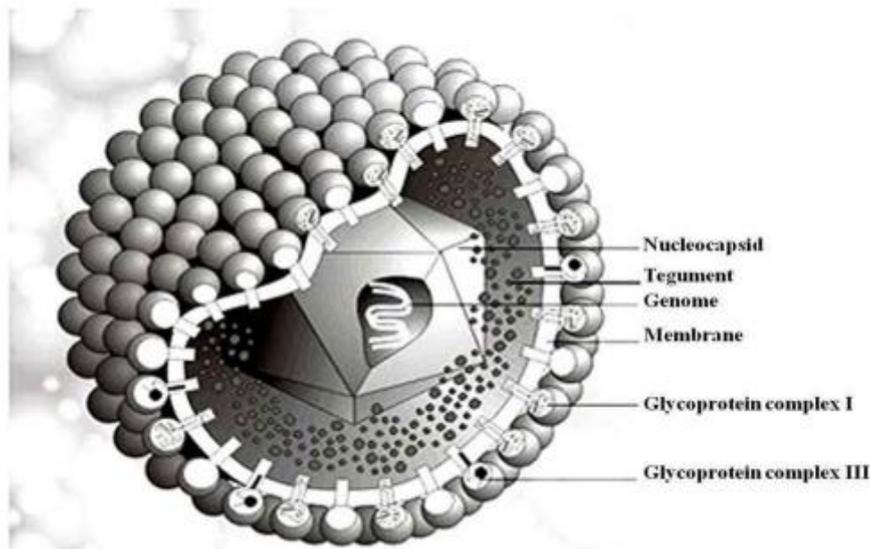


Figure10: Structure schématique de CMV.(100)

II.2.3.4.3 Cycle viral

Les glycoprotéines B sont des médiateurs d'entrée dans la cellule, ils diffèrent en fonction du type cellulaire, le virus se fixe à la surface cellulaire grâce à l'interaction entre ces complexes glycoprotéiques et des récepteurs cellulaires.(112)

Après l'entrée dans la cellule, les protéines du tégment et de la capsid sont relarguées ou libérées dans le cytoplasme, la nucléocapsid est ensuite transloquée dans le noyau où l'ADN viral est libéré, cette étape initie l'activation du gène immediate early (IE), celui-ci produit plusieurs ARNm menant à la synthèse de protéines bien identifiées, qui ont un rôle majeur dans l'infection aiguë et la réactivation.(113)

L'ADN est encapsulé pour former la capsid, après la réplication de l'ADN viral et l'expression des gènes viraux tardifs, s'ensuit la formation de la capsid dans le noyau et son enveloppement par les vésicules dérivées de l'appareil de Golgi.

La fusion de ces vésicules avec la membrane cellulaire résulte dans la sortie de virions enveloppés (exocytose).(112)

**Chapitre III : Diagnostic virologique
des infections respiratoires basses**

Le diagnostic des infections broncho-pulmonaires virales repose sur l'analyse d'un prélèvement respiratoire, de préférence profond, par deux approches direct et indirect. (114)

III.1 Prélèvement et transport

III.1.1 Les Prélèvements pulmonaires et extra pulmonaires

Le choix du site à prélever est en fonction de la clinique, les hypothèses sur le virus responsable et la stratégie de diagnostic envisagée.(115)

Le prélèvement doivent être précoce vu que les infections virales respiratoires sont des infections aiguës d'évolution courte et rapide, l'excrétion virale se fait essentiellement au niveau de la muqueuse nasale et ne dure que 4 à 7 jours, avec un pic au deuxième jour et en dehors de toute traitement anti virale et rapidement acheminer au laboratoire..(116)

L'objectif principal de toutes les techniques est de prélever des cellules épithéliales infectées en nombre suffisant de virus pour permettre la réalisation du diagnostic puisque les prélèvements pauci cellulaires sont à l'origine de faux négatifs.(117)

Généralement les aspirations nasopharyngées et les échantillons de lavage nasal sont les techniques de choix pour le diagnostic des virus respiratoires, mais les prélèvements nasaux et pharyngés sont également utilisés en raison de leur plus grande faisabilité.(118)

Le tableau suivant résume les principaux types des prélèvements pulmonaires pour diagnostic des infections respiratoires virales basses.

Tableau 3: les différents types des prélèvements respiratoires.
 (119),(120),(121),(122),(123),(124)

Le prélèvement		Principe et indications
le lavage d'aspiration nasale		Un dispositif placé dans la narine du patient, permettant l'injection intra nasale de 2 à 3 ml de sérum physiologique, ce liquide est ensuite aspiré et collecté dans un tube du dispositif, c'est le prélèvement de choix pour un enfant.
L'écouvillonnage	Nasal	Introduction d'écouvillon dans la narine sur une longueur de 1,5 à 2 cm, horizontalement, sur un plan parallèle au plan du palais puis une rotation lente est alors appliquée sur l'écouvillon, l'écouvillon par la suite est retiré et immergé dans un milieu liquide stérile de transport fourni par le laboratoire, c'est un alternatif de la première technique faciles, indolores, ne nécessitent aucune appareils supplémentaires mais moins sensibles.
	De la gorge	Pour certains virus qui ont une réplication essentiellement au niveau des amygdales et du pharynx (Adénovirus, Entérovirus) ou devant un cas clinique respiratoire sans écoulement nasal clair franc (trachéite ou bronchite isolée) gorge.
Expectorations(examen cyto bactériologique des crachats)		Non invasif et doit être réaliser le matin après un rinsage buccodentaire avec l'eau distillée et lors d'un effort de toux.
Aspirations endotrachéales		Non invasif, utilisation d'une sonde ou un fibroscope pour évacuer les sécrétions trachiales ou bronchiques.
Brossage telescopique protégée		Invasif, réaliser sous fibroscopie à l'aide d'un dispositif spécifique composé d'une brosse protégée par un double cathéter (dispositif de wimberl).
Liquide de lavage bronchoalvéolaire		Invasif instillation après blocage du bronchofibroscope dans une branche segmentaire ou sous segmentaire des échantillon de 50 ml de serum physiologique a 37° 4 a 6 fois et on ramene 20 et 60 pourcent de la quantité injectée.

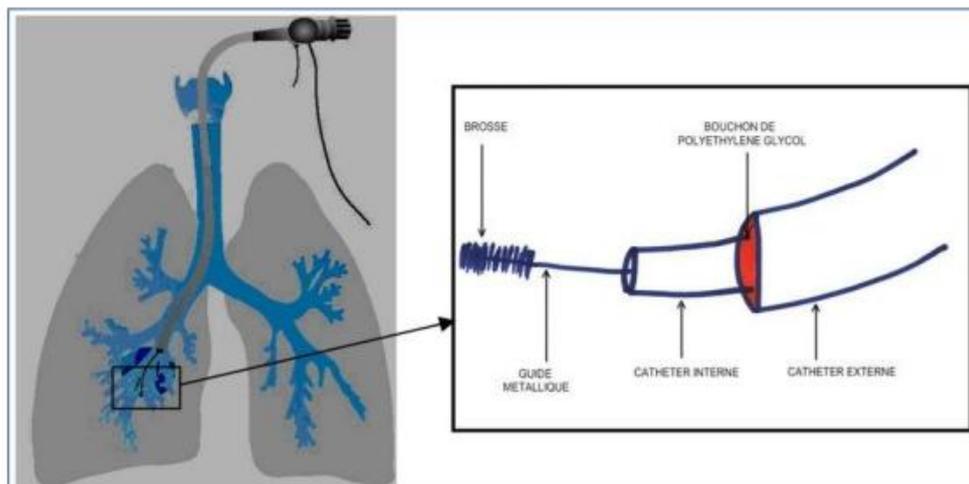


Figure 11: Dispositif de Wimberley.(122)

Cependant il existe d'autres prélèvements extra pulmonaires qui sont : (125)

- L'hémoculture dans les cas de pneumopathies graves, il y peut y avoir une vériémie.
- L'aponction pleurale peut permettre de documenter l'étiologie de la pneumopathie.

III.1.2 Les renseignements

L'identification de l'échantillon et la nature de la demande doivent être très précises pour cela une étiquette fixée sur le récipient porte l'identité de patient, sa date de naissance et son sexe, la date et la nature du prélèvement.

Sur la feuille de demande obligatoirement jointe figurent les mêmes informations et les autres renseignements nécessaires : identité et coordonnées du prescripteur, nature de l'examen demandé, renseignements cliniques, ces renseignements sont absolument indispensables pour définir le degré d'urgence, situer le moment du prélèvement dans l'histoire clinique, tenir compte d'un contexte particulier (immunodépression, grossesse, traitement antiviral, vaccination), choisir la technique la mieux adaptée à la demande, interpréter les résultats, proposer d'autres examens, justifier une méthode d'analyse particulièrement difficile et onéreuse.

III.1.3 Le transport (115)

La conservation et le transport doivent préserver la qualité du prélèvement en vue du diagnostic, maintient de l'infectiosité virale, des structures cellulaires hébergent la multiplication du virus et de la fonctionnalité des anticorps. (Voir annexe 1)

Le transport doit être immédiat au laboratoire, si le transport prend du temps les échantillons doivent être conservés et transportés de façon différée selon des modalités qui dépendent de l'examen et des virus, exemples conservation à + 4 °C pendant plusieurs jours et transportés à température ambiante si les prélèvements destinés à la recherche d'anticorps, d'antigènes extracellulaires, d'ADN.

Au contraire, les prélèvements destinés à la recherche de virus infectieux par culture (surtout s'il s'agit de virus enveloppés), d'antigènes intracellulaires, d'acide ribonucléique (ARN), qui sont beaucoup plus fragiles, ne tolèrent pas de tels délais et doivent être transportés réfrigérés à + 4 °C.

Le recours à la congélation ne peut être systématique, le transport et le stockage aux environs de $- 80\text{ }^{\circ}\text{C}$ (congélateur, carboglace) préservent bien les particules virales et les acides nucléiques mais détruisent les structures cellulaires ainsi le stockage à $- 20\text{ }^{\circ}\text{C}$ permet de conserver les anticorps et les virus nus sous forme infectieuse mais pas les virus enveloppés. Par ailleurs, les variations de température, inévitables lors de la congélation décongélation, ont aussi des effets délétères sur l'ensemble des structures biologiques.

Un des risques est la dessiccation, les écouvillons sont donc exprimés dans un milieu de transport qui recueille et protège les cellules et les particules virales ce milieu de transport est envoyé au laboratoire pour analyse alors que l'écouvillon est jeté.

La sécurité des manipulateurs est une obligation pour cela l'usage d'un emballage protecteur adapté à la dangerosité du virus suspecté est indispensable.

Dans le cas des virus très pathogènes, à haut potentiel épidémique ou des virus du syndrome respiratoire aigue sévère (SARS) les prélèvements nécessitent un triple emballage étanche conforme aux normes internationales.

III.1.3.1 Milieu de transport

La fragilité de la plupart des virus impose le recours à des milieux de transports spécifiques qui permettent le transfert en toute sécurité de virus.

Les milieux de transport viraux préparés commercialement selon les recommandations de l'OMS et du CDC sont disponibles dans un tube plastique à bouchon à vis contenant des protéines tamponnées (sérum, albumine ou gélatine) et des antibiotiques qui sont généralement incorporés dans le milieu de transport viral pour supprimer la croissance des bactéries et des champignons contaminants, de sorte que des échantillons séparés du même site doivent être collectés si des cultures bactériennes ou fongiques sont également demandées.

Le milieu de transport viral des prélèvements pour la recherche de SARS-COV 2 est basé sur la solution saline équilibrée de Hanks avec du calcium et du magnésium et contient du sérum bovin fStal inactivé par la chaleur, de la gentamycine et de l'amphotéricine B.

III.2 Les techniques de diagnostic virologiques direct

C'est la recherche de la présence du virus ou de ses composants, antigènes ou génomes viraux dans les produits biologiques.

III.2.1 La biologie moléculaire

Trois étapes d'analyse d'un échantillon par biologie moléculaire:(126)

1. Extraction de l'ADN et / ou l'ARN de l'échantillon d'origine.
2. Amplification par PCR de la séquence ADN / ARN cible du pathogène.
3. Détection des produits de l'amplification.

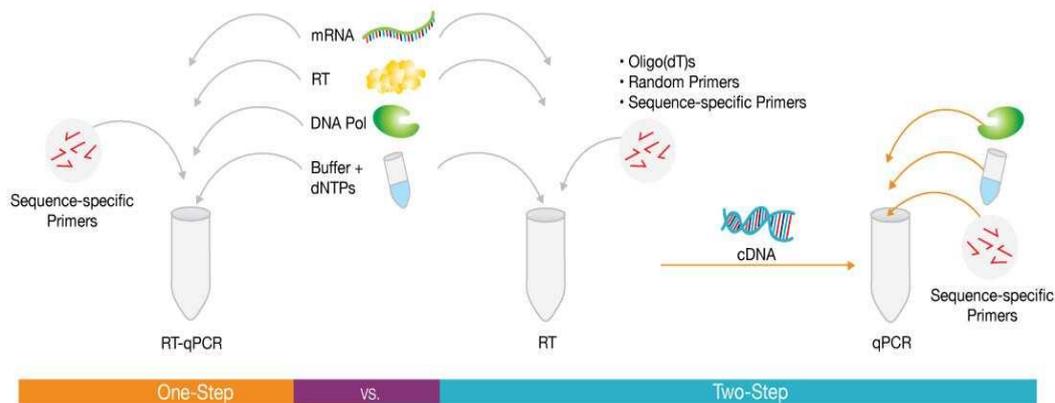


Figure 12: les étapes de RT-qPCR.(127)

III.2.1.1 Technique d'amplification génique

Le principe consiste à réaliser une réaction enzymatique *in vitro* permettant d'amplifier plusieurs millions de fois des séquences d'ADN génomique ou d'ADNc, généré par transcription inverse à partir d'une molécule d'ARN, elle nécessite de connaître les séquences des extrémités de la région à amplifier, et de les utiliser pour élaborer des amorces nucléotidiques, après fixation des amorces sur leurs séquences cibles par complémentarité, la région d'ADN cible est copiée par incorporation de désoxyribonucléotides libres grâce à une enzyme ADN polymérase thermostable.

Des variations cycliques de températures vont permettre successivement la dénaturation de l'ADN, l'hybridation des amorces et leur extension par l'ADN polymérase.

La réaction, réalisée de façon automatique grâce à un thermocycleur, permet de générer en moins d'une heure des millions de copies de la séquence cible à partir de très faibles concentrations initiales d'ADN.

Différents types de PCR:

- Les techniques de PCR classiques (RT-PCR pour les virus à ARN) : la PCR telle qu'elle après amplification, la cible est détectée sur un gel d'agarose après addition d'un agent intercalant et exposition aux UV, ces techniques de PCR sont très sensibles mais il existe un risque de faux positifs par contamination des échantillons, notamment au niveau de la deuxième étape de révélation.(128)
- La technique de PCR temps réel : consiste à réaliser une PCR en une seule étape en utilisant dans le milieu réactionnel à la fois des amorces permettant l'amplification mais aussi une sonde permettant la détection des produits de PCR au fur et à mesure de leur apparition, la sonde est marquée par un fluorochrome et une émission de fluorescence proportionnelle à la quantité de cible présente dans l'échantillon. L'avantage majeur de cette méthode est l'absence des contaminations, elle est quantitative et elle est très facilement automatisable.(129)
- Les techniques de PCR multiplex : c'est-à-dire que dans un même tube plusieurs génomes viraux sont détectés (près de 14 esp) grâce à la présence d'un mélange d'amorces et de sondes spécifiques de plusieurs virus.(130)

Ces techniques de PCR sont très sensibles, mais il existe un risque de faux positifs par contamination des échantillons, notamment au niveau de la deuxième étape de révélation(en se qui concerne le PCR traditionnel) ainsi une PCR peut être positive en cas de portage du virus dans le tractus respiratoire, ne reflétant pas ainsi une infection active et chez le sujet immunocompétent la PCR reste positive dans les sécrétions respiratoires environ dix jours en cas d'infection grippale et jusqu'à cinq semaines après une infection à rhinovirus, mais à distance de l'épisode aiguë (plus d'un mois) les PCR sont négatives.(131)

Mais à distance de l'épisode aiguë (plus d'un mois) les PCR sont négatives par ailleurs, la détection de génome de virus respiratoire par PCR est peu fréquente chez les sujets asymptomatiques, ainsi la détection de l'ARN des rhinovirus est inférieure à 5% chez des enfants asymptomatiques.(132)

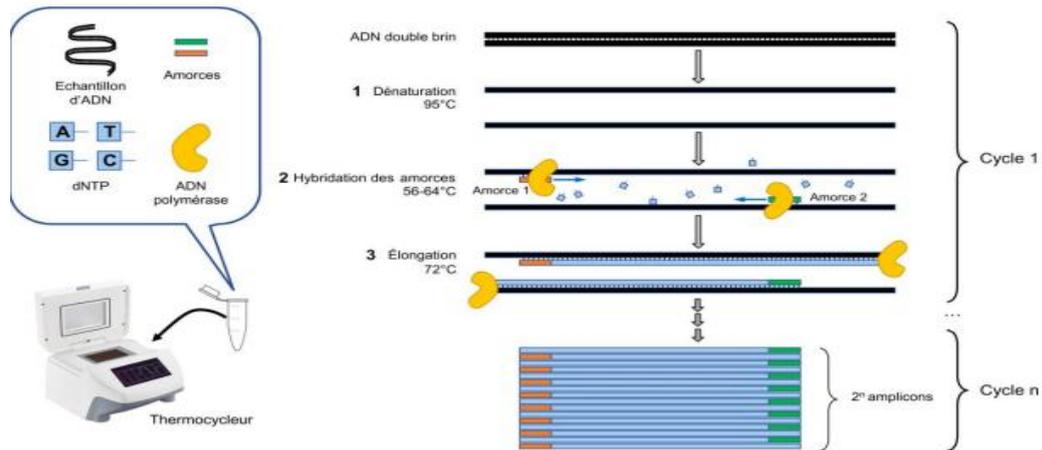


Figure 13: Principe de la PCR.(133)

III.2.1.2 Technique des puces à ADN

Cette technique repose sur l'utilisation de « puces » ou « chips » qui sont des cartes contenant une membrane sur laquelle sont déposées des sondes à ADN spécifiques des micro-organismes recherchés, une lyse et une extraction des acides nucléiques sont réalisées à partir de l'échantillon biologique à analyser, les acides nucléiques extraits sont ensuite déposés sur la puce, une hybridation a lieu entre le génome viral et l'ADN de la sonde spécifique prédisposée sur la membrane de la chip, la présence de l'hybridation est révélée après lecture informatisée de la puce.

Cette technologie permet de rechercher en une seule analyse la présence de l'ensemble des micro-organismes connus pour être responsables de pathologie respiratoire en utilisant une puce comprenant des sondes spécifiques de chacun de ces micro-organismes.

III.2.1.3 Technique de séquençage génomique

Leur principe de base consiste à fragmenter le génome pour obtenir quelque millier de paires de bases facile à manipuler, dont le but est de déterminer la succession linéaire des bases A, C, G et T et la lecture de ces séquences permet d'étudier l'information biologique contenue par celle-ci.

Les techniques de séquençage évoluent et leurs applications s'élargissent, ils sont utilisés pour l'orientation de choix de traitement de nombreuses maladies humaines (maladies héréditaires...), étude des variations du génome et les variants génétiques associés à une

pathologie, analyse de méthylation du génome (études épigénétiques et méthylome), tests de paternité et médecine légale, analyse microbiologique (identification d'espèces, taxonomie, études épidémiologiques, génotypage à but pronostique et/ou thérapeutique), la pharmacogénétique et l'études anthropologiques.(134)

III.2.2 Culture cellulaire (135)

C'est la technique de diagnostic la plus classique, son principe repose sur l'inoculation d'échantillons des voies respiratoires sur la couche cellulaire et l'observation de l'apparition d'ECP liés à la multiplication du virus et à son tropisme pour la cellule utilisée, cet effet peut survenir quelques jours voire quelques semaines après l'inoculation détecté par changement d'aspect du culture, mais dans certains cas il est absent (si les cellules ne présentent pas des récepteurs sensibles qui permettent l'entrée du virus), d'autres virus ont un pouvoir infectieux mais ne provoquent pas une altération de la cellule hôte c'est l'ECP partiel.

Chaque virus a son propre tropisme cellulaire, il n'y a pas de système de culture universel, le laboratoire doit maintenir plusieurs lignées pour obtenir un grand nombre de reproductions virales.

III.2.3 Recherche des antigènes viraux

Repose sur la mise en évidence des protéines virales respiratoires directement dans les prélèvements basée sur des réactions antigènes anticorps monoclonale spécifique de l'antigène virale cherché.(136)

Le principal avantage de ces techniques par rapport à la culture cellulaire est qu'elles peuvent être effectuées sur des échantillons où le virus est inactivé.

