

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAÏD
FACULTE DE MEDECINE
DR. B. BENZERDJEB – TLEMEN



وزارة التعليم العالي
والبحث العلمي
جامعة أبو بكر بلقايد
كلية الطب
د. ب. بن زرجب – تلمسان

DÉPARTEMENT DE PHARMACIE

MÉMOIRE DE FIN D'ÉTUDES POUR L'OBTENTION DU DIPLÔME DE DOCTEUR EN PHARMACIE

THÈME :

Evaluation de la corrélation entre le CT du gène N et la durée entre la date d'apparition des symptômes et la date du prélèvement pour RT-PCR COVID-19 pendant la période Avril – Décembre 2020 a la wilaya de Tlemcen.

Présenté et soutenu le 16 Octobre 2021

Présenté par :

KHALDI Mohamed Abd el wahab
ELAFFIFI Afif Aboubakr

Le président de jury :

Dr S. SELADJI

Maitre-assistante à la faculté de médecine de Tlemcen

Les Membres de jury :

Dr Y. KLOUCHE

Maitre-assistant à la faculté de médecine de Tlemcen

Dr M. BENMANSOUR

Maitre-assistant à la faculté de médecine de Tlemcen

Encadreur :

Dr O. DOUABI

Maitre-assistant à la faculté de médecine de Tlemcen

Co-encadreur :

Dr FZ. ILES

Maitre-assistante à la faculté de médecine de Tlemcen

Année universitaire 2020-2021

REMERCIEMENTS

Avec l'aide de DIEU tout puissant, nous avons pu réaliser ce modeste travail.

الحمد لله أولا وأخيرا

A notre encadrant de ce mémoire de fin d'études **Dr DOUABI Omar**,

Nous ne saurions jamais trouver assez de mots pour témoigner notre reconnaissance, non seulement pour l'intérêt que vous portez à ce travail, mais aussi, la pertinence de vos conseils, et pour votre patience et disponibilité qui nous ont permis de mener à bien ce travail.

Notre sincère gratitude va à notre Co-encadrante **Dr ILES Fatema Zohra** pour tous les efforts et conseils qu'il a montré pendant le travail, ce travail ne pourrait pas être possible sans vous.

Nos vifs remerciements pour les membres du jury à commencer par Docteur **SELADJI** qui nous a fait l'honneur de présider notre jury.

Nous remercions aussi très vivement, Docteur **BENMANSOUR**. Et Docteur **KLOUCHE**. De nous faire l'honneur de juger ce modeste travail.

Un grand merci à toute l'équipe du service de microbiologie de CHU de Tlemcen (Maitre assistants, assistants, résidents et personnel) pour avoir été si gentils et aidants pendant notre stage, nous sommes honorés d'avoir travaillé avec vous.

DEDICACE

A la mémoire de ma très chère grande mère

Ce travail est dédié à ma grande mère BOUTLILIS Fatima,
J'espère qu'elle apprécie l'humble geste de gratitude de son fils.
Que Dieu vous fasse miséricorde et vous met en paradis.

A ma très chère mère dr.ABDELBAKI djamila

Qui m'a donné la vie aucune dédicace très chère maman, ne pourrait exprimer la
profondeur des sentiments que j'éprouve, ton soutien et tes prières ta bénédiction m'ont
été d'un grand secours pour mener à bien mes études.
Puisse Dieu, tout puissant vous combler de santé, de bonheur et vous procurer une longue
vie.

A mes frères et ma sœur et ma belle sœur

Khaled, sihem ,larbi yasmine,
Sans oublié Pour leurs encouragements permanents, pour leur soutien tout au long de
mon parcours universitaire, mon neveu qusay
Merci d'être toujours là pour moi.

A tous les membres de ma famille, petits et grands

Veillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mon affection surtout mon
grand-père AbdelBaki Mohamed
A S.midoun la personne qui est toujours la pour moi

A mes chère(s) ami(e)s ; A mes chers collègues

Ibrahim, hamouda, Sid Ahmed, sellai, salah ,mounir , ghazali et tous mes très chers et
meilleurs amis qu'avec eux j'ai passé des
Meilleurs moments inoubliables.

