COVID-19 : épidémiologie et physiopathologie

COVID-19: epidemiology and pathophysiology

Mustapha Sodqi^{1,2}, Latifa Marh^{1,3}

¹Service des Maladies Infectieuses. Centre Hospitalier Universitaire Ibn Rochd.

²Laboratoire de Pathologie Cellulaire et Moléculaire, Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université Hassan II, Casablanca, Maroc

³Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université Hassan II, Casablanca, Maroc

Correspondance à :
Mustapha SODQI
sodqim@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.48087/BJMStf.2020.S712>

Historique de l'article :

Reçu le 23 juillet 2020
Accepté le 8 août 2020
Publié le 26 août 2020

Il s'agit d'un article en libre accès distribué selon les termes de la licence Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0), qui autorise une utilisation, une distribution et une reproduction sans restriction sur tout support ou format, à condition que l'auteur original et la revue soient dûment crédités.

Pour citer l'article :

Sodqi M, L Marh. COVID-19 : épidémiologie et physiologie. *Batna J Med Sci* 2020;7(S1):S3-S8.
<https://doi.org/10.48087/BJMStf.2020.S712>

RÉSUMÉ

La COVID-19 est une maladie infectieuse aigue pandémique causée par un nouveau coronavirus (SARS-Cov-2) détecté pour la première fois en chine en décembre 2019. La transmission se fait principalement par voie respiratoire. Le taux de reproduction (R0) varie entre 2,24 et 3,58. Après une période d'incubation allant de 3 à 5 jours, seulement 15 % des patients risquent de faire une forme grave. Le taux de mortalité varie entre 0,5 et 3 % et augmente avec l'âge et en cas de comorbidités notamment l'hypertension artérielle, le diabète, une maladie coronarienne une pathologie respiratoire chronique, une insuffisance rénale chronique, les cancers et l'obésité sévère. Dans cet article, nous précisons aussi les mécanismes physiopathologiques de cette infection qui ne sont pas encore complètement élucidés mais qui impliquent des phases virales, inflammatoires et thrombotiques.

Mots-clés : COVID-19 ; SARS-CoV-2 ; épidémiologie ; physiopathologie.

ABSTRACT

COVID-19 is an acute pandemic infectious disease caused by a novel coronavirus (SARS-Cov-2) first detected in China in December 2019. Transmission occurs primarily through the respiratory route. The reproduction rate (R0) varies between 2.24 and 3.58. After an incubation period of 3 to 5 days, only 15% of patients are at risk of developing a severe form. The mortality rate varies between 0.5 and 3% and increases with age and in the event of co-morbidities including high blood pressure, diabetes, coronary heart disease, chronic respiratory disease, chronic renal failure, cancers and severe obesity. In this article, we also describe the pathophysiological mechanisms of this infection which are not yet completely elucidated but which involve viral, inflammatory and thrombotic phases.

Keywords: COVID-19 ; SARS-CoV-2 ; epidemiology ; pathophysiology

INTRODUCTION

En décembre 2019, un nouveau virus de la famille des Coronaviridae impliqué dans une série de cas de pneumonie atypique a été détecté dans la ville de Wuhan en Chine. Il porte initialement le nom de nCov-2019, puis SARS-Cov-2 par le groupe de travail Coronavirus du comité international de taxonomie des virus (1,2). L'organisation mondiale de la santé (OMS) a attribué le nom de COVID-19 pour désigner la maladie causée par ce virus. Après le SARS-Cov-1 en 2003 en chine, puis le MERS-Cov en 2012 dans la péninsule arabique responsable de syndromes de détresse respiratoire souvent mortels, il s'agit de la troisième menace sanitaire mondiale liée à un coronavirus en moins de vingt ans (3). La COVID-19 est une maladie infectieuse émergente complexe de type zoonose qui peut conduire à une réaction immunitaire inadaptée et à une coagulopathie responsable d'un véritable sepsis viral (4). Elle entraîne principalement des infections respiratoires, allant du rhume sans gravité à des pneumopathies sévères parfois létales notamment chez les personnes les plus fragiles

du fait de leur âge ou en cas de comorbidités. Elle peut aussi s'accompagner de manifestations extra respiratoires notamment digestives, cardiaques, neurologiques et autres (5). Nous proposons ici de décrire les aspects épidémiologiques et de synthétiser la physiopathologie de l'infection par le SARS-Cov-2.