On distingue deux techniques différentes :

- l'immunofluorescence directe (IFD):repose sur la détection des antigènes viraux dans un prélèvement par l'intermédiaire des anticorps monoclonaux spécifiques marqués par la fluorescéine, la sensibilité de cette technique est légèrement inférieure à celle de la culture cellulaire à condition qu'elle soit réalisée par un praticien expérimenté.(137)
- L'immunochromatographie sur membrane repose sur la détection des antigènes viraux dans un prélèvement par l'intermédiaire d'anticorps spécifiques adsorbés sur la membrane, elle constitue la base de tests de diagnostic rapide avec un résultat obtenu en 10 à 30 minutes et n'exige pas des expérimentateurs spécialisés dans le laboratoire de biologie médicale.(138)

Les tests de diagnostic rapide unitaires sont réalisés par les médecins, le délai de réponse est en moyenne de 10 à 20 minutes, s'appliquent indifféremment sur des écouvillonnages, aspirations ou lavages de nez les inconvénients de ces tests sont: le manque de sensibilité, et ne permettent pas de faire de différenciation entre les types virus influenza. (139)

Parmi ces tests rapides on distingue :

- Les tests rapides de diagnostic unitaire de la grippe sont (Directigen Flu A + B (Becton Dickinson) ; Now FluA–Now FluB (Binax, distribué par Oxoid) ; Quick View (Quidel, distribué par Argène).(140)
- Les tests rapides de diagnostic unitaire de l'infection par le VRS : ImmunoCard STAT ! RSV (Mérieux), Now RSV (Binax, distribué par Oxoid), Directigen RSV (Becton Dickinson), respiratoire syncytial virus AG (J2L), RSV Stick (Novamed, BMD).(141)
- Les tests de diagnostic rapide de grippe ou de VRS ont une sensibilité inférieure à celle de la culture variant de 75 à 95 % selon les études et à celle de la PCR (45 à 75 %).(142)

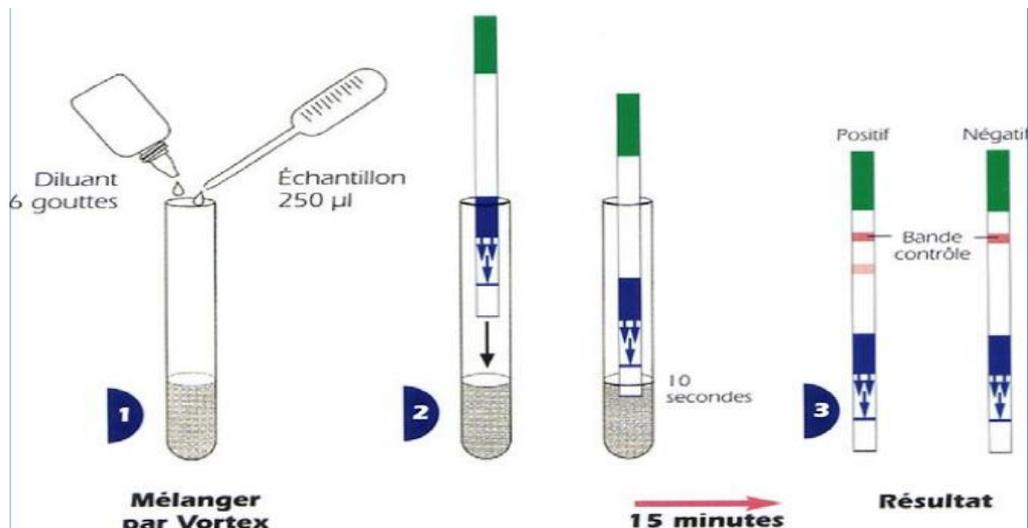


Figure 14 : Exemple d'un test rapide d'immun chromatographie.(143)

III.2.4 Microscope électronique

Elle permet la détection des particules virales, dont le diamètre varie de 20 à 300 nm environ, dans les cellules, les liquides acellulaires, la morphologie et la taille de ces particules orientent d'emblée vers des familles virales précises, elle nécessite des concentrations virales

importantes dans les prélèvements et un équipement adéquat.(115), cette technique est indiquée dans les cas suivants:

- La distinction entre herpès virus, entérovirus et poxvirus.
- L'identification de nouveaux virus au cours de syndromes d'allure virale sans étiologie reconnue.

III.3 Le diagnostic virologique indirect (la sérologie)

Cherche l'apparition dans le sang d'une réponse immunitaire sous forme d'anticorps spécifiques du virus se fait par des Méthodes immunoenzymatiques qui sont des méthodes les plus couramment utilisées, pour réaliser ces méthodes on utilise des antigènes de référence fixé sur un support solide (puits d'une microplaque, bille, membrane).(144)

III.3.1 Intérêt et application

La détection des antigènes et la culture des virus n'ont de valeur que pendant la phase aiguë de la maladie, le diagnostic sérologique reste utile pour les essais de vaccins et de médicaments antiviraux dans lesquels le nombre total d'infections, y compris les infections subcliniques, doit être déterminé.

III.3.2 Les techniques de diagnostic indirect

Des réactions antigènes fixés et anticorps de liquide biologique seront lieu puis les anticorps non spécifiques vont être éliminés par lavage répété, par la suite une révélation de complexe antigène anticorps se fait par :

- Des technique en milieu liquides : la transformation du substrat (technique ELIZA),émission de la fluorescence (technique ELIFA), ou par émission d'une chimiluminescence(technique CLIA).
- Des techniques immunochromatographies sur membranes comme la technique Western-Blot qui sont des techniques plus complexes ; la lecture des résultats est subjective caractérisée par la possibilité de tester plusieurs antigènes séparément sur la même membrane l'apparition d'une ou de plusieurs bande(s) colorée(s) visible(s) à l'œil nu sur la membrane signe d'un résultat positif, sont des techniques plus spécifiques et bien adaptées à un diagnostic de confirmation.

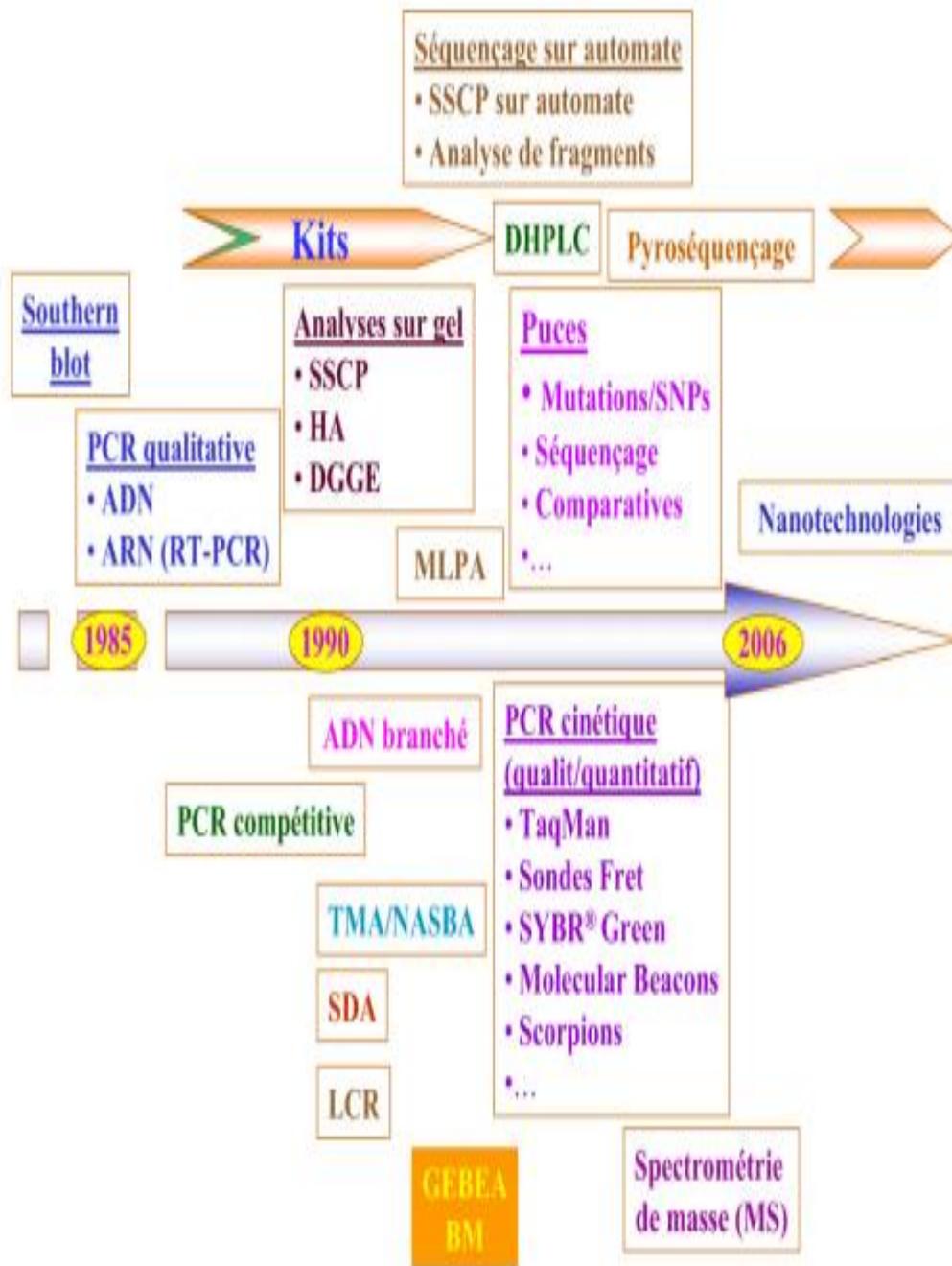


Figure 15 : Évolution des techniques de biologie moléculaire depuis la PCR à nos jours.
(133)

III.4 Avantages et inconvénients du diagnostic direct et indirect

Tableau 4 : Les avantages et les inconvénients des méthodes du diagnostic virologique direct et indirect. (135), (145), (126), (137)

diagnostic	La technique	Les avantages	Les inconvénients
Direct	La biologie moléculaire	Rapidité, sensibilité et spécificité élevée par rapport à la culture le développement de tests moléculaires est relativement facile pas de risque de contamination avec le PCR-temps réel	Faux positivité pour le PCR classique et multiplex nécessite un ensemble d'appareils et de kits coûteux, un personnel spécialisé et entraîné, et des locaux spécifiques
	culture	Sensibilité modérée à élevée, spécificité élevée La détection du pouvoir infectieux du virus vivant	Très longue, complexe, coûteuse risque de cytotoxicité des prélèvements et de contamination Une sensibilité plus faible que la PCR
	TDR	Spécificité élevée Rapidité exécution peut être pratiquée sur un prélèvement dans lequel les virus sont inactivés	Seuls les virus influenza A/B et les VRS sont détectés Sensibilité faible à modérée Moins efficace chez l'adulte que chez l'enfant
	IFD	Sensibilité modérée à élevée, spécificité élevée simple et rapide Détecte les virus en répllication actives	Sensibilité plus faible que PCR et la culture La qualité des résultats dépend de spécimen et de l'expertise locale
Indirect	Les différentes techniques de la sérologie	sensibles, relativement modeste facilement automatisable	Réactions croisées. Inapplicable pour le diagnostic d'urgence (nécessite un temps pour la maturation de la réponse immunitaire et formation des anticorps)

**Chapitre IV : Traitement et
prévention des infections respiratoires
virales basses**

En l'absence de vaccins et de médicaments antiviraux spécifiques, des interventions thérapeutiques non spécifiques sont souvent mises en œuvre pour tenter de prévenir une morbidité et une mortalité sévères, bien que cela soit difficile sans une compréhension de base de la pathogenèse de la maladie, les interventions sont instituées sur la base d'observations de l'évolution clinique de la maladie et des complications, et il n'est souvent pas possible d'évaluer ou de comparer systématiquement différentes approches thérapeutiques pendant une épidémie.(146)

IV.1 La prévention

IV.1.1 Mesures d'hygiène

Lors des périodes d'épidémie, des mesures d'hygiène simples permettent de limiter la transmission du virus d'un individu à l'autre : (147)

- ✓ Limiter les contacts entre les personnes grippées et l'entourage.
- ✓ Se couvrir la bouche ou le nez à chaque toux ou éternuement et se moucher dans des mouchoirs en papier à usage unique jetés dans une poubelle recouverte d'un couvercle.
- ✓ Se laver les mains régulièrement, utiliser les solutions hydroalcooliques et porter des masques chirurgicaux.
- ✓ Arrêter le travail dès que la maladie est diagnostiquée.

IV.1.2 Vaccination

IV.1.2.1 Stratégie contre les virus émergents

Idéalement, les mécanismes de clairance virale et les corrélats immunitaires de protection devraient être déterminés avant le développement des vaccins.

Cependant, comme ce fut le cas avec le SARS-CoV-2, lorsqu'une réponse rapide est nécessaire face à une épidémie en cours, le développement d'un vaccin peut être lancé en l'absence de connaissances spécifiques des composants d'une réponse immunitaire protectrice, en utilisant des stratégies développées pour vaccins ciblant d'autres virus respiratoires.

Les vaccins efficaces à base de cellules T reposent sur la capacité d'induire la mémoire immunologique.

Un vaccin efficace est un vaccin qui induit et maintient des concentrations significatives d'anticorps spécifiques du virus dans le sérum et aux points locaux d'entrée virale, ainsi que l'immunité des lymphocytes T spécifiques du virus, une forte réponse d'anticorps neutralisants et une réponse d'anticorps muqueux spécifique sont souhaitables. L'efficacité d'un vaccin dépend souvent des caractéristiques biologiques du virus, ainsi que le terrain immunitaire de l'hôte qui fournissent une protection contre l'infection.(146)

IV.1.2.2 Développement de vaccin universel contre la grippe

Les protéines antigéniques de surface du virus grippal HA et NA changent avec le temps et entraînent la génération de nouveaux virus qui sont antigéniquement différents.

De nouveaux efforts de recherche pour développer des PPV grippales universelles contenant des protéines HA, NA et M2 sont en cours pour une immunité plus large.

Le domaine extracellulaire de M2 est conservé parmi les virus de la grippe A a été utilisé pour une cible antigénique de protection croisée, l'efficacité de la protection croisée a été observée après la vaccination de souris avec des vaccins M2e5x PPV contenant des répétitions en tandem M2e hétérologues (M2e5x) provenant de virus de la grippe humaine, porcine et aviaire.(148)

IV.1.2.3 Vaccins à base de nanoparticules contre les virus respiratoires

Les nanoparticules modifiées ont démontré leur potentiel en tant que plates-formes d'administration de vaccins, ils peuvent être envisagés à la fois comme des nanotransporteurs d'antigène et des adjuvants.

Dans tous les cas, l'administration intranasale des nano-vaccins permet une délivrance pratique et sûre de l'antigène, induisant une immunité muqueuse et systémique, néanmoins des études supplémentaires sont encore nécessaires avant leur traduction clinique, alors que la vaccination intranasale des nanoparticules génère des anticorps IgA spécifiques dans le système respiratoire supérieur.

De plus, les vaccins à nanoparticules sont généralement fonctionnalisés avec un ou plusieurs antigènes spécifiques, qui se traduisent par une réponse immunitaire ciblée contre ces déterminants antigéniques, par conséquent le développement de vaccins à large spectre

constitue un besoin critique et l'ingénierie des nano-vaccins peut contribuer à atteindre cet objectif.(149)

Vaccins COVID-19 : différentes approches sont explorées afin de mettre au point un vaccin capable d'induire une immunité protectrice et durable contre le Sars-CoV-2 : acides nucléiques, vecteurs viraux, pseudo-particules virales, vaccins sous-unitaires, vaccins vivants atténués et virus inactivés. (150)

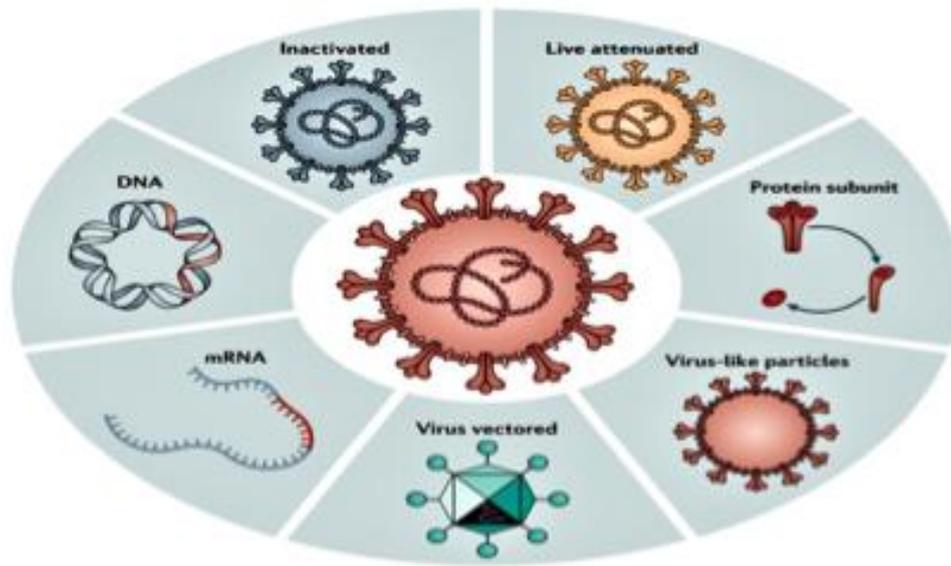


Figure 16 : Les sept stratégies explorées en tant que vaccins contre la maladie à coronavirus 2019.(151)

Tous les candidats vaccins ont pour but de générer des anticorps sériques qui ciblent la protéine spéculaire et neutralisent l'attachement du virus aux cellules de l'hôte, en plus de stimuler une immunité cellulaire se traduisant par l'activation de cellules de type CD4 et CD8 qui procurent respectivement, une mémoire immunitaire et une capacité de détruire les cellules de l'hôte infectées par un virus.(150)

L'efficacité et la sécurité de ces vaccins ont été évaluées dans des essais cliniques de grande taille menés en 2020 et 2021. En termes d'efficacité :(152)

- Le vaccin COMIRNATY (Pfizer/Bion Tech) semble d'une grande efficacité de 95 % apparaît rapidement avec un taux de protection de 52,4 % dès la première injection. Concernant le variant Omicron, les tout premiers résultats indiquent que l'efficacité après 2 doses de COMIRNATY semble diminuée (environ 38 %) mais l'efficacité de

3 doses semblent maintenues (autour de 75 %).

Chez les jeunes hommes, des cas de myocardite ont été signalés avec ce vaccin (1 cas pour 37 000 injections) dont la très grande majorité ont spontanément disparu en une semaine.

- Le vaccin SPIKEVAX (Moderna) semble également d'une grande efficacité plus de 14 jours après la seconde injection (94,1 %) pour prévenir les formes symptomatiques légères à modérées de COVID-19 chez les personnes n'ayant jamais été infectées par SARS-CoV-2, ce vaccin protège contre les formes sévères chez les personnes âgées et chez celles infectées par les variants Alpha ou Delta, concernant son efficacité contre le variant Omicron, on ne dispose pas encore de suffisamment de données, comme pour le vaccin COMIRNATY, chez les jeunes hommes des cas de myocardite ont été signalés avec ce vaccin, avec une fréquence plus élevée qu'avec COMIRNATY (1 cas pour 10 000 injections environ), pour cette raison ce vaccin n'est recommandé qu'aux personnes âgées de plus de 30 ans.
- Le vaccin VAXZEVRIA (Astrazeneca) est un peu moins efficace avec 70,4 % de protection contre les formes symptomatiques de COVID-19, l'efficacité de ce vaccin est d'avantage affectée lors d'infections par les nouveaux variants ; dans le cas d'Omicron, deux injections de VAXZEVRIA ne semblent pas protéger contre ce variant alors que deux injections de VAXZEVRIA suivies d'une injection de vaccin à ARNm semblent garder une bonne efficacité.
- L'efficacité de vaccine Janssen, qui utilise un vecteur adénoviral humain, apparaît rapidement avec un taux de protection estimé à 66,9 % deux semaines après l'injection, ce vaccin au départ administré en une seule injection, doit désormais être suivi d'un rappel avec un vaccin à ARNm 4 semaines après la première injection ou d'une deuxième injection de vaccin COVID-19 Vaccin Janssen 2 mois après la 1e injection, il est réservé aux personnes âgées de 55 ans et plus.
- Le vaccin NUVAXOVID peut être administré aux personnes âgées de 18 ans et plus, en primovaccination, l'efficacité de ce vaccin sur les formes symptomatiques est estimée entre 89,7 et 90,4 %.

IV.2 Le traitement**IV.2.1 Traitement symptomatique**

La plupart des pneumopathies virales sont traitées en ambulatoire par des mesures symptomatiques, il faut reconnaître les formes justifiant l'hospitalisation, en raison de l'importance de la détresse respiratoire, l'âge, des antécédents et du terrain.