A docteur HIRI Abderrahmane Dahman qui m'a encouragé

Merci d'être l'épaule sur laquelle je peux toujours compter.
Merci à tous qui m'ont aidé à réaliser ce travail

KHALDI MOHAMED ABD EL WAHAB

إهداء

أهدي هذا العمل المتواضع

إلى أسرتي الكريمة:

والدتي الطيبة بن عيسة كريمة

والدي البروفيسور العفيفي محمد

فضلكما علي لا تعبر عنه الكلمات ولا توفيه الصفحات أسأل الله أن يكرمكما بحنة الفردوس

أخي الأكبر العفيفي عمر وزوجته ثميلا وقررة عين عائلتنا الحبيب أنير

إلى أختي الصغيرة بلسم منزلنا المهندسة العفيفي أسماء

إلى من هم بمرتبة أمي الثانية والثالثة جدتي زناسني خيرة وخالتي الحبيبة بن عيسى سميرة

إلى جدي الرجل المجاهد بن عيسى الحبيب. بفضل دعائكم ودعمكم واصلت وسأواصل المسير

إلى:

جمعية شموع تلمسان الثقافية - جمعية أنوار عين تموشنت الثقافية - أكاديمية طلاب المعالي

إلى أسرتي الثانية:

إلى من هم جزء مني، من أكون بهم، ولا أكون بغيرهم إخواني الكرام:

علاء الدين، مصعب، عصام، إبراهيم، إلياس، زكرياء، عبد القادر، يوسف، سيدعلي، محمد.م،

محمد.ج، آدم.ث

دمتم إخوان صدق دمتم زينة في الرخاء عصبة في البلاء

إلى أستاذي وأخي الأكبر الكريم ابن الكريم: محمد ابن يحيي بن حمادي

إلى: المرابطين على ثغور دين الإسلام في كل بقاع الأرض

العفيفي عفيف أبوبكر

TABLE DE MATIERE

REMERCIEMENTS	II
DEDICACE	III
TABLE DE MATIERE	V
LISTE DES ABREVIATIONS	IX
LISTE DES TABLEAUX.....	XI
LISTE DES FIGURES	XII
INTRODUCTION.....	1
PROBLÉMATIQUE:	2
PARTIE THEORIQUE.....	3
1. L'agent pathogène :.....	4
2. Taxonomie :	5
2.1 Phylogénétique du SARS CoV2	5
2.2 Variants du SARS-CoV2 :	6
2.2.1 Variants préoccupants :	7
3. Ultrastructure du SARS COV2 :	8
4. Physiopathologie.....	10
4.1 La réplication virale du SARS COV2 et son cycle de vie :	10
4.2 La réponse immunitaire après une infection à SARS-COV2 :	11
4.3 L'immunité humorale :	11
4.4 L'immunité à médiation cellulaire.....	11
5. Epidémiologie :	11
5.1 Comparaison avec d'autres virus :	13
5.2 Mode de transmission	14
5.2.1 Transmission par voie aérienne.....	14
5.3 Excrétion virale et période d'infectiosité :	15
5.4 Risque de transmission et type d'exposition :	15
5.5 Contamination de l'environnement :	16
5.6 Risque de contact avec les animaux :	16
5.7 Risque de réinfection :	16
6. La clinique :	17
6.1 Période d'incubation :	17

6.2	Le spectre de gravité de la maladie :.....	17
6.3	L'âge touché :.....	18
6.4	La présentation clinique :.....	18
6.5	Autres symptômes :.....	18
7.	Diagnostic :.....	19
7.1	Définition du cas (selon le rapport de la commission mixte oms-chine) :.....	19
7.2	Cas suspect :.....	19
7.3	Cas probable :	19
7.4	Cas confirmé :.....	19
7.5	Contacts étroits.....	19
8.	Examen biologique :.....	20
8.1	Numération des globules blancs :	20
8.2	Marqueurs inflammatoires :.....	20
8.3	Procalcitonine sérique.....	20
8.4	Protéine C - réactive (CRP)	20
9.	Examen complémentaire :.....	21
9.1	Aperçu de la détection du SARS-CoV-2 :	21
9.2	Le diagnostic biologique :.....	21
9.3	Le diagnostic direct :.....	21
9.3.1	Antigènes du SARS-CoV-2	23
9.3.2	Test de salive :.....	24
9.3.3	Tests fécaux	24
9.4	Le diagnostic Indirect.....	25
9.4.1	Détection des anticorps anti-SARS-CoV-2.....	25
9.5	Diagnostic radiologique :.....	26
9.5.1	Examens radiographiques :.....	27
10.	Le Traitement.....	27
10.1	Le Traitement symptomatique :	27
10.1.1	L'oxygénothérapie	27
10.1.2	Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	28
10.1.3	Les anti-inflammatoires stéroïdiens	28
10.1.4	Bronchodilatateurs/vasodilatateurs	29
10.2	Traitement antiviral :.....	29
10.2.1	Inhibition de la réplication virale :.....	29
10.2.2	Inhibiteurs de protéase :.....	29