ÉPIDÉMIOLOGIE

En juillet 2020, ce virus très contagieux s'est répandu sur les cinq continents et a contaminé plus de 15 millions de personnes dans plus de 200 pays, faisant plus de 600.000 morts selon les données de l'OMS (6). Les États-Unis sont le pays le plus touché tant en nombre de morts que de cas. L'Amérique latine devient le nouvel épice de la pandémie : Le Brésil (2.100.112 cas) le Pérou (353.590 cas), le Mexique (344.224 cas) et le Chili (330.930 cas). En Afrique, continent relativement épargné, l'Afrique du Sud est le pays qui déclare le plus de cas (Plus de 360.000cas) et le taux de létalité y est inférieur à 2%. En Afrique du Nord, le nombre de cas confirmés du Covid-19 jusqu'à

Tableau 1. Situation épidémiologique dans quelques pays au 20 juillet 2020 (source OMS).

	USA	Brésil	Chine	Italie	Espagne	France	Egypte	Algérie	Maroc	Tunisie
Total de cas	3.901.026	2.100.112	83682	244 434	307.335	174.674	87.775	23.084	17236	1374
Total de décès	143.321	79535	4634	35.045	28.420	30.152	4302	1078	273	50
Taux de mortalité	5.72	5.42	5.50	14.41	11.24	18.97	3.67	6.97	2.48	4.50

présent été limité malgré sa proximité de l'Europe. A la date du 20 juillet 2020, 23.084 cas du Covid-19 ont été confirmés en Algérie, dont 1078 décès. Le Maroc a enregistré 17.236 cas dont 273 morts et pour la Tunisie les derniers chiffres sont de 1.374 cas confirmés dont 50 décès selon les données de l'OMS. Les données épidémiologiques sur la COVID-19 sont régulièrement mise à jour et peuvent être consultées au niveau du site de l'OMS (6). La situation épidémiologique dans quelques pays est résumée dans le tableau 1 à la date du 20 juillet 2020.

Contagiosité et durée d'incubation

Le potentiel de contagiosité de la COVID-19 peut s'évaluer par un indicateur appelé taux de reproduction (R_0), correspondant au nombre moyen d'infections secondaires pouvant être générées à partir d'un cas index, dans une population entièrement susceptible d'être infectée. Plus ce R_0 est élevé plus le risque de transmission est important. Différents modèles basés sur la progression clinique de la maladie ont été conçus pour estimer le nombre de reproduction de base. Selon les données de la littérature le R_0 pour la COVID-19 varie de 2.24 à 3.58 (4).

La durée médiane d'incubation, définie comme l'intervalle entre la date d'un premier contact potentiel avec un patient suspect ou confirmé de COVID-19 et la date d'apparition des symptômes est le plus souvent compris entre 3 et 5 jours (7). Exceptionnellement, pour un peu plus de 1 % des cas, le temps d'incubation dépasse quatorze jours (7). Quatorze jours est donc considérés comme un bon délai de sécurité pour savoir si une personne est symptomatiquement infectée, et pour éviter qu'elle ne contamine d'autres gens hors de sa zone de confinement.

Démographie

Il existe une hétérogénéité des données démographiques dans les populations de malades rapportées. L'âge médian des patients atteints de la COVID-19 était compris entre 41 et 57ans (8-10). Il existe aussi une nette prédominance masculine allant de 50 à 75 % (8-11). Approximativement, 25 à 50% des patients avaient une ou plusieurs comorbidités à savoir l'hypertension artérielle, le diabète, une maladie coronarienne, une pathologie respiratoire chronique, une insuffisance rénale chronique, les cancers et l'obésité sévère avec un IMC ≥ 40 qui constituent des facteurs de mortalité (4). Quant à l'enfant, l'infection par le SARS-Cov-2 semble peu fréquente et moins grave que chez l'adulte. En effet, les enfants de moins de 10 ans ne représentaient que 1 % des 44 672 cas confirmés dans l'étude de Wu et McGoogan (12) et 0,9 % des 1099 patients dans l'étude de Guan *et al.* (13). Aucun décès dans cette dernière étude, n'avait été rapporté (13). Une large étude rétrospective portant sur 171 patients âgés de moins de 16 ans, diagnostiqués par RT-PCR sur prélèvement naso-pharyngé, retrouvait un âge médian de 6,7 ans avec une prédominance masculine (60 %) (14). Parmi les trois patients ayant une comorbidité et présentant des formes sévères, un seul patient est décédé (14).