IV.2.1.1 Mesures générales

Maintenir un état d'hydratation correcte est très important soit par fractionnement de l'alimentation, par sonde naso-gastrique ou perfusion dans les cas nécessaires, il faut assurer la perméabilité des voies aériennes supérieures (lavages au sérum physiologique). L'oxygénothérapie est indiquée dans les formes sévères, l'objectif est de maintenir une saturation en oxygène supérieure à 93%.(153)

IV.2.1.2 Kinésithérapie

Sa prescription n'est pas habituelle dans les pays anglosaxons, dans la bronchiolite on distingue classiquement une phase initiale spastique, puis une phase sécrétante, il peut alors être utile de pratiquer quelques séances de drainage des voies aériennes. (154)

IV.2.1.3 Corticothérapie

La corticothérapie est largement employée à la phase aiguë de la bronchiolite, la corticothérapie n'a pas d'intérêt à la phase aiguë d'un premier épisode de bronchiolite chez un enfant antérieurement sain, elle peut être discutée lorsqu'il existe des antécédents de ventilation prolongée en période néonatale, de dysplasie bronchopulmonaire, lors de récurrences, ou en cas de bronchiolite trainante faisant évoquer le diagnostic d'asthme du nourrisson. (155)

IV.2.1.4 Bronchodilatateurs

En pratique à l'hôpital, en cas de dyspnée importante, les bêta-2-mimétiques peuvent être administrés avec l'oxygène et sous contrôle de la saturation transcutanée, leur efficacité doit être appréciée après deux aérosols sur la détresse respiratoire. (154)

IV.2.1.5 Antibiothérapie

L'antibiothérapie n'est pas indiquée en première intention, cependant les surinfections bactériennes sont fréquentes avec trois bactéries dominantes : *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae*, on peut retenir comme indication d'antibiothérapie l'otite moyenne aiguë, un foyer pulmonaire radiologique, purulence de l'expectoration.

L'amoxicilline associée à l'acide clavulanique, ou les macrolides ou la céphalosporine orale de deuxième ou troisième génération sont les plus utilisés. (154)

IV.2.2 Traitements antiviraux

IV.2.2.1 Virus Influenza

Inhibiteurs de la neuraminidase (NAI) : Le zanamivir et l'oseltamivir ont une excellente activité in vitro contre les neuf sous-types NA de la grippe A et B.

Le zanamivir doit être utilisé avec prudence chez les patients souffrant de maladies respiratoires chroniques, car il peut provoquer un bronchospasme et une réduction du débit d'air. L'oseltamivir a également quelques effets secondaires, tels que des nausées transitoires, des vomissements et des douleurs abdominales. (156)

Le traitement par oseltamivir est efficace s'il est initié dans les 36 premières heures suivant l'infection, bien qu'une étude sur l'oseltamivir jette un doute sur l'efficacité et l'innocuité du médicament, la FDA américaine a délivré une autorisation d'urgence approuvant l'utilisation de l'oseltamivir pour traiter la grippe chez les nourrissons de moins de 1 an et pour la chimioprophylaxie chez les nourrissons plus âgés plus de 3 mois. (157)

IV.2.2.2 Virus Syncytial Respiratoire

La Ribavirine : Le seul traitement antiviral approuvé du VRS par la FDA, elle inhibe la réplication des virus à ARN et à ADN, y compris le VRS, la ribavirine peut être administrée par voie intraveineuse, orale et par aérosol. Il a souvent été administré en association avec des immunoglobulines IV. (158)

IV.2.2.3 Métapneumovirus humain

Il n'existe aujourd'hui aucun traitement antiviral ni vaccins spécifiques qui puissent être utilisés dans la prise en charge des infections à MPVh, cependant il a été montré que la ribavirine et des immunoglobulines polyclonales anti-VRS avaient la même activité antivirale in vitro sur le MPVh que sur le VRS.(159)

IV.2.2.4 Parainfluenza Virus

À l'heure actuelle, il n'existe aucun agent antiviral ayant une efficacité prouvée contre l'infection par le virus parainfluenza, le traitement de l'infection par le HPIV est généralement symptomatique chez les enfants et les adultes.

IV.2.2.5 Adénovirus

On possède peu d'informations sur l'éventuelle efficacité de l'utilisation préventive d'immunoglobulines intraveineuses, elle semble être une aide comme traitement adjuvant lors des infections disséminées du nouveau-né ou de l'immunodéprimé, la ribavirine semble avoir une efficacité en aérosol et surtout par voie intraveineuse, et les protocoles thérapeutiques ne sont pas fixés.(160)

IV.2.2.6 Rhinovirus

L'administration intranasale d'interféron ou des agents de liaison à la capsid (pirodavir) a montré une activité prophylactique dans l'infection à rhinovirus induite expérimentalement. Un certain nombre d'études ont été réalisées sur l'effet des traitements symptomatiques des infections à rhinovirus, y compris les analgésiques, les composés anti-inflammatoires, les décongestionnants, les anticholinergiques et les antihistaminiques.(161)

IV.2.2.7 Coronavirus

À l'heure actuelle, il n'existe pas de traitement antiviral spécifique contre le coronavirus humain et animal, en raison de son rôle clé dans l'interaction des récepteurs des cellules virales, dans le traitement du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS), des chercheurs de Hong Kong ont constaté que, par rapport à la ribavirine seule, les patients traités par lopinavir / ritonavir et ribavirine présentaient un risque plus faible de SDRA ou de décès.

D'autre part, il a été montré que les inhibiteurs de la neuraminidase sont efficaces comme traitement empirique de l'infection par le MERS-CoV.(162)

Le protocole thérapeutique utilisé durant la pandémie du COVID-19 consistait :(163)

Traitement de première intention est Chloroquines 500mg x2/j, pendant 7 jours ou Sulfate d'hydroxychloroquine 200mg x3/j pendant 7 jours en association avec l'Azithromycine 500mg à J1, puis 250mg/j J2 à J7.

Traitement de deuxième intention est l'antibiothérapie était non systématique sauf si surinfection bactérienne (Amoxiciline+acide clavulanique, 3g par jour ou Moxifloxacin 400 mg/j en une seule prise ou Levofloxacin 500 mg/j en une seule prise.

Héparine à bas poids moléculaire en post-partum.

Transfert en réanimation si un des critères suivants :

- Troubles neurologiques, troubles de la conscience
- Polypnée : FR supérieur ou égale à 30 cycles par minute
- TA systolique inférieure à 90 mmHg
- Fréquence cardiaque supérieure à 120 battements par minute
- Saturation en oxygène inférieure à 92% sous 4L/min d'O₂



PARTIE PRATIQUE

Rappel des objectifs

- ✓ Reporter les résultats de surveillances des infections respiratoires virales au SARS-CoV-2, Influenza virus et au Virus respiratoire Syncytial humain de Janvier à Juin 2021.
- ✓ Etude statistique des données collectées via la fiche d'accompagnement au laboratoire d'un prélèvement à la recherche du Coronavirus COVID-19 et enregistrés sur la plateforme en ligne dédiée au suivi de la COVID-19 au MSPRH (BMLAB).

Chapitre I : matériel et méthodes

I.1 Type d'étude / lieu de l'étude

Etude rétrospective descriptive s'étalant sur la période entre Janvier et juin 2021 de la WTO.

I.2 Population d'étude**I.2.1 Critères d'inclusion**

Tous les prélèvements enregistrés sur la plateforme BMLAB.

I.2.2 Critères de non inclusion

Aucun critère n'a été retenu, le tri des inconformités étant déjà fait tout au long du processus jusqu'à saisie de résultats.

I.3 Support de l'étude

Dossier Excel recensant l'ensemble des demandes reçues durant la période d'étude, ce dossier a été élaboré à partir de la plateforme BMLAB.

I.4 Méthode

Les données en questions sont remplies par le médecin demandeur via la fiche d'accompagnement au laboratoire d'un prélèvement (voir annexe 3) à la recherche de corona virus COVID-19 durant la période d'étude.

La recherche de l'infection COVID-19 était réalisée par q RT-PCR multiplexée avec les Virus de la Grippe A/B et le VRS grâce au Kit de détection Gerbion Virella Respira-Screen.

L'ensemble des résultats y compris ceux relatifs aux virus de la Grippe et du VRS sont saisis sur la plateforme BMLAB.

A partir de la plateforme BMLAB, l'ensemble des données ont été téléchargés sous format Excel ainsi, l'étude statistique a pu être réalisée grâce à son Outil « Filtre ».

I.5 Ethique

Cette étude a été réalisée dans le total respect des règles de l'éthique et de la déontologie médicale et de la recherches scientifique, avec un respect total de l'anonymat des patients.

Chapitre II : Résultats et discussion

II.1 Contexte global de l'étude

Durant la période d'études s'étalant du 01/01/2021 au 31/06/2021.

Nous avons totalisé 4889 demandes de PCR réparties sur la population comme suit :

II.1.1 Répartition des demandes en tests PCR selon les caractéristiques démographiques

II.1.1.1 Répartition des demandes en tests PCR selon le sexe

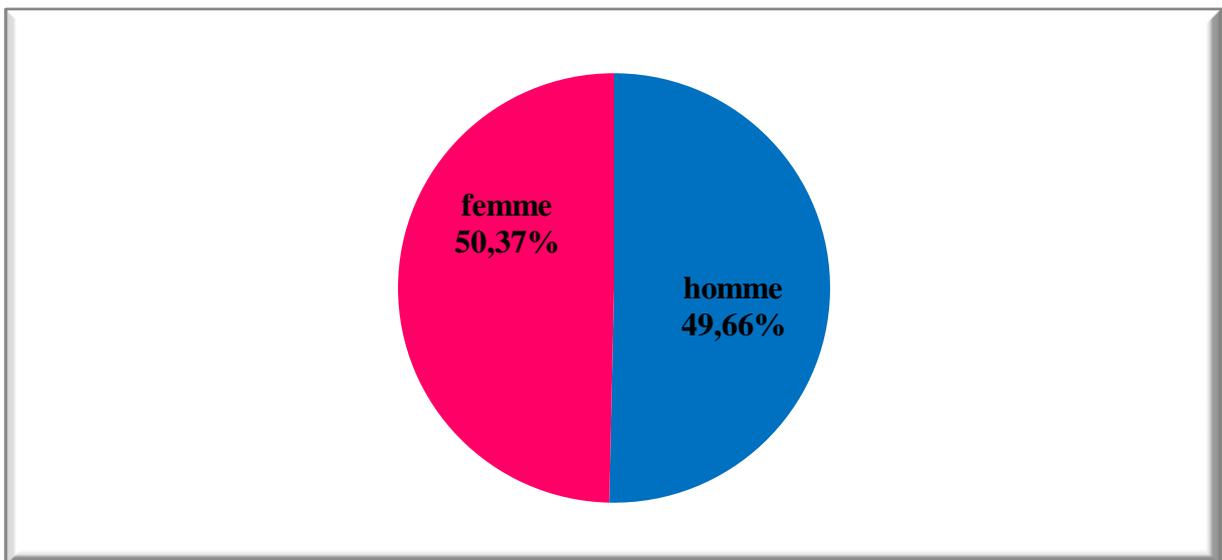


Figure 17: Répartition des demandes en tests PCR selon le sexe (N=4889).

Les femmes représentaient 50.37% de la demande totale en tests PCR, avec un sexe ratio de 1.01.

II.1.1.2. Répartition des demandes en tests PCR selon l'âge

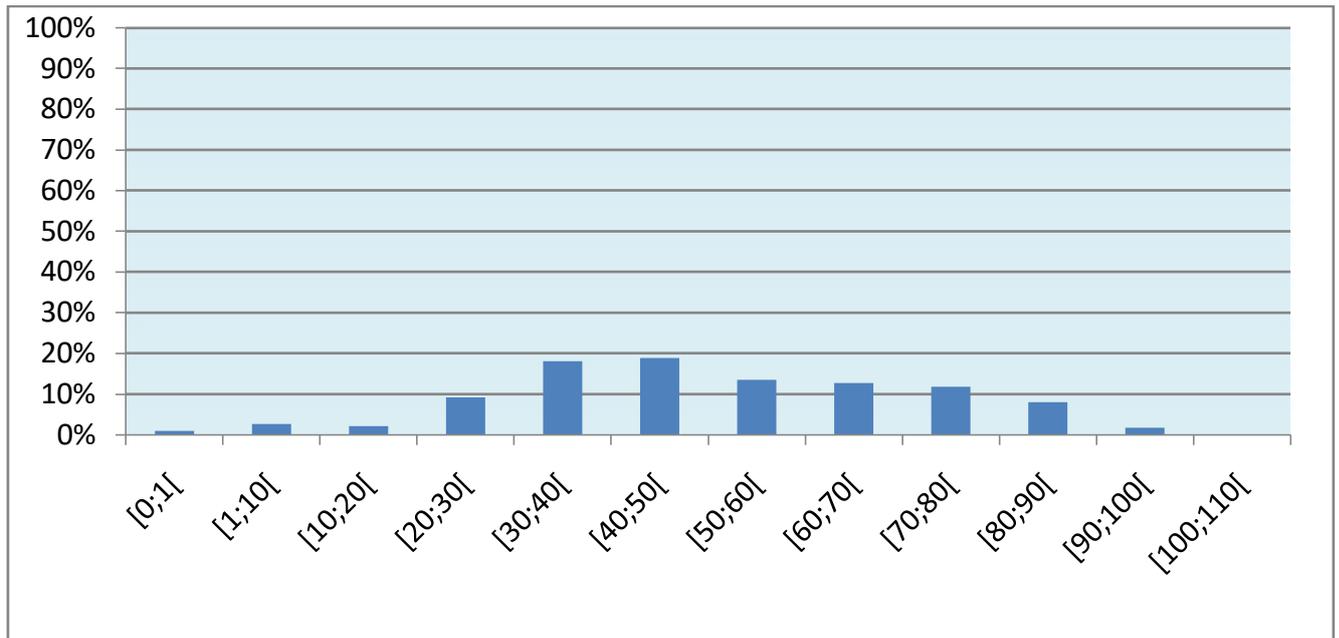


Figure 18 : Répartition des demandes en tests PCR selon l'âge (N=4889)

Parmi l'ensemble des sujets, on retrouvait:

- la population âgée plus de 50 ans présente la majorité des demandes en PCR avec un pourcentage de 66,5%.
- Un nombre très faible chez la population de moins de 20 ans avec un pourcentage de 10,47 %.

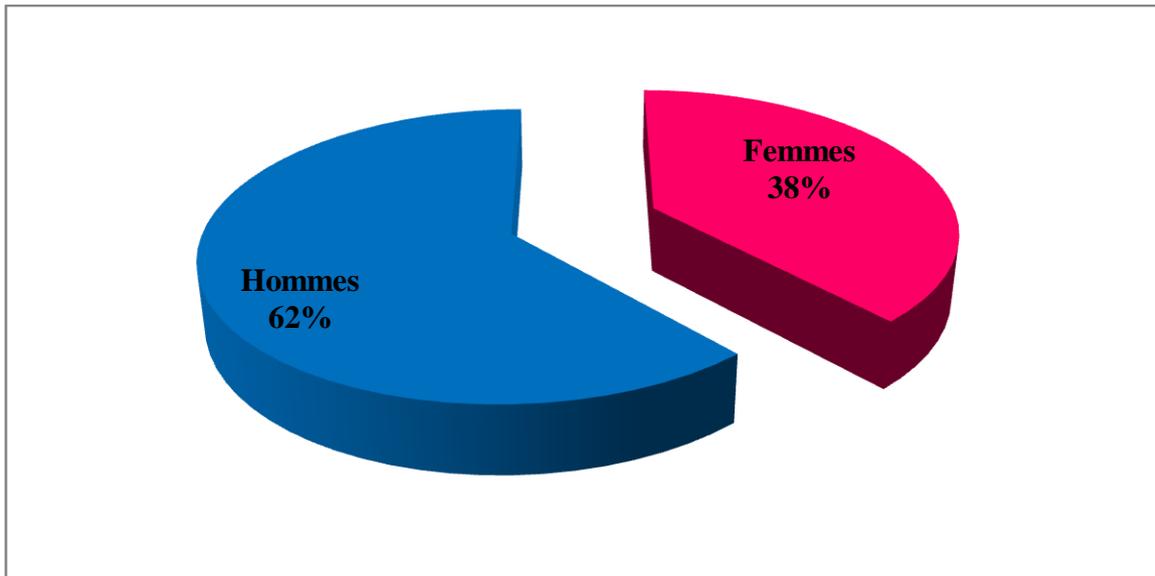


Figure 19 : Répartition des demandes en tests PCR chez la population moins de 20 ans selon le sexe (N=280)

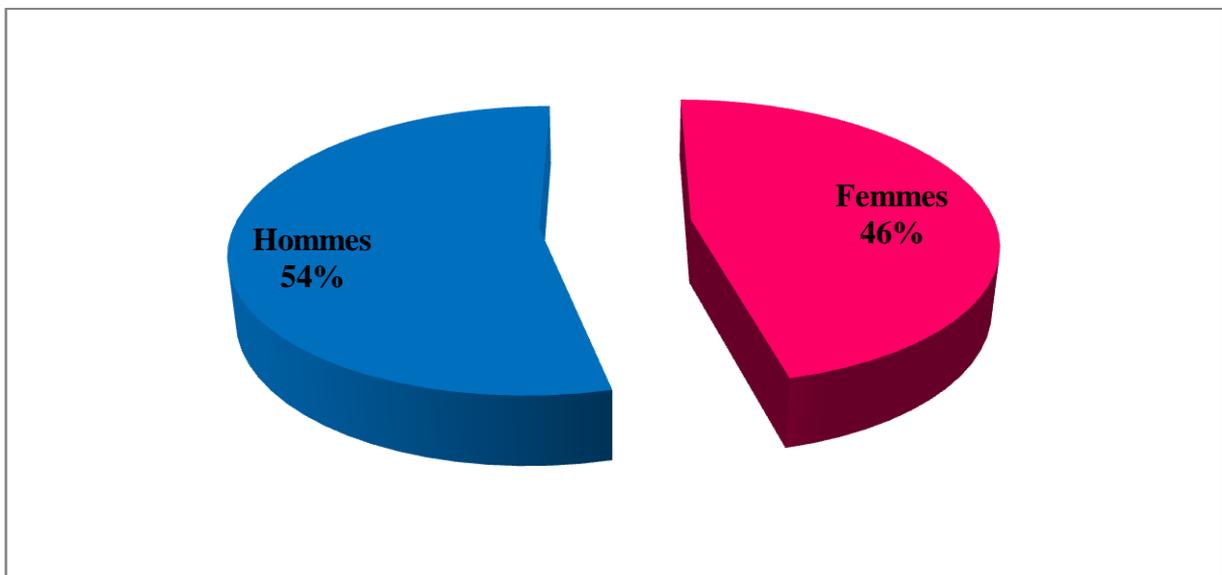


Figure 20: Répartition des demandes en tests PCR chez la population de plus de 50 ans selon le sexe (N=2267)

Prédominance de sexe masculin dans les deux populations:

- moins de 20 ans :avec un pourcentage de 62%, sexe ratio est 1,67.
- plus de 50 ans : avec un pourcentage de 54%, sexe ratio est 1,17.

II.1.1.3. Répartition des demandes de tests PCR selon l'âge/sexe

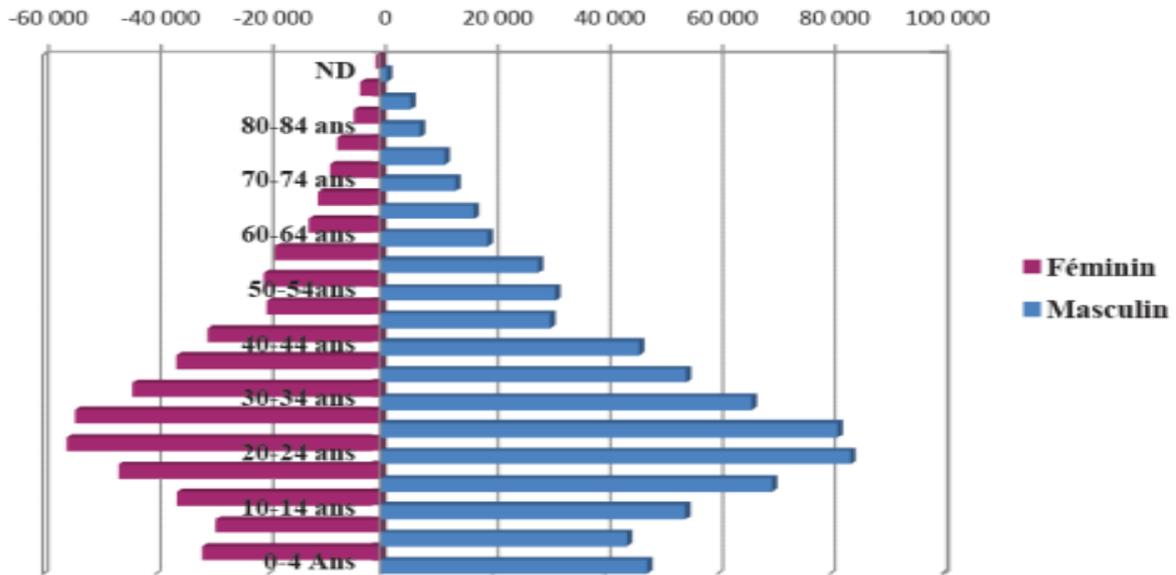


Figure 21 : Pyramide âge/sexe de la population de la WTO en 2018 (N=1 191 753)

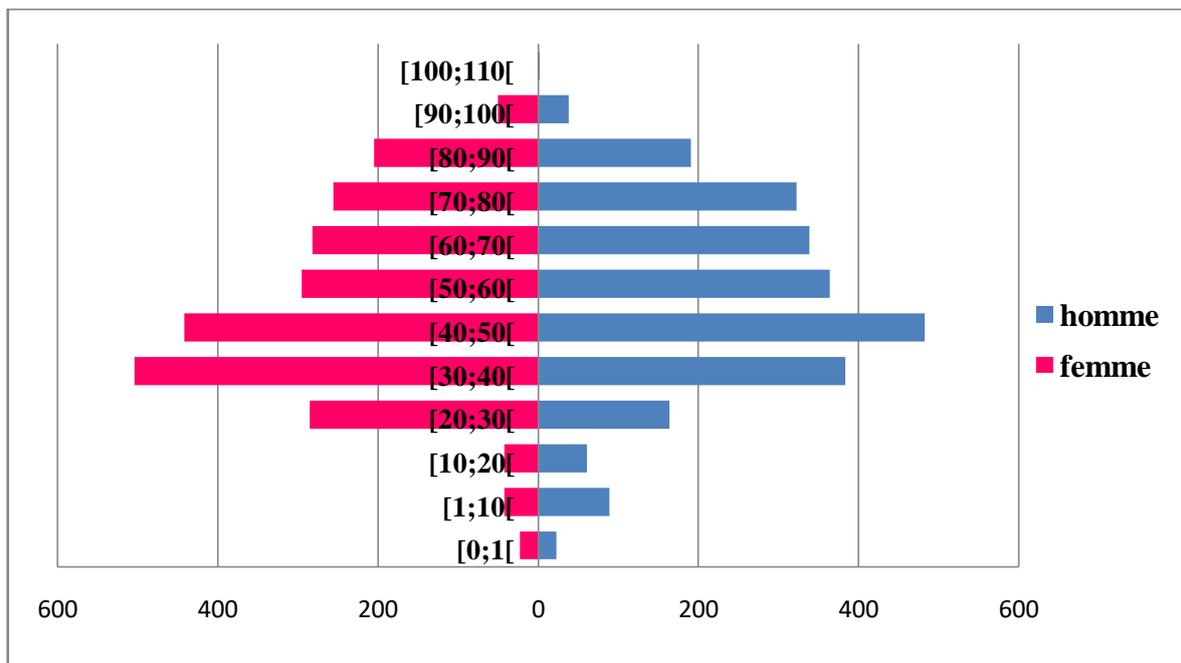


Figure 22: Répartition des demandes en tests PCR selon l'âge et le sexe (N=4889).