10.2.3	Inhibiteurs de l'ARN polymérase dépendante de l'ARN	30
10.3	Médicaments immunomodulateurs	31
11.	La prophylaxie :	31
11.1	Le vaccin :	31
11.1.1	Les grandes stratégies de développement des vaccins contre le SRAS-CoV2 :	31
11.1.2	Vaccins à virus entier	31
11.1.3	Vaccins à acide nucléique :	32
11.1.4	Vaccins à base d'ADN :	32
11.1.5	Vaccins à ARNm :	32
11.1.6	Les masques protecteurs	32
11.1.7	Les masques chirurgicaux	33
11.1.8	Les masques respiratoires	33
11.1.9	Le rôle des mains dans la propagation du virus	33
11.1.10	Le lavage régulier des mains	33
11.1.11	La distanciation sociale :	33
	PARTIE PRATIQUE	36
12	Matériel et méthodes	36
12.1	Cadre de l'étude	36
12.1.1	Objectifs :	36
12.1.1.1	Objectif principal :	36
12.1.1.2	Objectif secondaire :	36
12.1.2	Type, lieu et période de l'étude :	36
12.1.3	La population de l'étude :	36
12.1.3.1	Critères d'inclusion :	36
12.1.3.2	Critères d'exclusion :	36
12.2	Déroulement de l'étude :	36
12.2.1	Recueil et saisie des données :	36
12.2.2	Traitement et analyse des données :	37
12.3	Résultats	37
12.3.1	La répartition des des prélèvements selon les résultats des RT-PCR :	37
12.3.2	L'évolution chronologique de nombre de RT-PCR effectués au laboratoire :	38
12.3.3	Les deux populations :	39
12.3.4	Résultats de la population totale :	39
12.3.4.1	la répartition des prélèvements ayant bénéficié d'un examen RT-PCR selon le sexe:	

12.3.5	La populations des positifs :.....	40
12.3.5.1	La répartition des prélèvements ayant un résultats RT-PCR positifs :	40
12.3.6	Résultats de La population de l'étude :.....	41
12.3.6.1	La répartition de la population de l'étude selon le sexe :.....	41
12.3.6.2	la répartition des prélèvements de la population de l'étude selon l'âge :	41
12.3.6.3	La répartition de la population de l' étude selon la date d'apparition des symptômes : 42	
12.3.6.4	La répartition des moyennes des CT N selon les dates d'apparition des symptômes : 43	
13	Discussions	45
13.1	Le taux de positivité :.....	45
13.2	Résultats de la population totale :	45
13.2.1	La répartition des prélèvements selon le sexe des patients :.....	45
13.3	Résultats de La population d'étude :.....	45
13.3.1	La répartition de la population d'étude selon le sexe :.....	45
13.3.2	La répartition des prélèvements de la population d'étude selon l'âge :	46
13.3.3	La répartition des moyennes des CT du gène N selon les dates d'apparition des symptômes :	46
CONCLUSION		47
RÉFÉRENCE BIBLIOGRAPHIQUE		48
ANNEXES		52