Létalité

Le taux de létalité dépend de la stratégie diagnostique. Il sera plus faible dans le cadre d'un dépistage de masse qui identifie les personnes symptomatiques et asymptomatiques, alors qu'il sera plus élevé en cas de diagnostic ciblé chez les patients symptomatiques qui présentent des facteurs de risques de maladie sévère ou des critères d'hospitalisation. Le taux global de mortalité liée à la COVID-19 reste à déterminer dans le futur car d'une part un grand nombre de patients sont encore hospitalisés et d'autre part l'épidémie continue à progresser dans d'autres pays (6). Selon les études, ce taux varie entre 0,5 et 3 % (15). Il augmente proportionnellement avec l'âge pour atteindre 15 % pour les personnes âgées de plus de 80 ans (15). Une modélisation effectuée au 30 mars 2020, à partir de 44 672 cas confirmés à travers le monde dont 1023 décès, estimait un taux de létalité ajusté de 1,4 %, atteignant 6,4 % dans la population âgée de plus de soixante ans (16). La présence de comorbidités constitue également un autre facteur de mortalité. Les études récentes ont montré une nette prédominance de la prévalence de cette maladie ainsi que de sa morbidité et mortalité chez les hommes, comparés aux femmes. Ceci pourrait être expliqué par le mécanisme de l'infectivité du virus incluant l'Enzyme de conversion de l'Angiotensine (ACE2), la sérine protéase transmembranaire de type II (TMPRSS2), et le récepteur aux androgènes (17).

PHYSIOPATHOLOGIE

Structure du virus SARS-Cov-2

Le SARS-Cov-2 appartient à la famille des coronavirus qui sont responsables d'infections respiratoires chez les mammifères et les oiseaux. Ce sont des virus à ARN regroupés en quatre sous-familles : Alphacoronavirus, Bétacoronavirus, Gammacoronavirus et Deltacoronavirus. Chez l'homme, quatre causent des pathologies bénignes chez les patients immunocompétents (HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 et HCoV-HKU1) (18). Deux sont responsables de pathologies sévères voire mortelles : le SARS-Cov-1 et le MERS-Cov identifiés respectivement en 2003 et 2012 (18). Le SARS-Cov-2 est un Bétacoronavirus enveloppé à ARN monocaténaire positivement polarisé de 30 kb (figure 1). L'aspect en couronne visible en microscopie électronique est dû à la présence sur l'enveloppe de protéines de surface en forme de spicules. Le tiers du génome code essentiellement pour les protéines de structure du virus dont quatre glycoprotéines membranaires : La protéine Spike (S), l'Hémagglutinine-Estérase (HE) et les protéines de membrane (M) et d'enveloppe (E) ainsi que la protéine de capsid (N). La protéine S qui joue un rôle primordial dans les premières étapes du cycle viral est composée de deux sous-unités une globulaire (S1) et l'autre en forme de tige (S2). Les deux tiers restants du génome codent pour un vaste gène réplicase (composé de orf1a et orf1b) qui sera traduit en deux polyprotéines par la suite clivés en seize protéines non structurales indispensables à la réplication virale (19,20). La nucléocapside, hélicoïdale, formée de la protéine de capsid (N) complexée à l'ARN virale, et protégée par une enveloppe

Et phospholipidique dans laquelle sont enchâssées les glycoprotéines de surface. La protéine S est celle qui lie le virus à son récepteur cellulaire (Angiotensine Converting Enzyme : ACE2) (21). Le séquençage du génome de SARS-CoV-2 montre 79,5 % de similitude avec celui de SARS-CoV1 et 96,2 % de similitude avec un coronavirus de chauve-souris RaTG13 ce qui fait de la chauve-souris l'hôte naturel le plus probable à l'origine du SARS-CoV-2 (22). L'hôte intermédiaire semble être le pangolin (22).