Rapporté à la répartition des âges nous observons une distribution inversée entre la population concernée par les tests PCR et la population générale ; la population moins de 20

ans est nombreuse alors que les demandes sont très faible contrairement à la population plus de 50 ans qui est moins nombreuse mais les demandes sont très élevés.

II.1.2.Répartition des demandes en tests PCR selon la provenance

Le laboratoire traite l’ensemble des prélèvements provenant de la WTO.

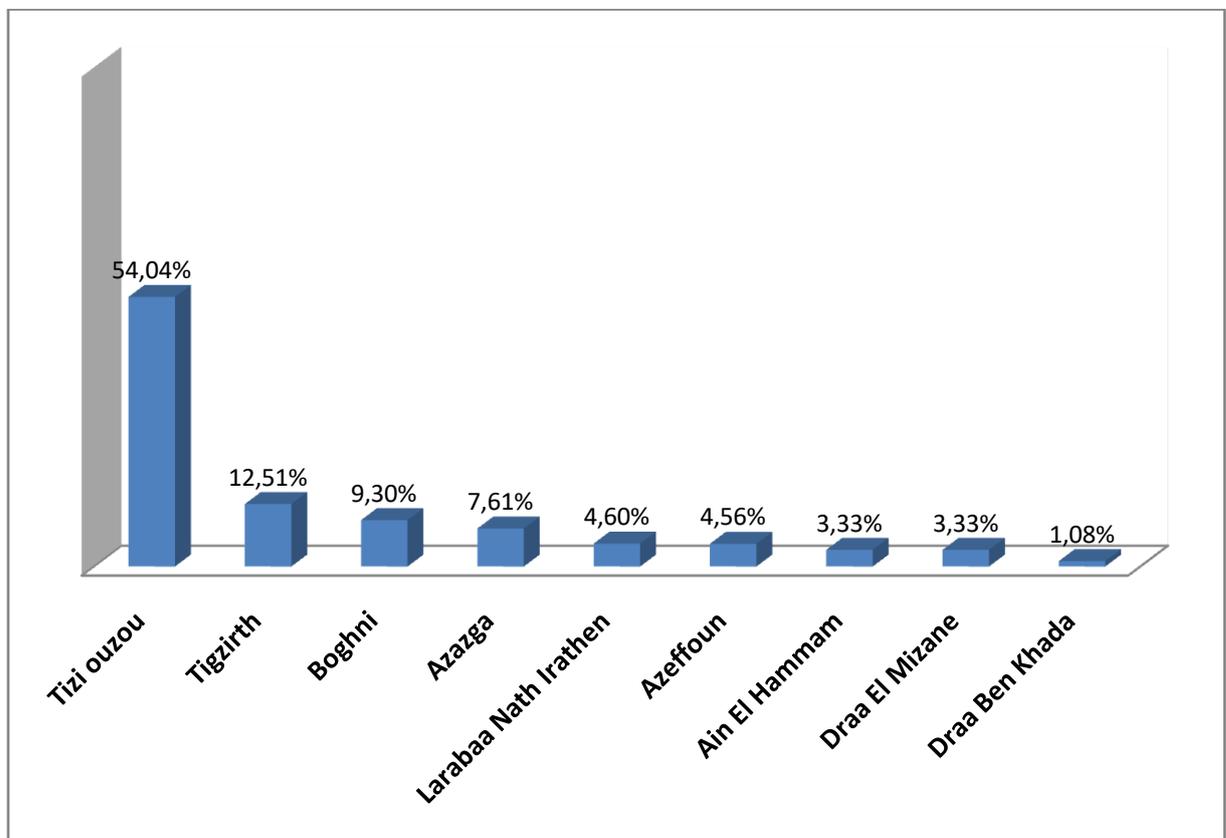


Figure 23 Répartition des demandes en tests PCR selon la région de provenance (N=4889).

Nous remarquons que globalement, la demande est superposable à la population des différentes régions ; les régions à population effectuent le plus de demandes en tests PCR.

Sauf quelques exceptions, c’est l’exemple de la daïra de DBK qui enregistre une demande faible (1,08 %) comparée à sa population (4ème en termes de densité).(164)

Ceci peut être expliqué par la proximité de cette dernière de la commune de Tizi-ousou où est le CHUTO.

Au contraire, la Daira de Tizirt (malgré sa densité faible)(165), a une demande supérieure à celle de grandes daira comme Azazga et Boghni.

Ceci peut être expliqué par la veillessement de la population de cette région (population plus de 50 ans effectue plus de demandes).

II.1.3. Répartition des demandes en tests PCR selon les services

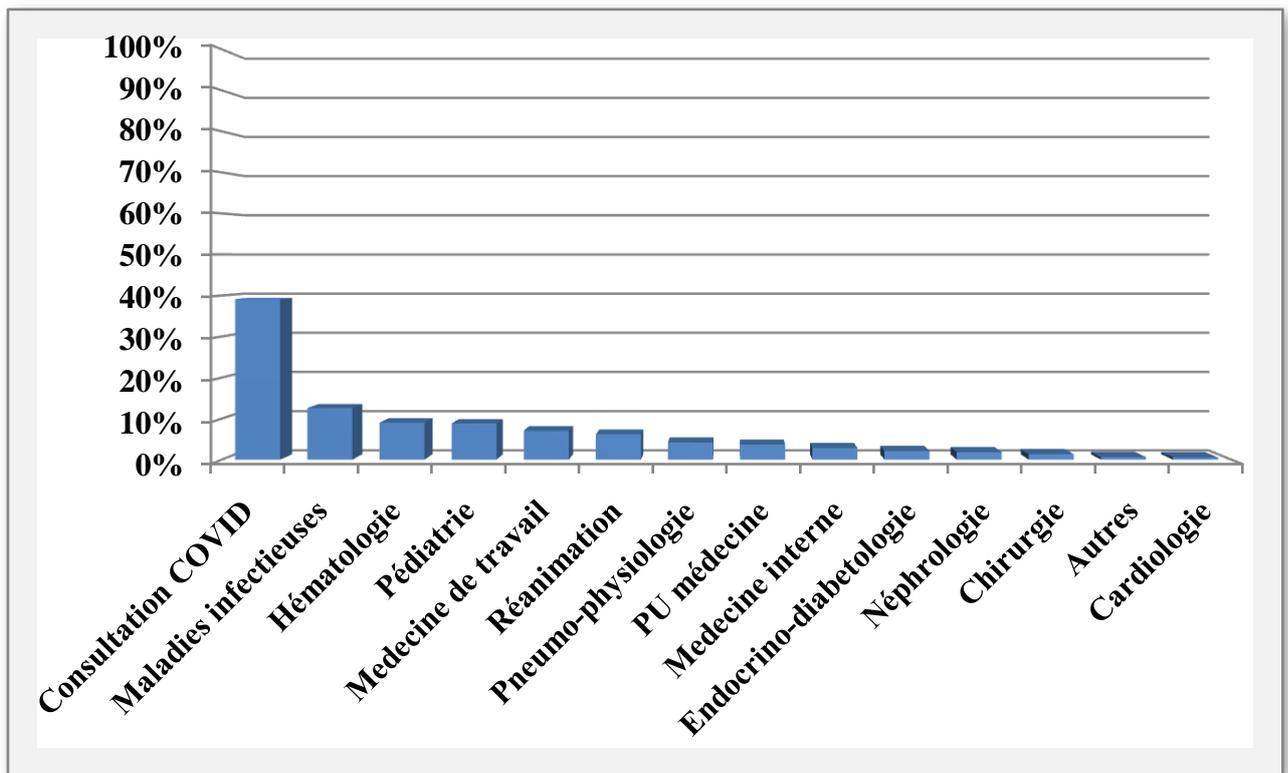


Figure24: Répartition des demandes en tests PCR selon le service (N=4889).

Autres:CCI, dermatologie, urologie, urgencepsychiatrie, rééducation, neurologie, hémodialyse, gastroentérologie.

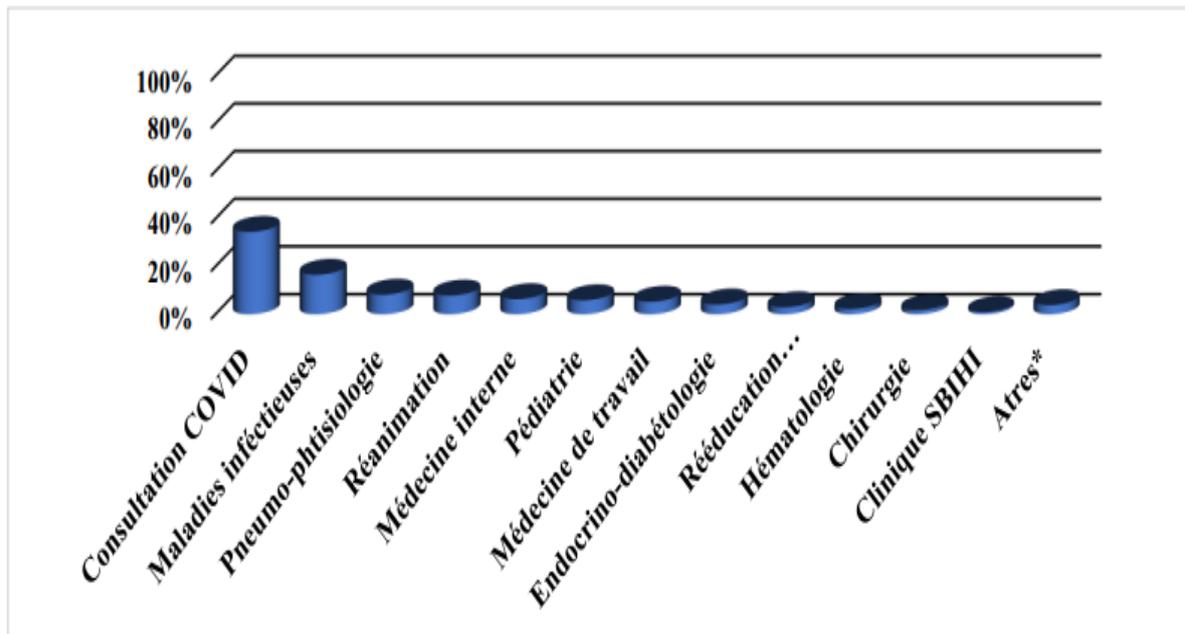


Figure 25: répartition des demandes en tests PCR selon le service de la période avril au décembre 2020.(166)

La demande provient principalement des services qui ont été dédiés à la prise en charge de l'épidémie à savoir la consultation COVID, maladies infectieuses ainsi que divers services de réanimation.

A noter qu'un nombre non négligeable (10,33%) de tests PCR a été effectué à la demande (dépistage systématique) avant certains actes médico-chirurgicaux (hématologie, chirurgie ...).

On comparant les pics épidémiques de la période avril au décembre 2020 et la période de notre étude : la répartition des services demandeurs a changé , ceci s'explique par la reprise des activités médico chirurgicales au niveau des services convertis auparavant à la prise en charge des patients COVID ou contraint a limiter leurs activités.

II.2. Etude des résultats des tests PCR

II.2.1. Evolution des demandes en tests PCR dans le temps

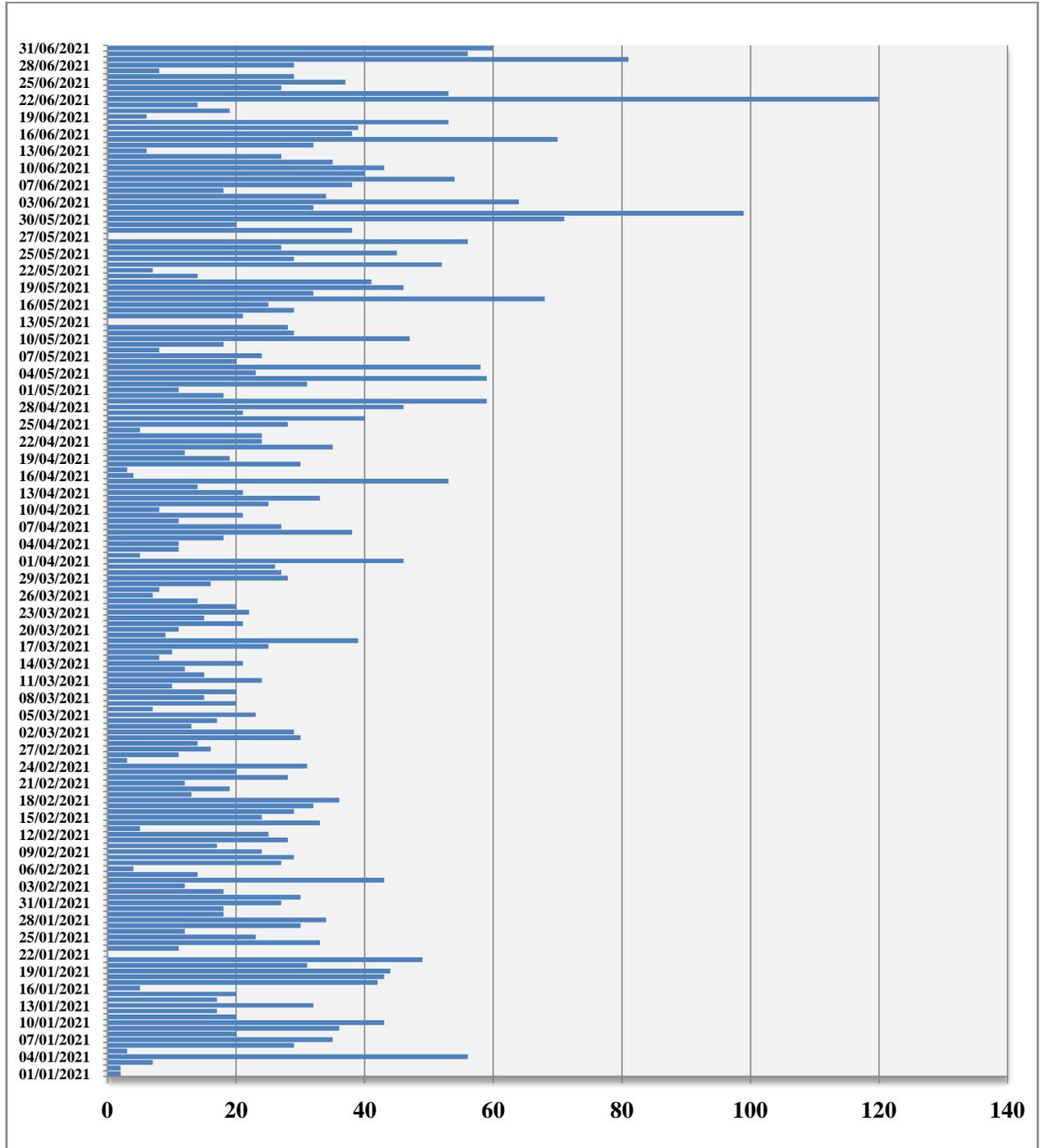


Figure 26: Évolution des demandes en tests PCR dans le temps (N=4889)

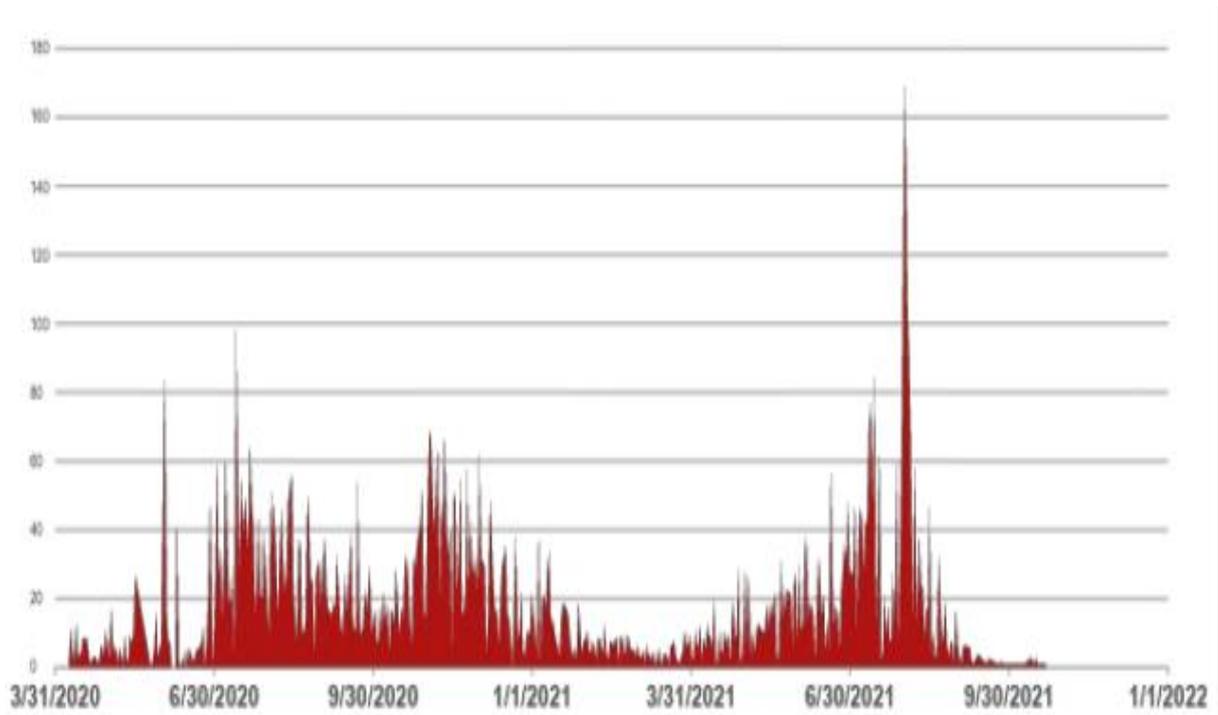


Figure 27: Evolution des demandes en tests PCR dans le temps.(166)

Comparée aux données de l'étude, notre période d'étude se situe en période d'accalmie relative avant le 3eme pic épidémique atteint en Juillet 2021.

La figure montre que l'activité est passée par une période d'activité faible comprise entre le début Janvier-fin Mars ($\bar{X}=22$ prélèvements/jour) puis une période de début d'augmentation de la demande à partir du mois de Mai ($\bar{X}=25$ prélèvement/jour).