LISTE DES ABREVIATIONS

2019-nCoV	: Coronavirus Disease-2019
3CLpro	: 3C Like protease
ADNc	: Acide désoxy-ribonucléique
ADNc	: ADN complémentaire
ARN	: Acide ribonucléique
CD	: Cluster of differntiation
CDC	: Centers for Disease Control and Prevention
CDC	: Centre chinois de contrôle et de prévention des mala
CRP	: Protéine C-réactive
CSG	: The Coronaviridae Study Group
CT	: Cycle Threshold
D614G	: Glycine à la place l'acide aspartique
DEmARC	: DivErsity pARTitioning by hieRarchical Clustering
IFN-g	: L'interféron gamma
FFP2	: Filtering Facepiece 3
FiO2	: La fraction inspirée en Oxygène
Hel	: Hélicase
IgA	: Immunoglobulines A
IgG	: Immunoglobulines G
IgM	: Immunoglobulines M
FDA	: la Food and Drug Administration
NRP1	: La protéine hôte neuropiline 1
ACE-2	: L'enzyme de conversion d'angiotensine
ICTV	: International Committee on Taxonomy of Viruses
l'IL-6	: Interleukine 6
l'IL-8	: Interleukine 8
MERS	: Coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-O
NiRAN	: Nucléotidyltransférase associée à l'ARN

OMS	:	Organisation mondiale de la Santé
ORF	:	Cadre de lecture ouvert
PaO₂	:	pression partielle d'oxygène
PCR	:	Réaction en chaîne par polymérase
pH	:	Potentiel hydrogène
R₀	:	Taux de reproduction
RaTG13	:	SARS-like betacoronavirus
RBD	:	Domaine de liaison des récepteurs
RdRp	:	ARN polymérase dépendant d'ARN
RT-PCR	:	Réaction en chaîne de la transcriptase inverse
RmYN02	:	Coronavirus de chauve-souris RmYN02 lié au SRA
SARS	:	Severe acute respiratory syndrome coronavirus
SDRA	:	Le syndrome de détresse respiratoire aiguë
TDM	:	Tomodensitométrie
TLR	:	Les récepteurs Toll-like
TMPRSS2	:	Protéase transmembranaire à sérine 2
TNF-α	:	Facteur de nécrose tumorale α
TS	:	Un travailleur de la santé
LUS	:	Une échographie pulmonaire (LUS
VIH	:	Virus de l'immunodéficience humaine

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Les variants les plus préoccupants du virus CoV2 du SARS .	7
Tableau 2 : La comparaison de mortalité du SARS-COV-2 avec d'autre virus[10, 12].	13
Tableau 3 :L'évolution chronologique des nombres d'examens RT-PCR effectués au laboratoire.	38
Tableau 4 : La répartition de la population de l'étude selon la date d'apparition des symptômes.	42
Tableau 5 : La répartition des moyennes des CT N selon les dates d'apparition des symptômes.	43

LISTE DES FIGURES

Figure 1:L'image des virions de SARS-COV-2 vu sous microscope électronique cryogénique. . .	4
Figure 2: Arbre phylogénétique des séquences génomiques complètes du SARS-CoV-2,.....	6
Figure 3 : Distribution mondiale des variants préoccupants (10 aout 2021)	8
Figure 4 : Architecture du génome du SARS-CoV-2.	8
Figure 5 : Représentation schématique de la structure du SARS-CoV-2	9
Figure 6: L'ultrastructure de la protéine spike S qui est la protéine la plus importante du	9
Figure 7 : Réplication du SARS-CoV-2 et son cycle de vie	10
Figure 8 : Total des décès dus au COVID-19 selon l'OMS	12
Figure 9 : Total des cas dus au COVID-19 selon l'OMS	12
Figure 10 : Décès quotidiens dus au covid-19 selon l'OMS	13
Figure 11 : Nouveaux cas quotidiens des infections au covid-19 selon l'OMS.	13
Figure 12 : Les étapes de la RT-P Le test RT-PCR.	23
Figure 13 : Le test salivaire SARS-COV-2.....	24
Figure 14 : Les tests sérologique du SARS-CoV-2.	26
Figure 15: La répartition des prélèvements selon le résultat des RT-PCR.	37
Figure 16:L'évolution chronologique des nombres d'examens RT-PCR effectués au laboratoire.	38
Figure 17:L'effectif de la population de l'étude par rapport à la population totale.....	39
Figure 18 : La répartition par sexe des prélèvements ayant bénéficié d'un examen RT-PCR.	40
Figure 19: La répartition des prélèvements ayant un résultat RT-PCR positif.....	40
Figure 20 : La répartition de la population selon le sexe.	41
Figure 21:la répartition de la population de l'étude selon l'âge.	41
Figure 22 : La répartition des moyennes des CT du gène N selon les dates d'apparition des symptômes.	44
Figure 23 : La répartition des CT du gène N selon les dates apparition des symptômes.	44