Figure 1. Structure du SARS-CoV-2 : le SARS-CoV-2 forme une particule sphérique d'un diamètre de 100-160 nm composé d'ARN simple polarisé positivement et cinq protéines de structure : la protéine Spike(S), la glycoprotéine d'enveloppe (E), de membrane (M), l'Hémagglutinine-Estérase (HE) et la protéine de capsid (N).

Transmission

Le SRAS-CoV-2 est présent à des concentrations élevées dans les voies respiratoires supérieures et inférieures (8, 11, 23). Le virus a également été trouvé, quoiqu'à de faibles niveaux, dans les reins, le foie, le cœur, le cerveau et le sang (24). En dehors du corps humain, il a été montré pour être détectable sous forme d'aérosol dans l'air pendant trois heures, jusqu'à 24 heures sur carton et jusqu'à deux à trois jours sur l'acier en plastique et en acier inoxydable (25). Une autre étude a documenté la contamination des toilettes (cuvette, évier et poignée de porte) et des ventilateurs de sortie d'air (26).

Le SARS-CoV-2 se transmet essentiellement par des gouttelettes respiratoires chargées de particules virales (8,9). Cette transmission peut être soit directe par l'inhalation de ces gouttelettes émises lors d'éternuements, de toux de la parole ou lors de chant soit indirecte manuportée lors d'un contact avec une surface infectée. Les sécrétions respiratoires ou les gouttelettes expulsées par les personnes infectées peuvent contaminer les surfaces et les objets, créant des fomites (surfaces contaminées) (25,26). Le virus et / ou l'ARN SARS-CoV-2 viables détectés par RT-PCR peuvent être trouvés sur ces surfaces pendant des périodes allant de quelques heures à plusieurs jours, en particulier à forte concentration dans les établissements de soins de santé. Ainsi, la transmission peut se faire indirectement en touchant des surfaces ou des objets contaminés par le virus puis en touchant la bouche, le nez ou les yeux (27). La transmission aérienne du virus peut se produire dans les établissements de soins de santé où des procédures médicales spécifiques, appelées procédures générant des aérosols. Dans ces mêmes conditions, aucune transmission nosocomiale n'a été rapportée lorsque les précautions contre le contact et les gouttelettes étaient prises de manière appropriée, y compris le port de masques médicaux en tant que protection individuelle. Certains rapports d'épidémie liés à des espaces

intérieurs surpeuplés ont suggéré la possibilité d'une transmission par aérosol, combinée à une transmission de gouttelettes (26,27). Ceci souligne l'intérêt de l'application des mesures de contrôle et de prévention de cette infection qui reposent sur le lavage des mains à l'eau et au savon, la friction au gel hydro-alcoolique, la distanciation physique, le port de masques et l'isolement des personnes contaminées. Par ailleurs, la présence d'ARN viral dans le sang, le lait maternel, les urines, les selles ou le sperme a fait évoquer les possibilités d'une contamination sanguine, intra-utérine, oro-fécale ou sexuelle qui n'ont toutefois pas été démontrées à ce jour bien que quelques cas suspects ont été rapportés dans la littérature (28-30).