II.2.2. Evolution du nombre des demandes et des taux de positivité

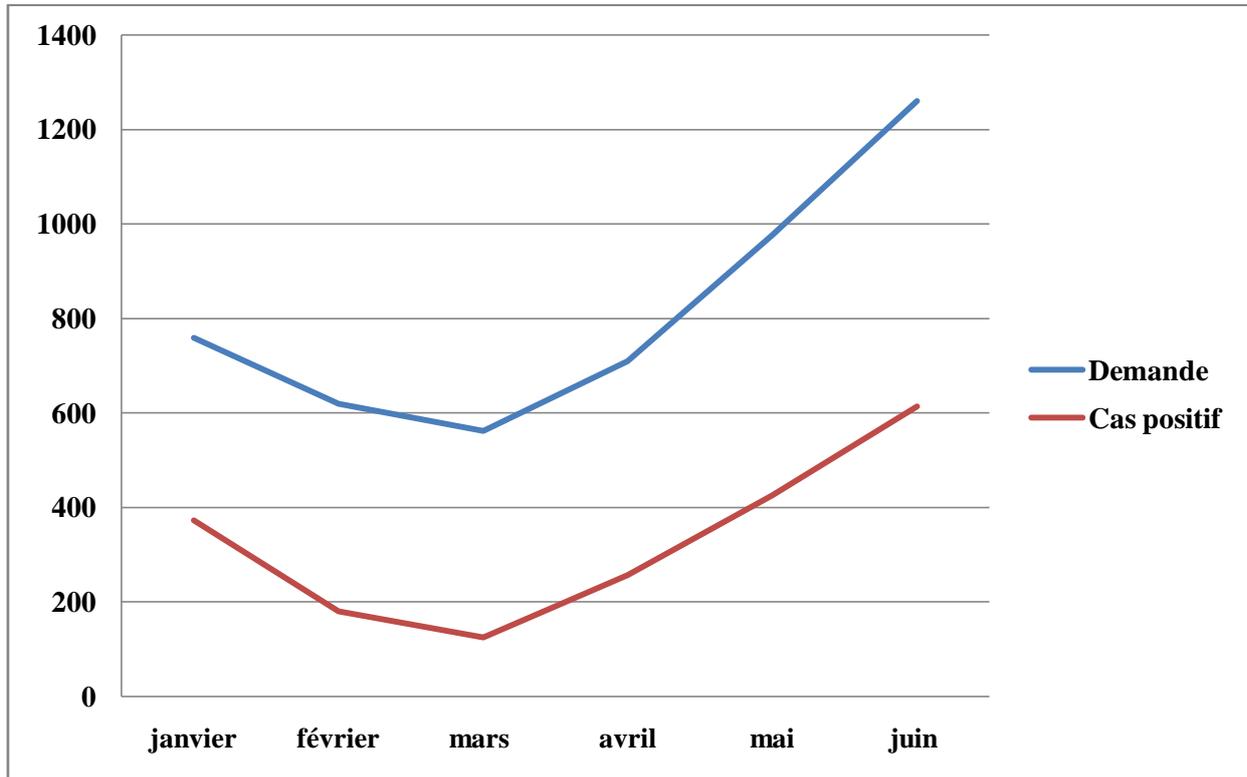


Figure 28: Évolution du nombre des demandes et des taux de positifs par mois (N=4889).

Nous notons que le nombre des cas positifs évolue de manière parallèle à la demande en tests PCR.

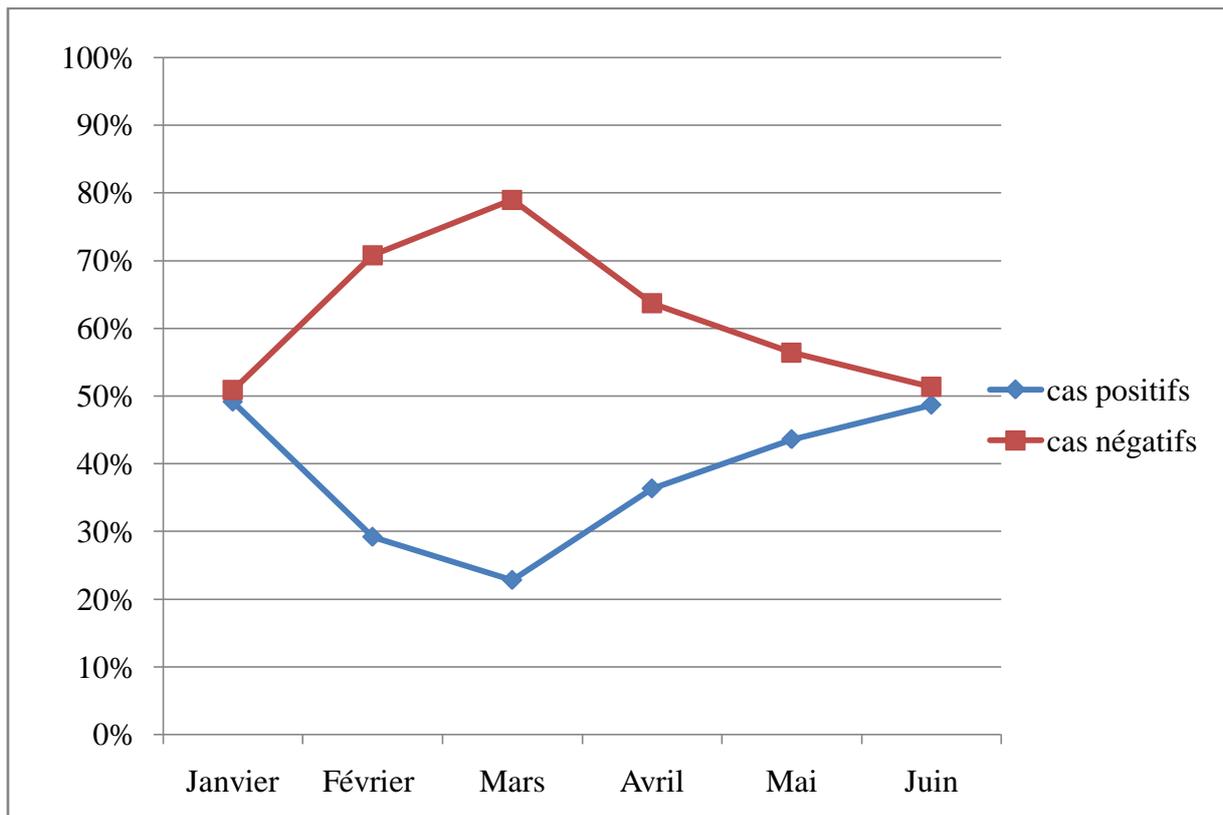


Figure 29: Évolution des taux de positivité et de négativité par mois (N=4889).

Nous remarquons que les taux de positivité et de négativité évoluent de manière inversée en fonction du temps et de la position par rapport au pic : diminution (Janvier-Mars) puis augmentation progressive du taux de positivité.

La tendance inverse est observée pour le taux de négativité.

II.2.2.1. Répartition des cas positifs selon les caractéristiques démographiques

II.2.2.1.1. Répartition des cas positifs selon le sexe

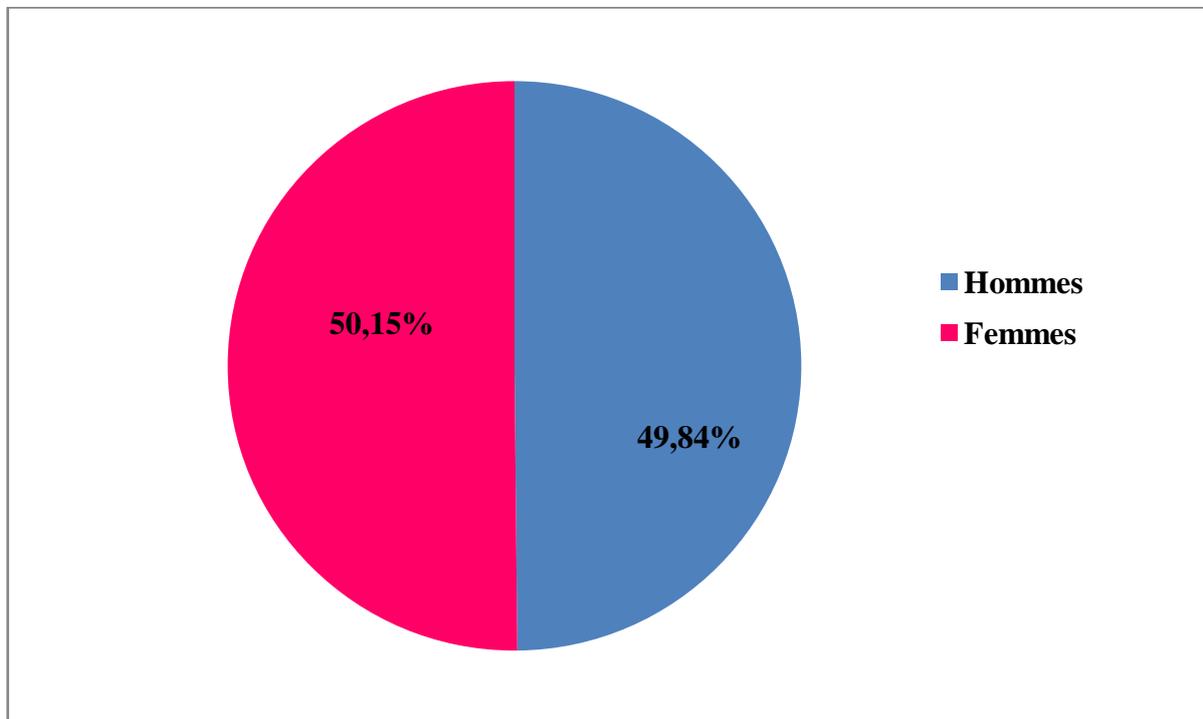


Figure 30 : Répartition des cas positifs selon le sexe (N=1978).

Le nombre total des cas positifs chez les deux sexes est 1978.

Les femmes représentent 50,15% des cas positifs contre 49,84% chez les hommes, avec un sexe-ratio égale à 1,01.

II.2.2.1.2. Répartition des cas positifs selon l'âge

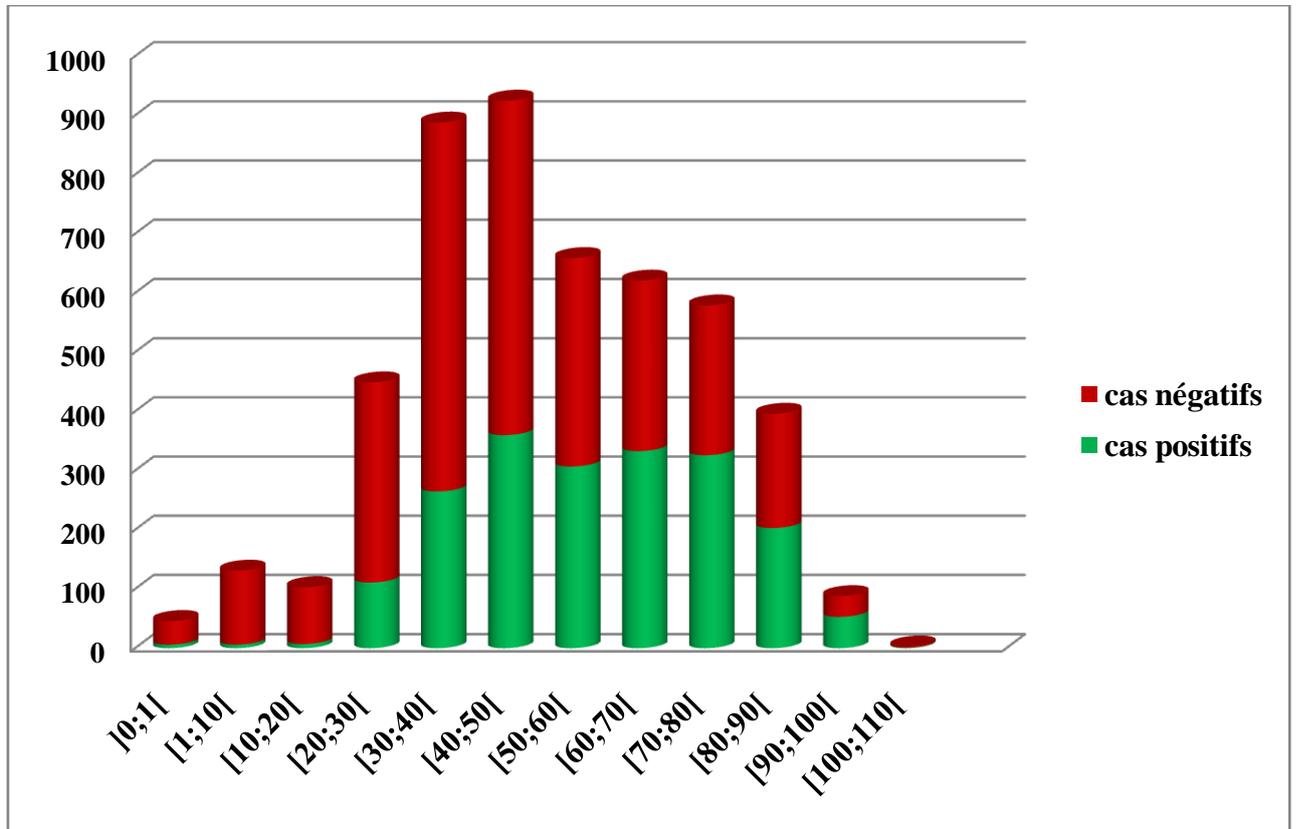


Figure 31 : Répartition des cas positifs selon l'âge (N=1978).

L'âge moyen retrouvé chez la population positive est de 58.9 ans, avec 25,02% des sujets âgés de plus de 50 ans vue que la population agée est plus vulnérable ; défaillance de système immunitaire, présence d'autre pathologie associée qui augmente le risque d'être gravement touchées par la COVID-19.(167)

II.2.2.1.3. Répartition des cas positifs et négatifs selon l'âge / sexe

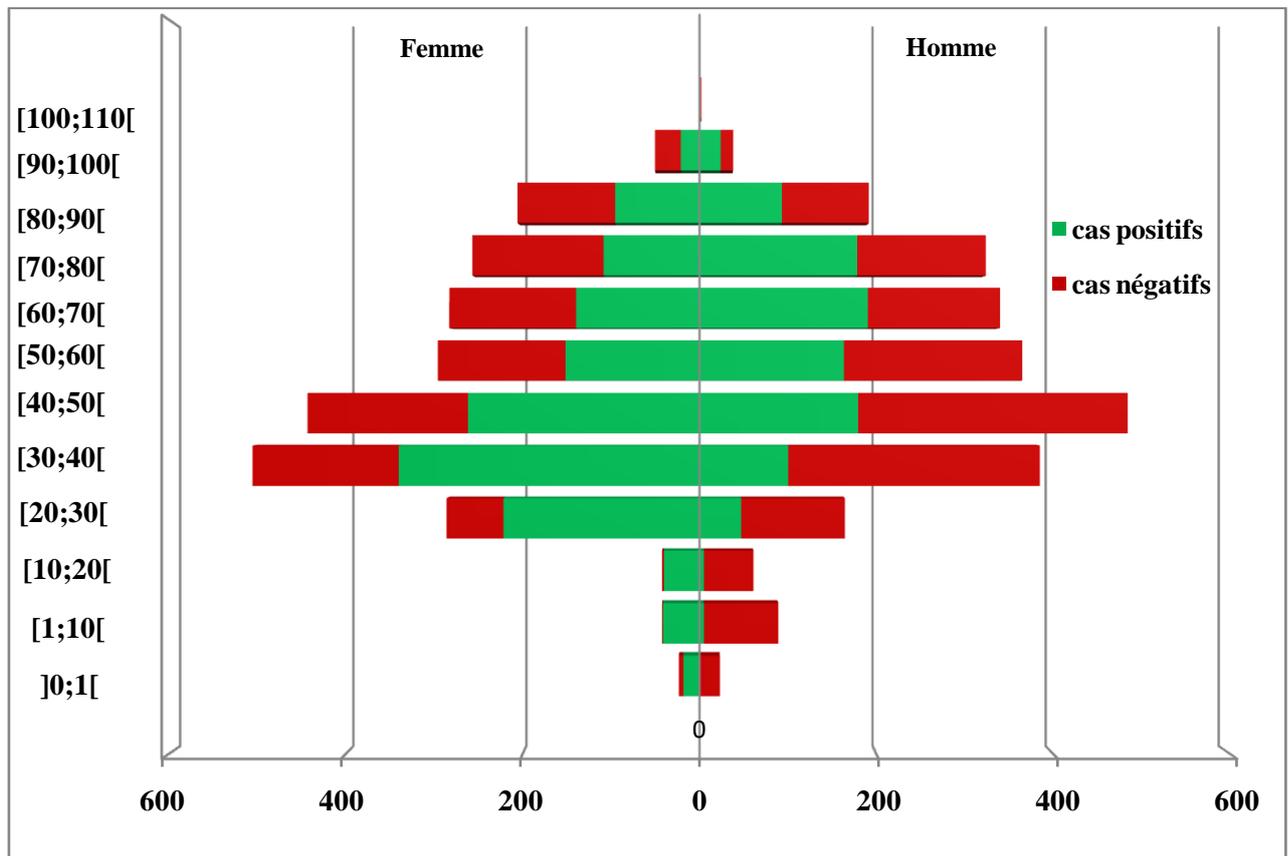


Figure 32 : Répartition des cas positifs et négatifs selon l'âge/ sexe (N=4889).

L'âge moyen de positivité est de 58.6 ans chez les hommes et de 56,42 ans chez les femmes. Un total de 24 études a été inclus dont 20 études provenaient de Chine, 02 des États-Unis, 01 d'Italie et 01 de France montrent que l'âge moyen de positive est de 52,4 ans chez les femmes et de 64.1 ans chez les hommes, ces résultats sont concordants avec notre étude (l'âge moyen des positifs est plus élevé chez les hommes que les femmes). (168)

Le taux de positivité est d'autant plus important que l'âge avance et ce chez les deux sexes.

II.2.2.2. Répartition des cas positifs selon les services

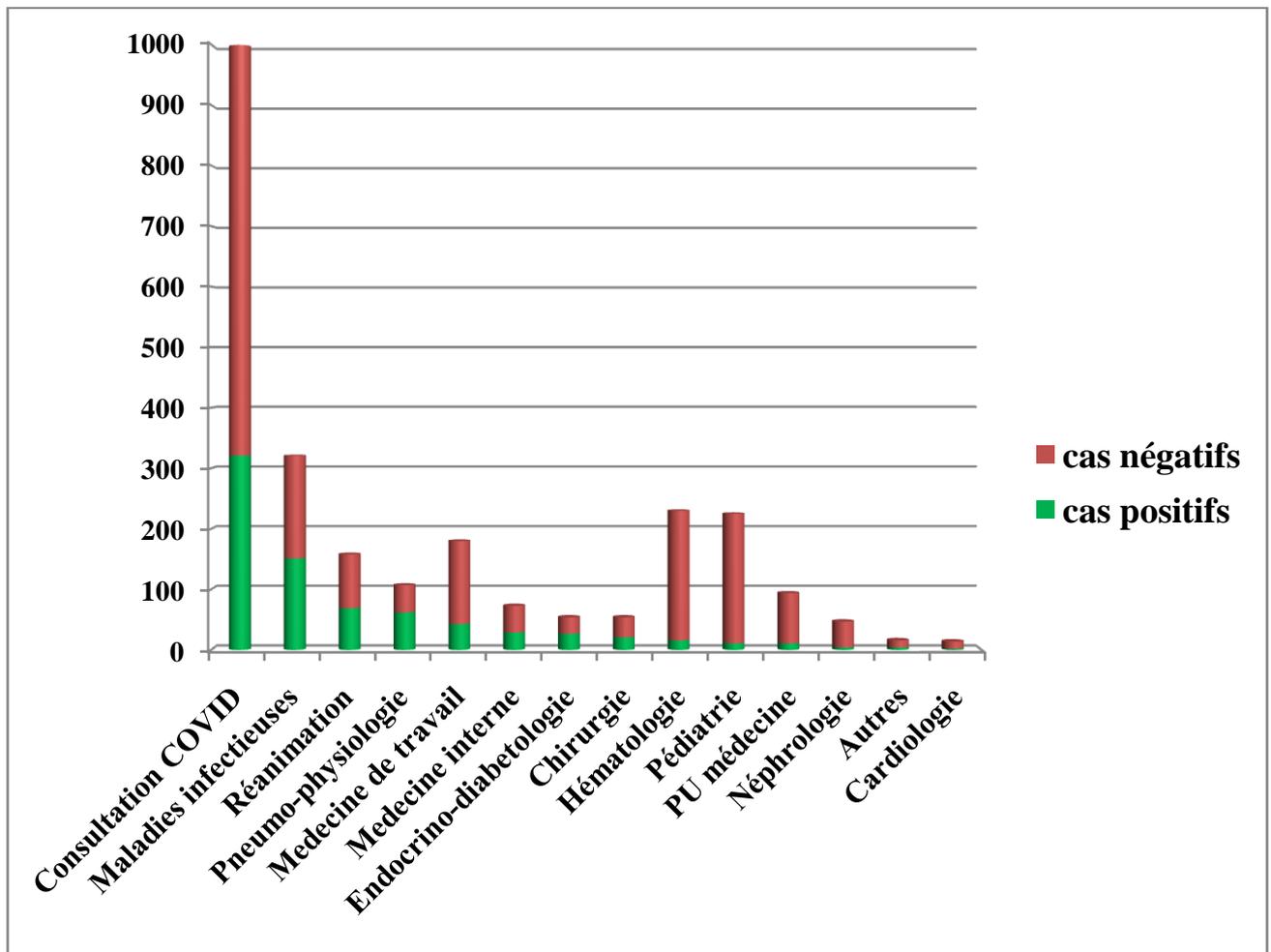


Figure 33: Répartition des cas positifs selon les services (N=1978).