INTRODUCTION

La maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) est une nouvelle maladie respiratoire causée par le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2), un nouveau Sarbecovirus qui a émergé de Wuhan, en Chine, fin 2019. Sa propagation a été sans précédent en termes de vitesse et d'impact, constituant une urgence de santé publique à portée internationale, et contribuant à une perturbation socio-économique généralisée. Considéré comme des agents représentant une grande menace pour la santé publique, une alerte épidémiologique a été placée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et la pandémie mondiale du coronavirus-19 (COVID-19) a été déclarée le 11 mars 2020.

La pandémie de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) a révélé l'importance mondiale de tests de diagnostic robustes pour différencier le SARS-CoV-2 des autres infections respiratoires de routine et guider une prise en charge clinique appropriée.

Des tests de RT-PCR ont été développés afin de confirmer ou dépister les malades et les porteurs de virus, les résultats sont qualitatifs ce qui ne permet pas de connaître avec précision la date de contamination.

Plusieurs études ont essayé d'établir une relation entre la charge virale au niveau de prélèvement nasopharyngé et la date de contamination ou de la contagiosité du patient.

PROBLÉMATIQUE:

Devant l'accélération de nombre de cas infectés par la COVID-19, la RT-PCR a permis un diagnostic de certitude des cas positifs en détectant plusieurs gènes cibles de ce virus. Ce test reste qualitatif donnant une valeur approximative de la charge virale au niveau du prélèvement nasopharyngé exprimée en CT.

En moyenne le patient reste contagieux pendant une période de 10 jours après la date d'apparition des symptômes, d'où l'intérêt de dater cette dernière.

Etablir une corrélation entre l'évolution des CT et la date d'apparition des symptômes Permette-t-elle de dater l'infection en se basant sur le CT de la RT-PCR ?

Partie théorique

1. L'agent pathogène :

Le SARS-CoV-2 appartient à la grande famille des virus connus sous le nom de coronavirus. Il s'agit d'un virus à ARN simple brin positif . D'autres coronavirus sont capables de provoquer des maladies allant du simple rhume à des maladies plus graves comme le syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS, taux de létalité ~34%).