Entrée du virus dans la cellule hôte et cycle de réplication

L'attachement du virus à la cellule hôte est initié par les interactions entre la protéine S et le récepteur des cellules cibles. La protéine S du SARS-CoV2 utilise le récepteur ACE2 pour rentrer dans la cellule hôte. Ce récepteur est une protéine membranaire de type I présente en particulier à la surface des cellules épithéliales des poumons, du nez, du cœur, de l'intestin et des reins. Le SARS Co 2 peut donc infecter tous ces organes, c'est pourquoi les patients atteints de COVID 19 présentent une grande diversité de symptômes (5). La liaison de la sous-unité S1 de la protéine S au récepteur ACE2 entraîne une modification conformationnelle de la protéine S, exposant la sous-unité S2 et permettant donc l'endocytose puis la fusion (20,31). Cette fusion nécessite l'activation de la protéine S par le clivage au niveau de la jonction S1/S2 et d'un autre site de S2 réalisée par la protéase membranaire TMPRSS2 (transmembranaire protéase serine) (32). Dans le cas du SARS-CoV2, l'ajout d'un site de clivage furine permet un clivage des sous-unités S1/S2 dès la biosynthèse virale et pourrait majorer le potentiel infectant du virus (33-35). Le cycle de réplication des coronavirus a été largement étudié (figure 2). Après la fusion et le largage de la nucléocapside dans le cytosol de la cellule hôte, la machinerie cellulaire traduit le gène de la réplicase en deux polyprotéines (pp1a et pp1ab) clivées en nombreuses protéines indispensables au cycle viral (notamment deux protéases virales et une ARN- polymérase ARN dépendant) s'assemblant en un large complexe de transcription et de réplication. Ce complexe permet d'une part de reproduire l'ARN viral et d'autre part, par le biais de la formation de petits brins d'ARN anti sens appelés ARN sou-génomiques, la production de protéines de structure des nouveaux virions. Finalement les brins synthétisés sont combinés avec la protéine N pour former la nucléocapside et l'assemblage avec les glycoprotéines d'enveloppe permet le bourgeonnement de nouvelles particules virales (20,31). La connaissance du cycle viral est indispensable pour développer des stratégies (médicaments et /ou vaccins) efficaces contre ce virus.

Effets cytopathogènes et dysrégulation de la réponse immunitaire

Le mécanisme pathogénique exact du SARS-CoV-2 n'est pas encore bien élucidé. En général lorsqu'un virus pénètre dans l'organisme, le système immunitaire met en place l'immunité innée non spécifique capable de détruire les agents infectieux. Ensuite c'est l'immunité spécifique adaptative qui intervient via les lymphocytes T et B. Dans environ 80 % des cas le système immunitaire parvient à juguler l'infection. Par contre, dans 15 à 20 % des cas une deuxième phase peut débuter environ 10 jours après le début des symptômes. Elle

Figure 2. Schéma du cycle de réplication du Sars-Cov2. RE : réticulum endoplasmique, Golgi : appareil de Golgi, CTR : complexe de transcription/répliques : protéine de Spicule, M : protéine de Membrane, E : protéine d'enveloppe, ACE2 : Enzyme de conversion 2 de l'angiotensine.

est caractérisée par une forte réaction inflammatoire appelée orage cytokinique responsable de complications sévères (36). Des études réalisées chez les patients ayant une forme sévère de la COVID-19, ont montré une baisse drastique des lymphocytes TCD4, TCD8, Cellules B et les NK ainsi qu'une diminution du pourcentage des monocytes, éosinophiles et basophiles (37). L'infection des cellules épithéliales et immunitaires du tractus respiratoire génère plusieurs signaux de danger, reconnus par différents récepteurs (Pattern Recognition Receptors, ou PRRs) liant l'ARN viral. Ces récepteurs vont ensuite activer des facteurs de transcription (IRF-3, IRF-7, AP-1, NF-kb). L'activation de ces facteurs entraîne une sécrétion cytokinique initiale par les cellules infectées (Interférons, TNF- α , IL-1, IL-6, chémokines). La voie des interférons de type I est centrale dans la réponse antivirale innée permettant l'inhibition de la réplication virale et la protection des cellules non infectées. L'existence de deux types de réponse INF à l'infection a été rapportée (38). Dans un premier groupe de patients il a été noté une sécrétion d'INF-1 élevée, participant à entretenir l'inflammation et augmentant l'expression d'ACE2 sans réussir à contrôler l'infection mais s'associant à une diminution partielle de la réplication virale. Dans le second groupe de patients la réponse IFN-1 est faible favorisant la réplication virale. Des prédispositions génétiques pourraient expliquer les différences observées dans la réponse IFN à l'infection virale, sont à l'étude (38,39). La réponse adaptative démarre une semaine après l'infection, grâce à l'activation des lymphocytes T spécifiques CD4 et CD8 par les cellules présentatrices de l'antigène représentées essentiellement par les cellules dendritiques et via le complexe majeur d'histocompatibilité. Cette réponse spécifique est toujours mixte et associe des effecteurs cellulaires notamment la différenciation de cellules TCD4 effecteurs, TCD8 cytotoxiques et la production d'anticorps spécifiques. En cas de réponse immunitaire amplifiée, il se produit une réaction inflammatoire excessive qui est due à une hypersécrétion cytokinique. Des taux élevés de cytokines circulantes ont été rapportés chez les patients atteints de COVID-19 sévère (IL2, IL6, IL7, IL10, GSCF, IP10, MCP1, MIP1A, et TNF- α). De même, un taux élevé de La C-réactive protéine (CRP) et des D-dimères ont été trouvés (4, 8, 9, 36). Ces cytokines pro-inflammatoires peuvent conduire à un état de choc cytokinique avec une atteinte multiviscérale (4). Cette hypersécrétion des cytokines pourrait s'expliquer par l'activation des gènes de la voie de NF-kB et par