La répartition des cas positifs selon les services suit globalement la demande, hormis le service de pédiatrie (4,3% des cas positifs) ainsi que les services de dépistage systématique où le nombre de positifs est très faible par rapport à la demande.

Des études chinoises ont confirmé ces résultats où le taux de positivité des personnes âgées de moins de 15 ans presetaient 2.1% des patients testés comme COVID-19 positifs. (169)

II.2.2.3. Répartition des cas positifs selon la provenance

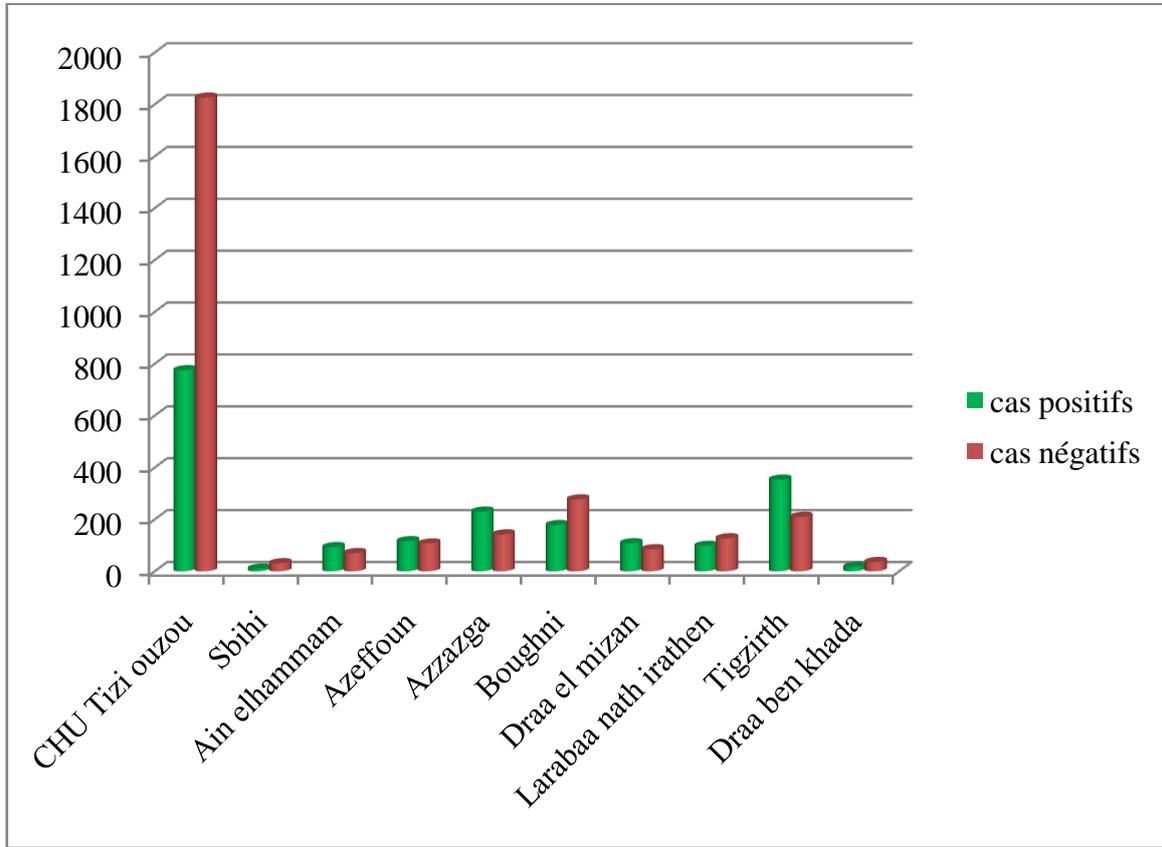


Figure 34 : Répartition des cas positifs selon la provenance (N =1978).

Elle suit globalement la demande, sauf pour la daïra de Tizirt où le nombre de positifs est plus important.

II.3 Infections respiratoires virales au cours de l'épidémie COVID

Le tableau suivant donne les virus respiratoires rencontrés lors de la période de notre étude (le réactif qRT-PCR utilisé pour la détection des virus respiratoires ne détecte que ces trois virus ; le VRS, virus de la grippe et COVID 19).

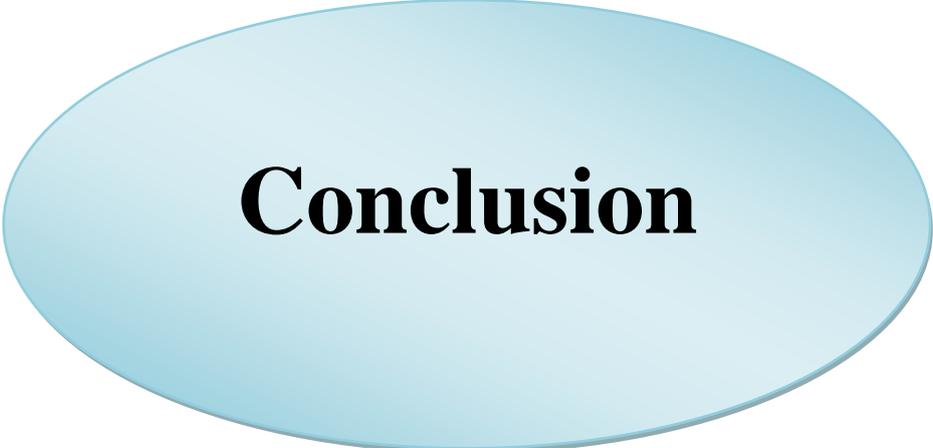
Tableau 5 : virus respiratoires rencontrés lors de la période janvier- juin 2021.

Sexe	Age	Service	Virus	Symptômes
Féminin	25	Médecine de travail	VRS	Fièvre, toux, céphalée
Féminin	14	Pédiatrie2	VRS	Fièvre, toux, dyspnée
Féminin	11	Pédiatrie2	VRS	Fièvre, toux, dyspnée
Féminin	1	Réanimation pédiatrique	VRS	Fièvre, toux, dyspnée
Masculin	34	Médecine de travail	Grippe	Fièvre, toux, céphalée

Les mains sales jouent un rôle potentiel dans la propagation des virus respiratoires ; sont souvent contaminées par les virus respiratoires directement ou après contact avec les surfaces contaminées.

Les précautions standard comprennent l'hygiène des mains par l'utilisation d'un gel hydroalcoolique, la protection des voies respiratoires (les patients qui toussent ou éternuent le font dans un mouchoir couvrant le nez et la bouche ou dans leur coude, fournir un masque médical aux patients les zones publiques).

La disparition quasi-totale des infections respiratoires causés par le VRS et Influenza par rapport à celles causés par COVID 19 au cours de la période de notre étude (période d'accalmie de COVID 19 et de saisonnalité des deux virus hivernaux), peut être théoriquement justifier par le suivit des mesures d'hygiènes tel que le lavage des mains, portage des masques, distance physique de sécurité (stratégie de lutter contre la propagation de COVID 19), nos résultats sont conformes avec une étude qui a été faite en France en 2020. (170),(171),(172).



Conclusion

Conclusion

En conclusion, l'avènement du SARS-CoV-2 a modifié l'écosystème et l'épidémiologie des virus respiratoires, que ce soit de manière directe par interférence virale ou de manière indirecte par l'intermédiaire des mesures de distanciation sociales qui ont grandement limité la propagation des virus respiratoires saisonniers. Ces mesures préventives ont permis de toute évidence une réduction massive de l'incidence de la grippe et d'autres virus respiratoires saisonniers au cours de cette pandémie de COVID-19. Ces virus provoquent généralement une morbidité et une mortalité considérables, qui auraient pu être exacerbées s'ils étaient amenés à co-circuler avec le SARS-CoV-2.

La réduction de l'incidence des virus respiratoires saisonniers a été un répit bienvenu, permettant aux systèmes de santé de réaffecter et de dédier les ressources disponibles à la prise en charge des patients atteints de la COVID-19 et ainsi diminuer l'immense fardeau imposé sur des systèmes de santé qui pour la plupart souffraient déjà d'un manque flagrant de ressources sanitaires.

La question qui se pose actuellement est : qu'en sera-t-il des virus respiratoires saisonniers une fois les mesures préventives assouplies voir levées ? Une réduction de l'immunité de la population vis à vis des virus respiratoires saisonniers est à craindre du fait de l'absence de réelles épidémies saisonnières depuis le début de la pandémie COVID-19.

Ce qui pourrait avoir comme conséquence lors de la prochaine saison hivernale ; une épidémie plus longue, touchant plus de personne et ayant une morbidité plus importante que par le passé, d'où l'importance de la vaccination notamment grippale chez les sujets à risques.

L'impact de la pandémie de la COVID-19 sur le domaine de la recherche scientifique se fera sentir pendant des années, cette pandémie a fait réaliser à l'opinion générale l'importance de la microbiologie, le potentiel destructeur des virus sans oublier les limites de nos connaissances dans le domaine de la virologie. Ce retard scientifique a été cristallisé dans notre impuissance face à ce virus.



Annexes

Annexes

Annexe 1 : Modalité technique de prélèvements et de transport d'échantillon au laboratoire de Microbiologie.

Type d'échantillon	Matériel de prélèvement	Transport aux laboratoires	Conservation jusqu'à analyse	Observation
Écouvillonnage nasopharyngé	Écouvillons floqués en Dacron ou polyester	4 °C Dans un milieu de transport viral	≤5 jours : 4 °C >5 jours : -70 °C	Les écouvillons nasopharyngés doivent être placés dans le même tube contenant le milieu de transport viral.
Lavage bronchoalvéolaire	Conteneur stérile	4 °C	≤48 heures : 4 °C >48 heures : -70 °C	- Ne pas utiliser de milieu de transport pour ce type de prélèvement. - A transmettre immédiatement au laboratoire
Produit d'aspiration endo trachéale, d'aspiration nasopharyngée ou de lavage nasal	Conteneur stérile	4 °C	≤48 heures : 4 °C >48 heures : -70 °C	Ne pas utiliser de milieu de transport pour ce type de prélèvement A transmettre immédiatement au laboratoire

Annexes

Annexe 2: Caractéristiques des vaccins candidats contre la COVID-19 et enjeux relatifs à leur utilisation. (173)

Type	Caractéristiques	Qualités	Défauts
Vivant atténué	Produit à partir d'une souche virale atténuée	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Approche largement éprouvée ▶ Le vaccin comporte plusieurs antigènes ▶ Induction d'une immunité humorale et cellulaire 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Procédés pour l'atténuation non validés ▶ Risque de retour à la forme sauvage ▶ Production nécessite des laboratoires sécurisés
Inactivé	Produit à partir d'une souche virale inactivée	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Approche largement éprouvée ▶ Le vaccin comporte plusieurs antigènes ▶ Induction d'une immunité humorale et cellulaire ▶ Stabilité du vaccin sur le terrain 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ L'intégrité des antigènes ciblés pourrait être altérée par le procédé d'inactivation ▶ Réponse immunitaire pourrait être faible et un adjuvant nécessaire ▶ Possible risque augmenté d'infection ou d'aggravation de la maladie par des anticorps non fonctionnels comme constaté dans certaines études chez l'animal ▶ Production nécessite des laboratoires sécurisés
Protéinique	Peptidique (spicule viral) ou sous-unitaire (région d'un spicule viral)	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Approche largement éprouvée ▶ Stabilité du vaccin sur le terrain 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Privilégie la réponse humorale ▶ Risque de produire des anticorps avec faible affinité ▶ Risque de maladie aggravée par des anticorps non fonctionnels ▶ Réponse immunitaire pourrait être faible et un adjuvant nécessaire
Particulaire	Nanoparticule ou particule pseudovirale	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Approche novatrice mais déjà réussie pour des vaccins autorisés (VHB, VPH, Zona) 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Réponse immunitaire pourrait être faible et un adjuvant nécessaire ▶ Stabilité du vaccin sur le terrain incertaine
Vecteur viral	Avec ou sans multiplication	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Approche novatrice mais déjà réussie pour des vaccins pour animaux ▶ Induction d'une immunité humorale et cellulaire 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Approche novatrice avec un seul exemple de vaccin autorisé chez l'humain (Ebola) ▶ Risque d'interférence causée par des anticorps dirigés contre le virus vecteur ▶ Effets secondaires importants

Annexes

Type	Caractéristiques	Qualités	Défauts
ARNm	Brin d'ARNm stabilisé qui doit s'intégrer au cytoplasme de cellules de l'hôte	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Développement rapide à partir d'une plateforme générique ▶ Possibilité de production rapide à grande échelle ▶ Induction d'une immunité humorale et cellulaire 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Approche novatrice, mais peu d'expérience avec des vaccins pour l'humain (un seul vaccin autorisé : Ebola) ▶ Effets secondaires importants ▶ Réponse immunitaire pourrait être faible ▶ Stabilité du vaccin sur le terrain incertaine ▶ Risque théorique de tolérance génétique
ADN	Brin d'ADN stabilisé qui doit s'intégrer au nucléoplasme de cellules de l'hôte	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Induction d'une immunité humorale et cellulaire ▶ Possibilité de production rapide à grande échelle ▶ Stabilité sur le terrain 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Approche novatrice, mais pas encore aboutie pour des vaccins pour l'humain (mais bien pour usage vétérinaire) ▶ Nécessite un vecteur ou une méthode de transport pour atteindre le noyau des cellules immunitaires ▶ Risque théorique de mutation génomique chez l'hôte (non constaté chez l'animal) ▶ Réponse immunitaire pourrait être faible ▶ Risque théorique d'induction d'une tolérance immunitaire
Vaccins 'off-target'	Vaccin vivant atténué dirigé contre autre maladie (BCG, rougeole, polio oral)	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Vaccins homologués ▶ Disponibles en grande quantité (sauf BCG) ▶ Calendrier comportant une seule dose ▶ Sécurité établie 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Immunité de faible amplitude et potentiellement de courte durée ▶ Délais pour l'apparition de l'immunité (BCG)

La suite de l'annexe 2

Annexes

<p>CanSino/Beijing Institute of Biotechnology</p>	<p>Vecteur viral sans multiplication basé sur un adénovirus humain de type Ad5</p>	<p>Ad5-nCoV</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Phase 3 : Pakistan, Russie ▶ Codes : NCT04526990 NCT04540419 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Induction d'anticorps protecteurs chez le macaque ▶ Induction d'une réponse humorale et cellulaire chez l'humain avec production d'anticorps neutralisants ▶ Réponse immunologique amoindrie chez les personnes âgées ▶ Effets secondaires locaux et systémiques fréquents ▶ Vaccin autorisé en Chine pour la vaccination de certaines catégories de personnes
<p>Gamaleya Research Institute</p>	<p>Vecteur viral sans multiplication basé sur un adénovirus humain de type Ad5 (une des 2 doses) ou Ad 26 (l'autre dose)</p>	<p>Gam-COVID-Vac Sputnik V</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Phase 3 : Russie, Biélorussie ▶ Codes : NCT04530396 NCT04564716 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Utilisation de 2 adénovirus distincts pour la première et seconde dose pour minimiser les interférences liées aux anticorps dirigés contre le vecteur ▶ Dans deux essais de Phase 1, induction d'anticorps neutralisants et d'une réponse cellulaire avec CD4 et CD8 ▶ Réponse immunologique plus élevée avec le vaccin congelé que lyophilisé ▶ Effets secondaires fréquents, incluant douleurs au site d'injection et fièvre chez la moitié des participants

La suite de l'annexe 2

Annexes

Johnson & Johnson – Janssens*	Vecteur viral sans multiplication basé sur un adénovirus humain de type Ad26 exprimant la glycoprotéine spiculaire du SRAS-CoV-2	Ad26.COV2.S	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Phase 3 : États-Unis, Ukraine, Afrique du Sud, Philippines, Pérou, Mexique, Colombie, Chili, Brésil, Argentine ▶ Code : NCT04505722 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Induction d'anticorps neutralisants protecteurs chez le macaque ▶ Dans une étude de Phase 1/2, induction d'anticorps neutralisants et d'une réponse cellulaire de type Th1 avec CD4 et CD8 après une seule dose ▶ Réactions locales et systémiques chez environ la moitié des vaccinés
Moderna*	ARN messenger codant la protéine spiculaire du SRAS-CoV-2 dans sa forme préfusionnelle et encapsulé dans une nanoparticule lipidique	mRNA-1273	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Phase 3 : États-Unis ▶ Code : NCT04470427 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Chez le macaque, induction d'anticorps neutralisants protecteurs au niveau du poumon et du pharynx et d'une réponse cellulaire de type Th1 avec des CD4, mais sans CD8 ▶ Dans étude de Phase 1, induction d'anticorps neutralisants ▶ Effets secondaires généraux et locaux chez la moitié des participants (certains pouvant nécessiter une hospitalisation) ▶ Conservation à -20 °C
Pfizer*	ARN messenger codant la protéine spiculaire du SRAS-CoV-2 et encapsulé dans une nanoparticule lipidique	BNT162b2	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Phase 3 : États-Unis, Argentine, Brésil, Turquie ▶ Code : NCT04368728 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Dans une étude de Phase 1, induction d'anticorps neutralisants, avec titres élevés après la seconde dose, ainsi que d'une réponse cellulaire avec CD4 et CD8 ▶ La version BNT162b2 du vaccin s'est révélée moins réactogène et plus immunogène que la version BNT162b1, qui ne codait qu'une partie de la protéine spiculaire ▶ Effets secondaires locaux et systémiques chez environ 50 % des vaccinés ▶ Conservation à -70 °C

La suite de l'annexe 2

Annexe 3 : fiche d'accompagnement au laboratoire d'un prélèvement à la recherche SARS-COV 2

Direction de la santé et de la population :
Hôpital de référence :
Service :
Nom du Médecin traitant :
Téléphone/ Fax :

Identification du patient :

-Nom: - Prénom : - Sexe : M / F /
-Date de naissance : / / / ou âge : / / en année
si < 1 an, / / en mois ou si < 1 mois, / en jours
Nationalité : Adresse :

Prélèvement

-Type des prélèvements :
1-Nasal / 2-Pharyngé / 3-Nasopharyngé / 4-Lavage broncho-alvéolaire / 5-Autres /
-Date du prélèvement / / / -Date d'envoi au laboratoire / / /

Contexte épidémiologique :

-Date du début des symptômes: / / /
-Voyage récent (<=14jours) : Oui / Non /
Si oui, pays : Période : du : Au :
: Période : du : Au :
-Contact avec un cas : suspect / Confirmé / -Date d'hospitalisation: / / /

Information clinique

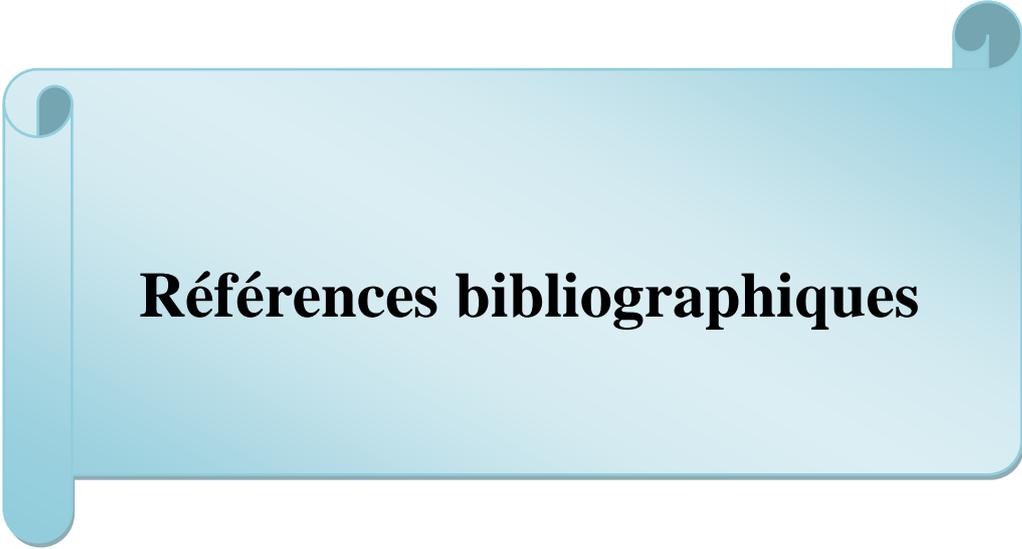
1-Symptômes à l'admission (cocher tous les symptômes rapportés)
Fièvre (≥38°C) / , Toux / , Dyspnée / , Céphalées / , Asthénie /
Douleurs musculaire / , Diarrhée / , Douleur abdominale /
Autres (préciser) :
2- Antécédents et commorbidités : Non / Oui / Inconnu /
Si oui, à préciser :

Prescription/vaccination

Prise d'un antiviral : oui / Non / si oui (préciser) : Date de début :
/ / /
Prise de vaccin antigrippal 2019-2020 : Oui / Non / Si oui, date / / /

Information de laboratoire (Réservée au laboratoire)

Date de réception: / / / N° d'identification.....
Etat de l'échantillon: Bon / Acceptable / Mauvais /