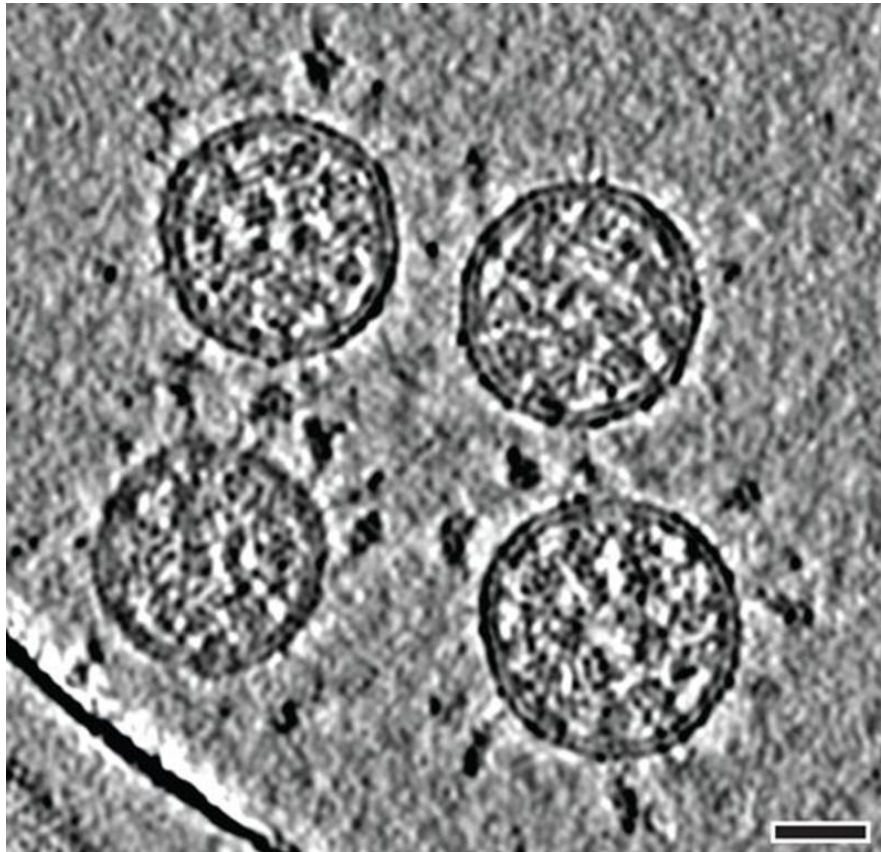


Figure 1:L'image des virions de SARS-COV-2 vu sous microscope électronique cryogénique.

La maladie à coronavirus (COVID-19) est une maladie infectieuse causée par un nouveau coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère 2 (SARS-CoV-2) qui a initialement débuté comme épidémie dans la province de Wuhan en Chine et déclaré comme pandémie à partir de mars 2020.

2. Taxonomie :

2.1 Phylogénétique du SARS CoV2

Comme le coronavirus lié au SARS impliqué dans l'épidémie de SARS de 2003, le SARS-CoV-2 est un membre du sous-genre *Sarbecovirus* (lignée B des beta-CoV). Sa séquence d'ARN est d'une longueur d'environ 30 000 bases (26903) [1], relativement longue pour un coronavirus. Le SARS-CoV-2 est unique parmi les bêta-coronavirus connus par son incorporation d'un site de clivage polybasique, une caractéristique connue pour augmenter la pathogénicité et la transmissibilité d'autres virus.