l'hémophagocytose lympho-histiocytaire (40-42). Le taux plasmatique d'IL-6, considéré comme une cytokine importante contribuant au syndrome d'activation macrophagique, augmente de façon plus significative chez les patients sévères de COVID-19 (42,43). Ce qui souligne l'intérêt de l'utilisation du Tocilizumab (inhibiteur du récepteur de l'IL-6) comme traitement des formes graves et critiques de la COVID-19 (44).

Réponse humorale

Plusieurs protéines virales du SARS-CoV-2 peuvent induire une réponse humorale. Dans la phase précoce de la maladie, les anticorps IgM commencent à apparaître, de manière inconstante, dans les 5 à 7 premiers jours suivant l'apparition des symptômes avec un temps moyen de séroconversion de 10 à 11 jours. Ils sont habituellement bien détectables après 15 jours, avec un taux de séroconversion proche de 100 %, mais ils diminuent ensuite assez rapidement pour disparaître après 6 à 7 semaines. Les IgG sont généralement détectables 15 jours après le début de l'infection, et leur taux s'accroît progressivement jusqu'à la 5^{ème} ou 6^{ème} semaine après le début des symptômes (33,45,46). La détection de ces anticorps peut contribuer au diagnostic biologique de la COVID-19 en complément avec la RT-PCR. Le pouvoir neutralisant de ces anticorps induits a été démontré mais des questions restent posées quant à leur durée de protection (47). De plus, un traitement à base de sérum de patients guéris de l'infection a été associé à une récupération clinique des patients avec forme sévère (47). Il a aussi été décrit la production des anticorps dits facilitants permettant l'entrée du virus dans les cellules et aggravent la maladie (48). Ce phénomène a déjà été décrit pour plusieurs autres espèces virales comme la dengue et le virus Zika (48). D'autre part, une réponse lymphocytaire B mémoire spécifique semble pouvoir être induite par l'infection, cette question cruciale est au cœur des travaux de recherche (47).

Maladie thrombotique

De nombreuses études ont constatées chez les patients atteints d'une forme sévère de la COVID-19, une augmentation du taux des D-dimères, un allongement du taux de prothrombine et une thrombopénie (49-51). Quant à la présence ou non d'une coagulation intra-vasculaire disséminée, les données sont contradictoires (50,52), mais le principal constat des différentes études est la survenue fréquente de thromboses veineuses et d'embolie pulmonaire chez les patients atteints de la COVID-19 et ce malgré l'anticoagulation préventive (53,54). Les mécanismes physiopathologiques, pouvant prédisposer à la survenue de ces événements thrombotiques, sont probablement multifactoriels. Les patients avec COVID-19 peuvent combiner plusieurs facteurs (un âge potentiellement élevé, une mobilisation réduite, un état infectieux et une décompensation respiratoire). D'autre part, la tempête de cytokines pro-inflammatoires à valence procoagulante, le SDRA, l'hypoxie, et peut-être l'action directe du virus sur les cellules endothéliales (55-57).

CONCLUSION

La COVID-19 est une maladie infectieuse émergente à SARS-CoV2 responsable d'une pandémie mondiale. Elle continue à progresser. La transmission se fait principalement par les gouttelettes respiratoires. Quinze pour cent des patients développent des formes graves. Le taux de mortalité varie entre 0,5 et 3 % ; il augmente avec l'âge et en cas de

comorbidités. Les mécanismes physiopathologiques de cette infection ne sont pas bien définis. Ils impliquent des phases virales, inflammatoires, thrombotiques et une dysrégulation du système immunitaire dont la compréhension approfondie pourrait accroître les possibilités thérapeutiques spécifiques.