Références bibliographiques

Les références bibliographiques

1. Manchanda R. Prise en charge des infections des voies respiratoires basses de l'adulte immunocompétent. *Rev Mal Respir.* sept 2006;23(4):131-40.
2. Les cellulites cervico-faciales. Une grave urgence ORL | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cité 1 juin 2022]. Disponible sur: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0001407919320722?token=5EA844E49DE657A1D419420EA36EFBFCB04870D517C817B5F96E6B5693DFC913E1371D6DA3CEA579B5CDFC1E3FC2B517&originRegion=eu-west-1&originCreation=20220531105402>
3. Murdoch DR, Werno AM, Jennings LC. Microbiological Diagnosis of Respiratory Illness. *Kendigs Disord Respir Tract Child.* 2019;396-405.e3.
4. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Garau J, Huchon G, Ieven M, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections--full version. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* nov 2011;17 Suppl 6:E1-59.
5. Macfarlane J. Prospective study of the incidence, aetiology and outcome of adult lower respiratory tract illness in the community. *Thorax.* 1 févr 2001;56(2):109-14.
6. WHO_ARI_91.18_fre.pdf [Internet]. [cité 31 mai 2022]. Disponible sur: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/61088/WHO_ARI_91.18_fre.pdf;jsessionid=8B94FDC0098B4B0220148AF5964274AE?sequence=1
7. WHO_ARI_89.3_fre.pdf [Internet]. [cité 31 mai 2022]. Disponible sur: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/58425/WHO_ARI_89.3_fre.pdf?sequence=1&isAllowed=y
8. Jackson ML, Neuzil KM, Thompson WW, Shay DK, Yu O, Hanson CA, et al. The Burden of Community-Acquired Pneumonia in Seniors: Results of a Population-Based Study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 déc 2004;39(11):1642-50.
9. Stupka JE, Mortensen EM, Anzueto A, Restrepo MI. Community-acquired pneumonia in elderly patients. *Aging Health.* 2009;5(6):763-74.
10. Janssens JP, Krause KH. Pneumonia in the very old. *Lancet Infect Dis.* 1 févr 2004;4(2):112-24.
11. El-Solh AA, Sikka P, Ramadan F, Davies J. Etiology of Severe Pneumonia in the Very Elderly. *Am J Respir Crit Care Med.* mars 2001;163(3):645-51.
12. Kothe H, Bauer T, Marre R, Suttorp N, Welte T, Dalhoff K, et al. Outcome of community-acquired pneumonia: influence of age, residence status and antimicrobial treatment. *Eur Respir J.* 1 juill 2008;32(1):139-46.
13. Types of infectious outbreaks and their impact in elderly care facilities: a review of the literature | Age and Ageing | Oxford Academic [Internet]. [cité 31 mai 2022]. Disponible sur: <https://academic.oup.com/ageing/article/39/3/299/41378?login=false>
14. P0672013.pdf [Internet]. [cité 31 mai 2022]. Disponible sur: <http://ao.um5.ac.ma/xmlui/bitstream/handle/123456789/1510/P0672013.pdf?sequence=2&isAllowed=y>

Les références bibliographiques

15. Amin - 2003 - Relationship between inflammatory cells and struct.pdf [Internet]. [cité 31 mai 2022]. Disponible sur: <https://thorax.bmj.com/content/thoraxjnl/58/2/135.full.pdf>
16. La bronchiolite du nourrisson [Internet]. [cité 31 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.caducee.net/DossierSpecialises/pediatric/bronchiolite.asp>
17. Masson E. Bronchites chroniques et emphysèmes [Internet]. EM-Consulte. [cité 31 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/3123/bronchites-chroniques-et-emphysemes>
18. Vabret A, Miszczak F. Changement de tropisme des coronavirus. Rev Francoph Lab. juin 2010;2010(423):63-8.
19. Mamou MB. Diagnostic virologique des infections respiratoires virales aiguës. :56.
20. Ke Z, Dillard RS, Chirkova T, Leon F, Stobart CC, Hampton CM, et al. The Morphology and Assembly of Respiratory Syncytial Virus Revealed by Cryo-Electron Tomography. Viruses. 20 août 2018;10(8):446.
21. Hall CB. The shedding and spreading of respiratory syncytial virus. Pediatr Res. mars 1977;11(3 Pt 2):236-9.
22. Modes of transmission of respiratory syncytial virus - PubMed [Internet]. [cité 20 sept 2022]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7252646/>
23. Virus respiratoire syncytial et virus para-influenza humains : clinique [Internet]. [cité 20 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7148990/>
24. Dorin J. Etude épidémiologique des infections respiratoires virales des Hivers 2009 à 2012 en milieu hospitalier et apport des nouvelles technologies au diagnostic viral. :117.
25. Leung AKC, Kellner JD, Davies HD. Respiratory syncytial virus bronchiolitis. J Natl Med Assoc. déc 2005;97(12):1708-13.
26. Griffiths CD, Bilawchuk LM, McDonough JE, Jamieson KC, Elawar F, Cen Y, et al. IGF1R is an entry receptor for respiratory syncytial virus. Nature. 23 juill 2020;583(7817):615-20.
27. (34) Respiratory syncytial virus entry and how to block it | Michael Battles - Academia.edu [Internet]. [cité 22 sept 2022]. Disponible sur: https://www.academia.edu/52901915/Respiratory_syncytial_virus_entry_and_how_to_block_it
28. document.pdf [Internet]. [cité 21 sept 2022]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03106707/document>
29. Bakker SE, Duquerroy S, Galloux M, Loney C, Conner E, Eléouët JF, et al. The respiratory syncytial virus nucleoprotein–RNA complex forms a left-handed helical nucleocapsid. J Gen Virol. août 2013;94(Pt 8):1734-8.
30. Frontiers | Rice Stripe Mosaic Disease: Characteristics and Control Strategies [Internet]. [cité 22 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2021.715223/full>
31. Li HM, Ghildyal R, Hu M, Tran KC, Starrs LM, Mills J, et al. Respiratory Syncytial Virus Matrix Protein-Chromatin Association Is Key to Transcriptional Inhibition in Infected Cells. Cells. 18 oct 2021;10(10):2786.

Les références bibliographiques

32. Meshram CD, Baviskar PS, Ognibene CM, Oomens AGP. The Respiratory Syncytial Virus Phosphoprotein, Matrix Protein, and Fusion Protein Carboxy-Terminal Domain Drive Efficient Filamentous Virus-Like Particle Formation. *J Virol.* 14 nov 2016;90(23):10612-28.
33. Shaikh FY, Cox RG, Lifland AW, Hotard AL, Williams JV, Moore ML, et al. A Critical Phenylalanine Residue in the Respiratory Syncytial Virus Fusion Protein Cytoplasmic Tail Mediates Assembly of Internal Viral Proteins into Viral Filaments and Particles. *mBio.* 7 févr 2012;3(1):e00270-11.
34. Brankston G, Gitterman L, Hirji Z, Lemieux C, Gardam M. Transmission of influenza A in human beings. *Lancet Infect Dis.* avr 2007;7(4):257-65.
35. Transmission of Influenza: Implications for Control in Health Care Settings | Clinical Infectious Diseases | Oxford Academic [Internet]. [cité 21 sept 2022]. Disponible sur: <https://academic.oup.com/cid/article/37/8/1094/2013282>
36. Katz G, Benkarroum Y, Wei H, Rice WJ, Bucher D, Alimova A, et al. Morphology of Influenza B/Lee/40 Determined by Cryo-Electron Microscopy. *PLoS ONE.* 6 févr 2014;9(2):e88288.
37. Dadonaite B, Vijayakrishnan S, Fodor E, Bhella D, Hutchinson EC. Filamentous Influenza Viruses. *J Gen Virol.* août 2016;97(8):1755-64.
38. Kibenge FSB, Kibenge MJT. Orthomyxoviruses of Fish. *Aquac Virol.* 2016;299-326.
39. Dou D, Revol R, Östbye H, Wang H, Daniels R. Influenza A Virus Cell Entry, Replication, Virion Assembly and Movement. *Front Immunol* [Internet]. 2018 [cité 21 sept 2022];9. Disponible sur: <https://www.readcube.com/articles/10.3389%2Ffimmu.2018.01581>
40. Influenza Life Cycle Pathway map : Reference [Internet]. [cité 21 sept 2022]. Disponible sur: https://www.jst.go.jp/erato/kawaoka/flumap/reference_category/Reference_vRNPEXport.html
41. Gao Q, Lowen AC, Wang TT, Palese P. A Nine-Segment Influenza A Virus Carrying Subtype H1 and H3 Hemagglutinins. *J Virol.* août 2010;84(16):8062-71.
42. PARAINFLUENZA_VIRUS.pdf [Internet]. [cité 11 oct 2022]. Disponible sur: https://www.eurofins-biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/PARAINFLUENZA_VIRUS.pdf
43. Canada A de la santé publique du. Fiche Technique Santé-Sécurité : Agents Pathogènes – Rhinovirus [Internet]. 2011 [cité 21 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/biosecurite-biosurete-laboratoire/fiches-techniques-sante-securite-agents-pathogenes-evaluation-risques/rhinovirus.html>
44. Moscona A. Entry of parainfluenza virus into cells as a target for interrupting childhood respiratory disease. *J Clin Invest.* 1 juill 2005;115(7):1688-98.
45. Catalano-Pons C, Vallet C, Lebon P, Gendrel D. Infections à Bocavirus humain. *Med Mal Infect.* juin 2009;39(6):353-5.
46. Bronchiolite_et_autres_infections_respiratoires_virales_chez_le_nourrisson_et_le_jeune_enfant.pdf [Internet]. [cité 16 oct 2022]. Disponible sur: https://www.hpci.ch/sites/chuv/files/microorganisme/Soins_Aigus/Bronchiolite_et_autres_infections_respiratoires_virales_chez_le_nourrisson_et_le_jeune_enfant.pdf

Les références bibliographiques

47. Schildgen O, Qiu J, Söderlund-Venermo M. Genomic features of the human bocaviruses. *Future Virol.* 1 janv 2012;7(1):31-9.
48. Human metapneumovirus: review of an important respiratory pathogen - ScienceDirect [Internet]. [cité 20 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S120197121401488X>
49. An outbreak of human metapneumovirus infection in hospitalized psychiatric adult patients in Taiwan - PubMed [Internet]. [cité 20 sept 2022]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19308801/>
50. Esposito S, Mastrolia M. Metapneumovirus Infections and Respiratory Complications. *Semin Respir Crit Care Med.* 3 août 2016;37(04):512-21.
51. Metapneumovirus and acute wheezing in children [Internet]. [cité 20 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7119306/>
52. Freymuth F, Vabret A, Legrand L, Dina J, Gouarin S, Cuvillon-Nimal D, et al. Métapneumovirus humain. *Pathol Biol (Paris).* mars 2009;57(2):133-41.
53. Parc ML. Caractéristiques des infections respiratoires causées par le Métapneumovirus humain chez l'adulte: étude rétrospective menée sur des données recueillies au laboratoire de virologie du CHU de Toulouse de janvier 2013 à mars 2017. 2018;115.
54. Schildgen V, van den Hoogen B, Fouchier R, Tripp RA, Alvarez R, Manoha C, et al. Human Metapneumovirus: Lessons Learned over the First Decade †. *Clin Microbiol Rev.* oct 2011;24(4):734-54.
55. Breaking In: Human Metapneumovirus Fusion and Entry [Internet]. [cité 20 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3564117/>
56. Freymuth F, Vabret A, Legrand L, Dina J, Gouarin S, Cuvillon-Nimal D, et al. Métapneumovirus humain. *Pathol Biol (Paris).* mars 2009;57(2):133-41.
57. Bouscambert-Duchamp MD. Étude du réassortiment génétique des virus influenza d'origines et de sous-types différents. :241.
58. Tapparel C, Junier T, Gerlach D, Van Belle S, Turin L, Cordey S, et al. New Respiratory Enterovirus and Recombinant Rhinoviruses among Circulating Picornaviruses. *Emerg Infect Dis.* mai 2009;15(5):719-26.
59. ToMASSINI et al. - 1989 - cDNA cloning reveals that the major group rhinovir.pdf [Internet]. [cité 21 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.pnas.org/doi/pdf/10.1073/pnas.86.13.4907>
60. Hofer F, Gruenberger M, Kowalski H, Machat H, Huettinger M, Kuechler E, et al. Members of the low density lipoprotein receptor family mediate cell entry of a minor-group common cold virus. *Proc Natl Acad Sci.* mars 1994;91(5):1839-42.
61. Gwaltney JM, Moskalski PB, Hendley JO. Interruption of Experimental Rhinovirus Transmission. *J Infect Dis.* 1 déc 1980;142(6):811-5.
62. Almstead LL, Sarnow P. Inhibition of U snRNP assembly by a virus-encoded proteinase. *Genes Dev.* 1 mai 2007;21(9):1086-97.

Les références bibliographiques

63. Internal initiation of translation from the human rhinovirus-2 internal ribosome entry site requires the binding of Unr to two distinct sites on the 5' untranslated region | Microbiology Society [Internet]. [cité 21 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/jgv/10.1099/vir.0.82463-0>
64. Prado-Irwin SR, van de Schoot M, Geneva AJ. Detection and phylogenetic analysis of adenoviruses occurring in a single anole species. *PeerJ*. 29 août 2018;6:e5521.
65. Montone KT, Furth EE, Pietra GG, Gupta PK. Neonatal adenovirus infection: a case report with in situ hybridization confirmation of ascending intrauterine infection. *Diagn Cytopathol*. juin 1995;12(4):341-4.
66. Montone KT, Furth EE, Pietra GG, Gupta PK. Neonatal adenovirus infection: A case report with in situ hybridization confirmation of ascending intrauterine infection. *Diagn Cytopathol*. 1995;12(4):341-4.
67. Koneru B, Atchison R, Jaffe R, Cassavilla A, Thiel DHV, Starzl TE. Serological Studies of Adenoviral Hepatitis Following Pediatric Liver Transplantation. *Transplant Proc*. août 1990;22(4):1547-8.
68. Phylogenetic Analysis of Adenovirus Sequences | Springer Nature Experiments [Internet]. [cité 21 sept 2022]. Disponible sur: https://experiments.springernature.com/articles/10.1007/978-1-59745-277-9_22
69. 3izo - Model of the fiber tail and its interactions with the penton base of human adenovirus by cryo-electron microscopy - Summary - Protein Data Bank Japan [Internet]. [cité 21 sept 2022]. Disponible sur: <https://pdj.org/mine/summary/3izo>
70. (PDF) Recent lessons in gene expression, cell cycle control, and cell biology from adenovirus [Internet]. [cité 21 sept 2022]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/7468177_Recent_lessons_in_gene_expression_cell_cycle_control_and_cell_biology_from_adenovirus
71. Machitani M, Sakurai F, Wakabayashi K, Nakatani K, Tachibana M, Mizuguchi H. MicroRNA miR-27 Inhibits Adenovirus Infection by Suppressing the Expression of SNAP25 and TXN2. *J Virol*. 1 juin 2017;91(12):e00159-17.
72. Tang L, Wang L, Tan X, Xu W. Adenovirus serotype 7 associated with a severe lower respiratory tract disease outbreak in infants in Shaanxi Province, China. *Virol J*. 18 janv 2011;8:23.
73. RCSB PDB - 2PY5: Phi29 DNA polymerase complexed with single-stranded DNA [Internet]. [cité 21 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.rcsb.org/structure/2py5>
74. Hoeben RC, Uil TG. Adenovirus DNA replication. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 1 mars 2013;5(3):a013003.
75. Dependence of the Encapsidation Function of the Adenovirus L1 52/55-Kilodalton Protein on Its Ability To Bind the Packaging Sequence | Journal of Virology [Internet]. [cité 21 sept 2022]. Disponible sur: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/JVI.80.4.1965-1971.2006>
76. The biological diversity of coronaviruses: where will the new threat come from? | Journal of Education, Health and Sport [Internet]. [cité 12 oct 2022]. Disponible sur: <https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/40317>

Les références bibliographiques

77. Vabret A, Dina J, Brison E, Brouard J, Freymuth F. Coronavirus humains (HCoV). *Pathol Biol (Paris)*. mars 2009;57(2):149-60.
78. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Velesler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell*. 16 avr 2020;181(2):281-292.e6.
79. Song C, Li Z, Li C, Huang M, Liu J, Fang Q, et al. SARS-CoV-2: The Monster Causes COVID-19. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 2022 [cité 21 sept 2022];12. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcimb.2022.835750>
80. Kirtipal N, Bharadwaj S, Kang SG. From SARS to SARS-CoV-2, insights on structure, pathogenicity and immunity aspects of pandemic human coronaviruses. *Infect Genet Evol*. nov 2020;85:104502.
81. Sallard E, Halloy J, Casane D, Helden J van, Decroly É. Retrouver les origines du SARS-CoV-2 dans les phylogénies de coronavirus. *médecine/sciences*. 1 août 2020;36(8-9):783-96.
82. Zhang T, Wu Q, Zhang Z. Probable Pangolin Origin of SARS-CoV-2 Associated with the COVID-19 Outbreak. *Curr Biol*. 6 avr 2020;30(7):1346-1351.e2.
83. Communiqué de l'Académie nationale de médecine et de l'Académie vétérinaire de France : Mutation du virus Sars-CoV-2 chez les visons danois et mesures de précaution – Académie nationale de médecine | Une institution dans son temps [Internet]. [cité 21 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/communiquede-lacademie-mutation-du-virus-sars-cov-2-chez-les-visons-danois-et-mesures-de-precaution/>
84. Masson E. Aspects virologiques et diagnostic du coronavirus Sars-CoV-2 [Internet]. EM-Consulte. [cité 21 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1399375/aspects-virologiques-et-diagnostic-du-coronavirus->
85. Host-pathogen interaction in COVID-19: Pathogenesis, potential therapeutics and vaccination strategies - PMC [Internet]. [cité 21 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7434692/>
86. Jamai Amir I, Lebar Z, yahyaoui G, Mahmoud M. Covid-19 : virologie, épidémiologie et diagnostic biologique. *Option/Bio*. 2020;31(619):15-20.
87. Mechanochemistry – A Powerful and “Green” Tool for Synthesis - Issuu [Internet]. [cité 21 sept 2022]. Disponible sur: https://issuu.com/dartmouthjournalofscience/docs/20x_dujs_print_journal_vff/s/11122032
88. SRAS [Internet]. Institut Pasteur. 2015 [cité 21 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/sras>
89. Zhou F, Kong F, McPhie K, Ratnamohan M, Donovan L, Zeng F, et al. Identification of 20 common human enterovirus serotypes by use of a reverse transcription-PCR-based reverse line blot hybridization assay. *J Clin Microbiol*. sept 2009;47(9):2737-43.
90. (PDF) Isolation and Identification of Non-Polio Enteroviruses from Children in Different Egyptian Governorates [Internet]. [cité 21 sept 2022]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/228782406_Isolation_and_Identification_of_Non-Polio_Enteroviruses_from_Children_in_Different_Egyptian_Governorates
91. Chen CS, Yao YC, Lin SC, Lee YP, Wang YF, Wang JR, et al. Retrograde Axonal Transport: a Major Transmission Route of Enterovirus 71 in Mice. *J Virol*. sept 2007;81(17):8996-9003.