Catégorie : Coronaviruses

Realm : Riboviria

Ordre : Nidovirales

Sous ordre : Comidovirineae

Famille : Coronaviridae

Sous-famille : Orthocoronavirinae

Genre : Beta coronavirus

Sous genre : Sarbecovirus

Espèce : Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus

Individus : SARS-CoV-2

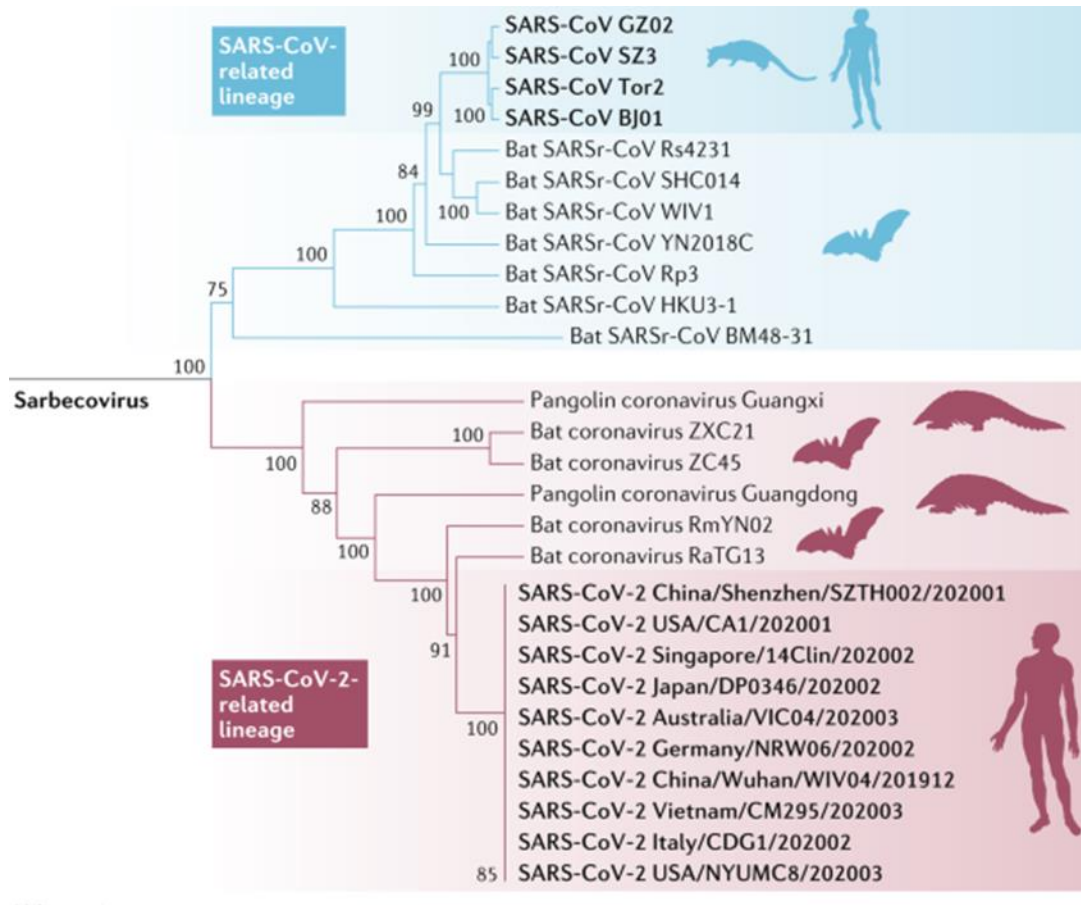


Figure 2: Arbre phylogénétique des séquences génomiques complètes du SARS-CoV-2, Du SARS-CoV-2[3].

2.2 Variants du SARS-CoV2 :

En juillet 2020, les scientifiques ont signalé qu'une variante plus infectieuse du SARS-CoV-2 avec la variante G614 de la protéine de pointe a remplacé la D614 comme forme dominante dans la pandémie[4]. En octobre 2020, les scientifiques ont signalé dans un préimpression qu'une variante, *20A.EU1*, a été observée pour la première fois en Espagne au début de l'été et est devenue la variante la plus fréquente dans plusieurs pays européens.

En octobre 2020, des chercheurs ont découvert un possible gène de chevauchement nommé *ORF3d*, dans le génome du virus Covid-19[5]. On ignore si la protéine produite par l'*ORF3d* a une fonction quelconque, mais elle provoque une forte réponse immunitaire. L'*ORF3d* a déjà été identifié auparavant, dans une variante du coronavirus qui infecte les pangolins.

2.2.1 Variants préoccupants :

Comme les autres virus, le SARS-CoV-2 évolue au fil du temps. La plupart des mutations du génome du SARS-CoV-2 n'ont aucune incidence sur la fonction virale.

Les variantes préoccupantes énumérées ci-dessous :

Label de l'OMS	Première détection	Caractéristique connus
Alpha	Royaume-Uni	Augmentation de la transmission de ~50% Gravité potentielle accrue d'après les hospitalisations et les taux de létalité [3]. Impact minime sur la neutralisation par les sérums de convalescence et de post-vaccination. Présent en Algérie.
Bêta	Afrique du Sud	Augmentation de la transmission de ~50% Impact significatif sur la neutralisation par certains traitements à base d'anticorps monoclonaux§ Réduction modérée de la neutralisation par les sérums de convalescence et de post-vaccination N'est pas Présent en Algérie.
Gamma	Japon/Brésil	Neutralisation réduite par les sérums de convalescence et de post-vaccination N'est pas Présent en Algérie.
Delta	Inde	Transmissibilité accrue par rapport à (Alpha) plus de 60% Taux d'hospitalisation doublé par rapport au variant alpha . Réduction modérée potentielle de la neutralisation par les sérums de convalescence et de post-vaccination. Présent en Algérie.

Tableau 1 : Les variants les plus préoccupants du virus CoV2 du SARS .