Déclaration d'intérêts : les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt en rapport avec cet article.

RÉFÉRENCES

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020 ; 382 (8) : 727-733
2. Wu Y, Ho W, Huang Y, Jin DY, Li S, Liu SL, et al. SARS-CoV-2 is an appropriate name for the new coronavirus. *Lancet*. 2020 ; 395 (10228) : 949-950
3. Wong G, Liu W, Liu Y, Zhou B, Bi Y, Gao GF. MERS, SARS, and Ebola: the role of super-spreaders in infectious disease. *Cell Host Microbe*. 2015 ; 18 (4) : 398-401
4. Lai CC, Shih TP, Ko WC, Tang HJ, Hsueh PR. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease- 2019 (COVID-19) : The epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 ; 55 (3) : 105924
5. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med*. 2020 ;26(7):1017-1032
6. Novel Coronavirus (2019-nCoV). Situation Reports-World Health Organization (WHO).
7. Stephen A. Lauer, Kyra H. Grantz, Qifang Bi et Forrest K. Jones, « The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application ». *Ann Intern Med*. 2020 ; 172 (9) : 577-582.
8. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497-506.
9. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395:507-513.
10. Xu XW, Wu XX, Jiang XG, Xu KJ, Ying LJ, Ma CL, et al. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. *BMJ (Clin Res Ed)* 2020;368:m792
11. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020 ; 323 (11) : 1061-1069
12. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020 : 10
13. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020
14. Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li Y, Qu J, et al. SARS-CoV-2 Infection in children. *N Engl J Med*. 2020
15. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020 ; 46 (5) : 846-848
16. Verity R, Okell LC, Dorigatti I, Winskill P, Whittaker C, Imai N, et al. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *Lancet Infect Dis*. 2020
17. Mjaess G, Karam A, Aoun F, Albisinni S, Roumeguere T. COVID-19 and the male susceptibility: the role of ACE2, TMPRSS2 and androgen receptor. 2020. Progrès en urologie Sous presse, revue pré-épreuve. Disponible en ligne le 22 mai 2020
18. Cui J, Li F, Shi Z-L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2019, 17 : 181-192
19. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen Y-M, Wang W, Song Z-G et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020 ; 579 : 259-265
20. Wilde AH, Snijder E J, Kikkert M, van Hemert MJ. Host factors in coronavirus replication. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2018 ; 419 : 1-42
21. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh CL, Abiona O et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*. 2020; 367 :1260-1263
22. Zhang T, Wu Q, Zhang Z. Probable Pangolin Origin of SARS-CoV-2 Associated with the COVID-19 Outbreak. *Current Biology*. 2020; 30(20): 1578
23. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B et al. Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020 382;8 727-733
24. Puelles VG, Lütgehetmann M, Lindenmeyer MT et al. Multiorgan and renal Tropism of SARS-CoV-2. *N Engl J Med*. 2020
25. Van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared With SARS-CoV-1. *N Engl J Med*. 2020; 382(16):1564-1567
26. Ong SWX, Tan YK, Chia PY, Lee TH, Ng OT, Wong MSY, Marimuthu K. Air, Surface Environmental, and Personal Protective Equipment Contamination by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) From a Symptomatic Patient. *JAMA*. 2020;323 (16):1610-2
27. Van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*. 2020 ; 382 (16) : 1564-1567
28. Wang W, Xu Y, Gao R. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA*. 2020; 323 (18): 1843-1844
29. Zheng S, Fan J, Yu F, Feng B, Lou B, Zou Q et al. Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January-March 2020: retrospective cohort study. *BMJ*. 2020 :1443
30. Dong L, Tian J, He S, Zhu C, Wang J, Liu C et al. Possible vertical transmission of SARS-CoV-2 from an infected mother to her newborn. *JAMA*. 2020 ; e204621
31. de Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2016 (14) : 523-534
32. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020
33. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* 2020
34. Coutard B, Valle C, de Lamballerie X, Canard B, Seidah NG, Decroly E. The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade. *Antiviral Res*. 2020 ; 176 : 104742
35. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike glycoprotein. *Cell*. 2020; 181(2)
36. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y et al. Clinical Features of Patients Infected With 2019 Novel Coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020 ; 395 (10223) : 497-506
37. Zheng M, Gao Y, Wang G, Song G, Liu S, Sun D et al. Functional exhaustion of Antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol*. 2020 ; 17 (5) :533-535
38. Ziegler C, Allon SJ, Nyquist SK, Mbano I, Miao VN, Cao Y, et al. SARS-CoV-2 Receptor ACE2 is an interferon-stimulated gene in human airway epithelial cells and is enriched in specific cell subsets across tissues. *Cell*. 2020;S0092-8674(20)30500-6
39. Boudewijns R, Thibaut HJ, Kaptein SJF, Li R, Vergote V, Seldeslachts L, et al. STAT2 signaling as double-edged sword restricting viral dissemination but driving severe pneumonia in SARS-CoV-2 infected hamsters. *BioRxiv*. 2020
40. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* .2020