Les références bibliographiques

92. Henquell C, Mirand A, Richter J, Schuffenecker I, Böttiger B, Diedrich S, et al. Phylogenetic patterns of human coxsackievirus B5 arise from population dynamics between two genogroups and reveal evolutionary factors of molecular adaptation and transmission. *J Virol.* nov 2013;87(22):12249-59.
93. Bactériologie et virologie pratique [Internet]. calameo.com. [cité 21 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.calameo.com/books/000015856f397201ce0ef>
94. Epidémiologie moléculaire et évolution de l'entérovirus A71 et interactions génétiques avec les autres entérovirus de l'espèce A responsables de la maladie pied-main-bouche. - TEL - Thèses en ligne [Internet]. [cité 21 sept 2022]. Disponible sur: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01366694>
95. Interactions of Viral Protein 3CD and Poly(rC) Binding Protein with the 5' Untranslated Region of the Poliovirus Genome - Dimensions [Internet]. [cité 21 sept 2022]. Disponible sur: <https://app.dimensions.ai/details/publication/pub.1015281954>
96. Vaccines | Free Full-Text | Persistent Enterovirus Infection: Little Deletions, Long Infections | HTML [Internet]. [cité 21 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.mdpi.com/2076-393X/10/5/770/htm>
97. Présentation des infections à entérovirus - Infections [Internet]. Manuels MSD pour le grand public. [cité 21 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/infections/ent%C3%A9rovirus/pr%C3%A9sentation-des-infections-%C3%A0-ent%C3%A9rovirus>
98. Davison AJ, Eberle R, Ehlers B, Hayward GS, McGeoch DJ, Minson AC, et al. The Order Herpesvirales. *Arch Virol.* 2009;154(1):171-7.
99. Kukhanova MK, Korovina AN, Kochetkov SN. Human herpes simplex virus: Life cycle and development of inhibitors. *Biochem Mosc.* déc 2014;79(13):1635-52.
100. Impact de cytomégalovirus sur les femmes enceintes, outils de diagnostic et prise de conscience en Algérie.pdf [Internet]. [cité 22 sept 2022]. Disponible sur: <http://dspace.univ-bouira.dz:8080/jspui/bitstream/123456789/10010/1/Impact%20de%20cytom%C3%A9galovirus%20sur%20les%20femmes%20enceintes%2C%20outils%20de%20diagnostic%20et%20prise%20de%20conscience%20en%20Alg%C3%A9rie.pdf>
101. Kane M, Golovkina T. Common Threads in Persistent Viral Infections. *J Virol.* mai 2010;84(9):4116-23.
102. Kelly BJ, Fraefel C, Cunningham AL, Diefenbach RJ. Functional roles of the tegument proteins of herpes simplex virus type 1. *Virus Res.* 1 nov 2009;145(2):173-86.
103. Gilbert SC. Oral shedding of herpes simplex virus type 1 in immunocompetent persons. *J Oral Pathol Med.* 2006;35(9):548-53.
104. Herpès mémoire.pdf [Internet]. [cité 22 sept 2022]. Disponible sur: <http://dspace.univ-msila.dz:8080/xmlui/bitstream/handle/123456789/25008/Herp%C3%A8s%20m%C3%A9moire.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
105. Coffre C. Les huiles essentielles dans la prise en charge de l'herpès labial. :124.
106. Herpès mémoire.pdf [Internet]. [cité 22 sept 2022]. Disponible sur: <http://dspace.univ-msila.dz:8080/xmlui/bitstream/handle/123456789/25008/Herp%C3%A8s%20m%C3%A9moire.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

Les références bibliographiques

107. Huraux Jean-Marie. *Virologie* / J.M. Huraux, J.C. Nicolas, H. Agut. Paris: Flammarion médecine-sciences; 1985. ix+381. (Collection De la biologie à la clinique).
108. *Traité de virologie médicale de Jean-Marie Huraux - Livre - Decitre* [Internet]. [cité 22 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.decitre.fr/livres/traite-de-virologie-medicale-9782843712036.html>
109. CHU - Centre Hospitalier Universitaire Saint-Étienne - Professionnels - Recherche clinique [Internet]. [cité 22 sept 2022]. Disponible sur: https://www.chu-st-etienne.fr/Professionnels/Recherche/Professionnel/Pro_Rediger_Protocole.asp
110. Khanna R. Gandhi, M. K. & Khanna, R. Human cytomegalovirus: clinical aspects, immune regulation, and emerging treatments. *Lancet Infect. Dis.* 4, 725-738. *Lancet Infect Dis.* 1 janv 2005;4:725-38.
111. Complications, Diagnosis, Management, and Prevention of CMV Infections: Current and Future | Hematology, ASH Education Program | American Society of Hematology [Internet]. [cité 22 sept 2022]. Disponible sur: <https://ashpublications.org/hematology/article/2011/1/305/96438/Complications-Diagnosis-Management-and-Prevention>
112. Paulus C, Nevels M. The Human Cytomegalovirus Major Immediate-Early Proteins as Antagonists of Intrinsic and Innate Antiviral Host Responses. *Viruses.* déc 2009;1(3):760-79.
113. Sanchez V, Clark CL, Yen JY, Dwarakanath R, Spector DH. Viable Human Cytomegalovirus Recombinant Virus with an Internal Deletion of the IE2 86 Gene Affects Late Stages of Viral Replication. *J Virol.* mars 2002;76(6):2973-89.
114. Kennedy M. Methodology in diagnostic virology. *Veterinary Clin North Am Exot Anim Pract.* janv 2005;8(1):7-26.
115. Révir : référentiel en virologie médicale (2^e Ed) [Internet]. Librairie Lavoisier. [cité 22 sept 2022]. Disponible sur: https://www.lavoisier.fr/livre/medecine/revir-referentiel-en-virologie-medicale-2-ed/descriptif_2271632
116. McIntosh K, Halonen P, Ruuskanen O. Report of a workshop on respiratory viral infections: epidemiology, diagnosis, treatment, and prevention. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* janv 1993;16(1):151-64.
117. Covalciuc KA, Webb KH, Carlson CA. Comparison of Four Clinical Specimen Types for Detection of Influenza A and B Viruses by Optical Immunoassay (FLU OIA Test) and Cell Culture Methods. *J Clin Microbiol.* déc 1999;37(12):3971-4.
118. Sung RYT, Chan PKS, Choi KC, Yeung ACM, Li AM, Tang JW, et al. Comparative Study of Nasopharyngeal Aspirate and Nasal Swab Specimens for Diagnosis of Acute Viral Respiratory Infection. *J Clin Microbiol.* sept 2008;46(9):3073-6.
119. Heikkinen T, Marttila J, Salmi AA, Ruuskanen O. Nasal Swab versus Nasopharyngeal Aspirate for Isolation of Respiratory Viruses. *J Clin Microbiol.* nov 2002;40(11):4337-9.
120. Heikkinen T, Salmi AA, Ruuskanen O. Comparative study of nasopharyngeal aspirate and nasal swab specimens for detection of influenza. *BMJ.* 20 janv 2001;322(7279):138.
121. *Item_151_Infections_Respiratoires2017-05.pdf* [Internet]. [cité 22 sept 2022]. Disponible sur: http://cep.splf.fr/wp-content/uploads/2017/04/Item_151_Infections_Respiratoires2017-05.pdf

Les références bibliographiques

122. Wimberley N, Faling LJ, Bartlett JG. A fiberoptic bronchoscopy technique to obtain uncontaminated lower airway secretions for bacterial culture. *Am Rev Respir Dis.* mars 1979;119(3):337-43.
123. Kalanuria AA, Zai W, Mirski M. Ventilator-associated pneumonia in the ICU. *Crit Care.* 18 mars 2014;18(2):208.
124. Grossman RF, Fein A. Evidence-based assessment of diagnostic tests for ventilator-associated pneumonia. Executive summary. *Chest.* avr 2000;117(4 Suppl 2):177S-181S.
125. Musher DM, Thorner AR. Community-acquired pneumonia. *N Engl J Med.* 23 oct 2014;371(17):1619-28.
126. Diagnostic moléculaire des maladies infectieuses pour la pratique ambulatoire [Internet]. [cité 22 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2014/revue-medicale-suisse-445/diagnostic-moleculaire-des-maladies-infectieuses-pour-lapratique-ambulatoire>
127. Lamoril J, Bogard M, Ameziane N, Deybach JC, Bouizegarène P. Biologie moléculaire et microbiologie clinique en 2007. *Immuno-Anal Biol Spéc.* févr 2007;22(1):5-18.
128. Domiati-Saad R, Scheuermann RH. Nucleic acid testing for viral burden and viral genotyping. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem.* janv 2006;363(1-2):197-205.
129. Mothershed EA, Whitney AM. Nucleic acid-based methods for the detection of bacterial pathogens: present and future considerations for the clinical laboratory. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem.* janv 2006;363(1-2):206-20.
130. Monis PT, Giglio S. Nucleic acid amplification-based techniques for pathogen detection and identification. *Infect Genet Evol.* janv 2006;6(1):2-12.
131. Superiority of Reverse-Transcription Polymerase Chain Reaction to Conventional Viral Culture in the Diagnosis of Acute Respiratory Tract Infections in Children | The Journal of Infectious Diseases | Oxford Academic [Internet]. [cité 22 sept 2022]. Disponible sur: <https://academic.oup.com/jid/article/189/4/706/839701>
132. Nokso-Koivisto J, Kinnari TJ, Lindahl P, Hovi T, Pitkäranta A. Human picornavirus and coronavirus RNA in nasopharynx of children without concurrent respiratory symptoms. *J Med Virol.* mars 2002;66(3):417-20.
133. Française C de la recherche translationnelle de la S de réanimation de langue. Nouvelles techniques de biologie moléculaire. *Med Intensive Reanim.* 1 nov 2019;28(6):464-72.
134. Ameziane N, Bogard M, Lamoril J. Principes de biologie moléculaire en biologie clinique. Elsevier Masson; 2005. 724 p.
135. M4222020.pdf [Internet]. [cité 22 sept 2022]. Disponible sur: <http://ao.um5.ac.ma/jspui/bitstream/123456789/18388/1/M4222020.pdf>
136. Traité de virologie médicale - Jean-Marie Huraux, Jean-Claude Nicolas, Henri Agut, Hélène Peigue-Lafeuille [Internet]. [cité 22 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.decitre.fr/livres/traite-de-virologie-medicale-9782843712036.html>
137. Aldous WK, Gerber K, Taggart EW, Thomas J, Tidwell D, Daly JA. A comparison of Binax NOW to viral culture and direct fluorescent assay testing for respiratory syncytial virus. *Diagn Microbiol Infect Dis.* août 2004;49(4):265-8.

Les références bibliographiques

138. Chan KH, Maldeis N, Pope W, Yup A, Ozinskas A, Gill J, et al. Evaluation of the Directigen FluA+B Test for Rapid Diagnosis of Influenza Virus Type A and B Infections. *J Clin Microbiol.* mai 2002;40(5):1675-80.
139. Drinka PJ, Gravenstein S, Krause P, Langer EH, Barthels L, Dissing M, et al. Non-influenza respiratory viruses may overlap and obscure influenza activity. *J Am Geriatr Soc.* sept 1999;47(9):1087-93.
140. Slinger R, Milk R, Gaboury I, Diaz-Mitoma F. Evaluation of the QuickLab RSV test, a new rapid lateral-flow immunoassay for detection of respiratory syncytial virus antigen. *J Clin Microbiol.* août 2004;42(8):3731-3.
141. Harnden A, Brueggemann A, Shepperd S, White J, Hayward AC, Zambon M, et al. Near patient testing for influenza in children in primary care: comparison with laboratory test. *BMJ.* 1 mars 2003;326(7387):480.
142. Noyola DE, Clark B, O'Donnell FT, Atmar RL, Greer J, Demmler GJ. Comparison of a New Neuraminidase Detection Assay with an Enzyme Immunoassay, Immunofluorescence, and Culture for Rapid Detection of Influenza A and B Viruses in Nasal Wash Specimens. *J Clin Microbiol.* mars 2000;38(3):1161-5.
143. M4222020.pdf [Internet]. [cité 12 oct 2022]. Disponible sur: <http://ao.um5.ac.ma/jspui/bitstream/123456789/18388/1/M4222020.pdf>
144. diagbiol.pdf [Internet]. [cité 22 sept 2022]. Disponible sur: <http://medecinetropicale.free.fr/cours/diagbiol.pdf>
145. Pascarella G, Strumia A, Piliago C, Bruno F, Del Buono R, Costa F, et al. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *J Intern Med.* août 2020;288(2):192-206.
146. Gillim-Ross L, Subbarao K. Emerging Respiratory Viruses: Challenges and Vaccine Strategies. *Clin Microbiol Rev.* oct 2006;19(4):614-36.
147. Faraj PA, Berbich PA, Lazrak PB, Chkili PT, Alaoui PMT, Belmahi PA, et al. 1. DOYENS HONORAIRES : :162.
148. Hu J, Peng P, Li J, Zhang Q, Li R, Wang X, et al. Single Dose of Bivalent H5 and H7 Influenza Virus-Like Particle Protects Chickens Against Highly Pathogenic H5N1 and H7N9 Avian Influenza Viruses. *Front Vet Sci.* 11 nov 2021;8:774630.
149. Nanoparticle-Based Vaccines Against Respiratory Viruses - PubMed [Internet]. [cité 22 sept 2022]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30733717/>
150. Callaway E. The race for coronavirus vaccines: a graphical guide. *Nature.* avr 2020;580(7805):576-7.
151. Dai L, Gao GF. Viral targets for vaccines against COVID-19. *Nat Rev Immunol.* févr 2021;21(2):73-82.
152. La vaccination contre la COVID-19 ? [Internet]. VIDAL. [cité 22 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/voies-respiratoires/coronavirus-covid-19/vaccins.html>
153. Wright M, Mullett CJ, Piedimonte G. Pharmacological management of acute bronchiolitis. *Ther Clin Risk Manag.* oct 2008;4(5):895-903.

Les références bibliographiques

154. bronchiolites_aigues_sfar2001.pdf [Internet]. [cité 22 sept 2022]. Disponible sur: https://www.urgences-serveur.fr/IMG/pdf/bronchiolites_aigues_sfar2001.pdf
155. 2017LIL2M232.pdf [Internet]. [cité 22 sept 2022]. Disponible sur: https://pepite-depot.univ-lille.fr/LIBRE/Th_Medecine/2017/2017LIL2M232.pdf
156. Treatment of respiratory virus infections - PMC [Internet]. [cité 22 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7114251/>
157. Girard MP, Tam JS, Assossou OM, Kieny MP. The 2009 A (H1N1) influenza virus pandemic: A review. *Vaccine*. 12 juill 2010;28(31):4895-902.
158. Turner TL, Kopp BT, Paul G, Landgrave LC, Hayes D, Thompson R. Respiratory syncytial virus: current and emerging treatment options. *Clin Outcomes Res CEOR*. 25 avr 2014;6:217-25.
159. Wyde PR, Moylett EH, Chetty SN, Jewell A, Bowlin TL, Piedra PA. Comparison of the inhibition of human metapneumovirus and respiratory syncytial virus by NMSO3 in tissue culture assays. *Antiviral Res*. juill 2004;63(1):51-9.
160. Brouard J, Vabret A, Bach N, Toutain F, Duhamel JF, Freymuth F. Prise en charge des pathologies respiratoires à adénovirus chez l'enfant immunocompétent. *Antibiot Paris Fr* 1999. mai 2004;6(2):97-102.
161. Brunotte L, Zheng S, Mecate-Zambrano A, Tang J, Ludwig S, Rescher U, et al. Combination Therapy with Fluoxetine and the Nucleoside Analog GS-441524 Exerts Synergistic Antiviral Effects against Different SARS-CoV-2 Variants In Vitro. *Pharmaceutics*. 3 sept 2021;13(9):1400.
162. Lu H. Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019-nCoV). *Biosci Trends*. 16 mars 2020;14(1):69-71.
163. CoVID-19 - Recommandations générales - Prise en charge des malades et des contacts | HPCi [Internet]. [cité 22 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.hpci.ch/prevention/recommandations/contenu/n-cov-prise-en-charge-dun-patient-suspect-dinfection-%C3%A0>
164. territoire_2017.pdf [Internet]. [cité 24 sept 2022]. Disponible sur: https://www.ons.dz/IMG/pdf/territoire_2017.pdf
165. ONS : Office National des Statistiques [Internet]. [cité 24 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.ons.dz/spip.php?rubrique289>
166. Ait-Chaouche A, Aissaoui J. Epidémie COVID-19 : Expérience du laboratoire de diagnostic moléculaire de l'UMMTO dans la réponse et la gestion de la crise sanitaire au niveau de la wilaya de Tizi-Ouzou. 8 mars 2021 [cité 22 sept 2022]; Disponible sur: <https://www.ummtto.dz/dspace/handle/ummtto/13428>
167. Global, regional, and national estimates of the population at increased risk of severe COVID-19 due to underlying health conditions in 2020: a modelling study [Internet]. CMMID Repository. 2020 [cité 12 oct 2022]. Disponible sur: https://cmmid.github.io/topics/covid19/Global_risk_factors.html
168. Liu H, Chen S, Liu M, Nie H, Lu H. Comorbid Chronic Diseases are Strongly Correlated with Disease Severity among COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Aging Dis*. 2 mai 2020;11(3):668-78.

Les références bibliographiques

169. Zare-Zardini H, Soltaninejad H, Ferdosian F, Hamidieh AA, Memarpoor-Yazdi M. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Children: Prevalence, Diagnosis, Clinical Symptoms, and Treatment. *Int J Gen Med.* 28 juill 2020;13:477-82.
170. Sukach M, Ingiliz P, Valin N, Boussaid K, Jullien J, Chiarabini T, et al. Prévalence des infections à virus respiratoires en période épidémique de SARS-CoV-2 : comment une épidémie en chasse une autre. *Médecine Mal Infect.* sept 2020;50(6):S67.
171. Groves HE, Piché-Renaud PP, Peci A, Farrar DS, Buckrell S, Bancej C, et al. The impact of the COVID-19 pandemic on influenza, respiratory syncytial virus, and other seasonal respiratory virus circulation in Canada: A population-based study. *Lancet Reg Health - Am.* sept 2021;1:100015.
172. these220-21.pdf [Internet]. [cité 22 sept 2022]. Disponible sur: <http://wd.fmpm.uca.ma/biblio/theses/annee-htm/FT/2021/these220-21.pdf>
173. Caractéristiques des vaccins candidats contre la COVID-19 et enjeux relatifs à leur utilisation au Québec. :18.

Résumé

Résumé

Introduction

En décembre 2019, un nouveau type de coronavirus, le coronavirus du syndrome respiratoire aigüe sévère (SARS-CoV-2), a émergé et s'est propagé à une vitesse fulgurante au monde entier.

L'impact de ce nouvel arrivant ne se limite pas seulement à sa morbidité et mortalité substantielle, mais aussi à son impact sur les virus respiratoires saisonniers l'exemple de VRS et le virus de la grippe cette étude vise à étudier le dépistage des infections respiratoires virales basses : coronavirus, rhinovirus, influenza virus , parainfluenza virus , VRS durant la période COVID de janvier- juin 2021.

Matériels et méthodes

il s'agit d'une étude rétrospective de type descriptive et comparative réalisée sur une période de 6 mois, de Janvier à Juin 2021 au sein des services de Microbiologie des différentes régions de la wilaya de Tizi ouzou incluant toutes les PCR respiratoires multiplex réalisées sur un prélèvement nasopharyngé chez les patients pris en charge pour une infection respiratoire aigüe sévère nécessitant une hospitalisation dans les différents services de ces régions, durant la période étudiée, 4889 patients ont bénéficié d'une PCR respiratoires.

le support utilisé est le dossier Excel recensant l'ensemble des demandes reçues durant la période d'étude, ce dossier a été élaboré à partir de la plateforme BMLAB.

Résultats et discussion

La population âgée était majoritaire et représentait 66,5% des patients inclus avec une prédominance masculine a été retrouvée, durant la saison hivernale pendant la COVID-19, une baisse de la proportion des infections respiratoires par les virus hivernales (VRS et Influenza virus).

La demande des PCR suit généralement la population sauf quelques exepetions : daira de TIGZIRT (faible densité et nombre élevés de demandes), daira de draa benkheda (forte densité avc faible demande).

Les résultats de cette étude ont mis en évidence une modification de l'épidémiologie des pathogènes respiratoires suite à l'émergence du SARS-CoV2, cette modification est à prendre en compte lors de la préparation des systèmes sanitaire à la prochaine épidémie saisonnière, en vu du risque non négligeable de co-circulation du SARS-CoV2 et des virus respiratoires saisonniers lors de la levée des mesures sanitaires.

Conclusion

En conclusion, l'avènement du SARS-CoV-2 a modifié l'écosystème et l'épidémiologie des virus respiratoires, que ce soit de manière directe ou de manière indirecte, la réduction de l'incidence des virus respiratoires saisonniers a été un répit bienvenu, permettant aux systèmes de santé de réaffecter et de dédier les ressources disponibles à la prise en charge des patients atteints de la COVID-19 et ainsi diminuer l'immense fardeau imposé sur des systèmes de santé qui pour la plupart souffraient déjà d'un manque flagrant de ressources sanitaires

Mots clés : virus respiratoires, virus hivernal , infections respiratoires , covid 19 , VRS , Influenza , PCR.....

Summary

Introduction

In December 2019, a new type of coronavirus, severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV-2), emerged and spread at lightning speed around the world.

The impact of this new arrival is not limited only to its substantial morbidity and mortality, but also to its impact on seasonal respiratory viruses the example of RSV and the influenza virus this study aims to study the detection of respiratory infections low viral: coronavirus, rhinovirus, influenza virus, parainfluenza virus, RSV.... during the COVID period of January-June 2021.

Materials and methods

This is a descriptive and comparative retrospective study carried out over a period of 6 months, from January to June 2021 within the Microbiology departments of the different regions of the wilaya of Tizi ouzou including all the multiplex respiratory PCR carried out on a nasopharyngeal sample in patients treated for a severe acute respiratory infection requiring hospitalization in the various departments of these regions, during the period studied, 4889 patients benefited from a respiratory PCR , the medium used is the Excel file listing all the requests received during the study period, this file was developed from the BMLAB platform.

Results and discussion

The elderly population was in the majority and represented 66.5% of the patients included with a male predominance. During the winter season during COVID-19, a drop in the proportion of respiratory infections by winter viruses (RSV and Influenza virus) was found. .

The demand for PCRs generally follows the population except for a few exceptions: daïra of TIGZIRT (low density and high number of requests), daïra of draa benkheda (high density with low demand).

The results of this study highlighted a change in the epidemiology of respiratory pathogens following the emergence of SARS-CoV2. This change should be taken into account when preparing health systems for the next seasonal epidemic, in view of the significant risk of co-circulation of SARS-CoV2 and seasonal respiratory viruses when health measures are lifted.

Conclusion

In conclusion, the advent of SARS-CoV-2 has changed the ecosystem and epidemiology of respiratory viruses, whether directly or indirectly, the reduction in the incidence of seasonal respiratory viruses has been a respite welcome, allowing health systems to reallocate and dedicate available resources to the care of patients with COVID-19 and thus reduce the immense burden imposed on health systems which for the most part were already suffering from a flagrant lack of health resources

Keywords: respiratory viruses, winter viruses, respiratory infections, covid 19, RSV, Influenza, PCR.....