41. Haga S, Yamamoto N, Nakai-Murakami C, Osawa Y, Tokunaga K, Sata T, et al. Modulation of TNF-alpha-converting enzyme by the spike protein of SARS-CoV and ACE2 induces TNF-alpha production and facilitates viral entry. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008; 105:7809-7814
42. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020; 395 : 1033-1034
43. McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgewood C. The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. *Autoimmun Rev*. 2020;19(6):102537
44. Xiaoling Xu, Mingfeng Han, Tiantian Li et al. Wei H. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020 ; 117(20):10970-10975
45. Guo L, Ren L, Yang S, Xiao M, Chang D, Yang F et al. Profiling early humoral response to diagnose novel coronavirus disease (COVID-19). *Clin Infect Dis*. 2020
46. Grzelak L, Temmam S, Planchais C, Demeret C, Huon C, Guivel F et al SARS-CoV-2 serological analysis of COVID-19 hospitalized patients, pauci-symptomatic individuals and blood donors. *medRxiv*. 2020
47. Shen C, Wang Z, Zhao F, Yang Y, Li J, Yuan J et al. Treatment of 5 critically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma. *JAMA*. 2020 ; 323 (16) :1582-1589
48. Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis*. 2020
49. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020 ; 395 : 507-513
50. Yin S, Huang M, Li D, Tang N. Difference of coagulation features between severe pneumonia induced by SARS-CoV2 and non-SARS-CoV2. *J Thromb Thrombolysis* 2020: 1-4
51. Tang N, Li D, Wang X, Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020 ; 18 (4) : 844-847
52. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Merdji H, et al High risk of thrombosis in patients in severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2020 : 21
53. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, Cecconi M, Ferrazzi P, Sebastian T, et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res*. 2020 ; 191 : 9-14
54. Poissy J, Goutay J, Caplan M, Parmentier E, Duburcq T, Lassalle F et al. Pulmonary embolism in COVID-19 patients: awareness of an increased prevalence. *Circulation*. 2020
55. Gando S, Levi M, Toh C.-H Disseminated intravascular coagulation. *Nat Rev Dis Primer*. 2016 ; 2 : 16037
56. Gupta N, Zhao Y-Y, Evans C.E. The stimulation of thrombosis by hypoxia. *Thromb Res*. 2019 ; 181 : 77-83
57. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020 ; 395 : 1417-1478

Cet article a été publié dans le « *Batna Journal of Medical Sciences* » **BJMS**, l'organe officiel de « l'association de la Recherche Pharmaceutique – Batna »

Le contenu de la Revue est ouvert « Open Access » et permet au lecteur de télécharger, d'utiliser le contenu dans un but personnel ou d'enseignement, sans demander l'autorisation de l'éditeur/auteur.

Avantages à publier dans **BJMS** :

- *Open access* : une fois publié, votre article est disponible gratuitement au téléchargement
- Soumission gratuite : pas de frais de soumission, contrairement à la plupart des revues « Open Access »
- Possibilité de publier dans 3 langues : français, anglais, arabe
- Qualité de la relecture : des relecteurs/reviewers indépendants géographiquement, respectant l'anonymat, pour garantir la neutralité et la qualité des manuscrits.

Pour plus d'informations, contacter BatnaJMS@gmail.com ou connectez-vous sur le site de la revue : www.batnajms.net