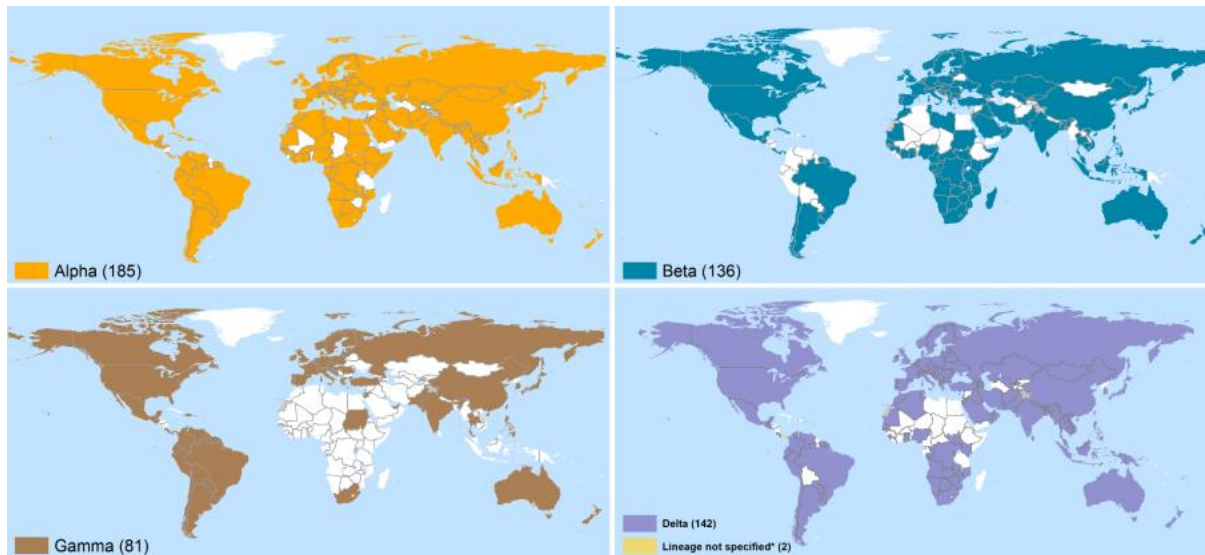


Figure 3 : Distribution mondiale des variants préoccupants (10 aout 2021)

3. Ultrastructure du SARS COV2 :

Le SARS-CoV-2 possède un génome ARN simple brin, linéaire et positif, d'environ 30 000 bases de long.



Figure 4 : Architecture du génome du SARS-CoV-2.

Chaque virion du SARS-CoV-2 a un diamètre de 50 à 200 nanomètres. Comme les autres coronavirus, le SARS-CoV-2 possède quatre protéines structurales, appelées protéines S (la protéine spike), E (enveloppe), M (membrane) et N (nucléocapside) ; la protéine N contient le génome ARN, et les protéines S, E et M créent ensemble l'enveloppe virale. Les protéines S des coronavirus sont des glycoprotéines qui sont divisées en deux parties fonctionnelles (S1 et S2)[1]. Dans le cas du SARS-CoV-2, la protéine spike, est la protéine qui permet au virus de s'attacher à la membrane d'une cellule hôte et de fusionner avec elle ; plus précisément, sa sous-unité S1 catalyse l'attachement, la sous-unité S2 la fusion.

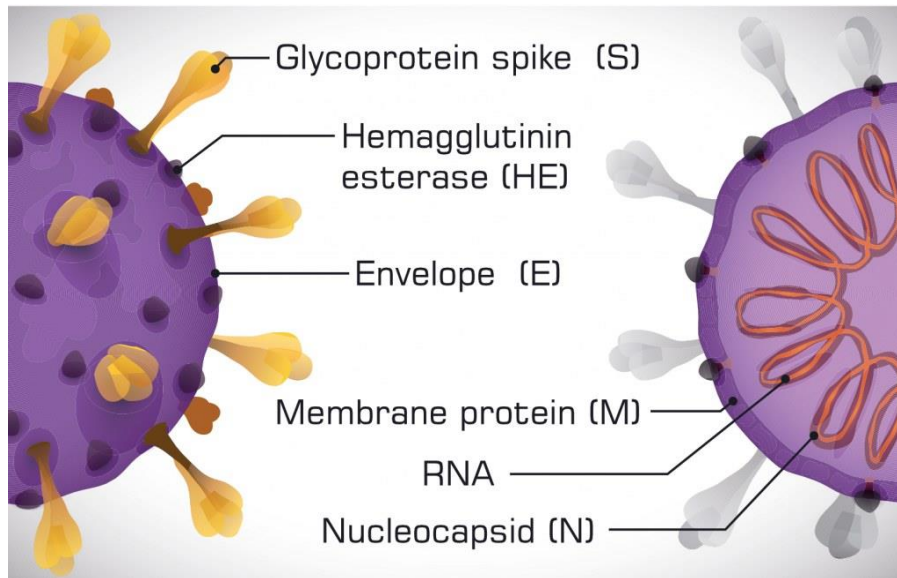


Figure 5 : Représentation schématique de la structure du SARS-CoV-2 .

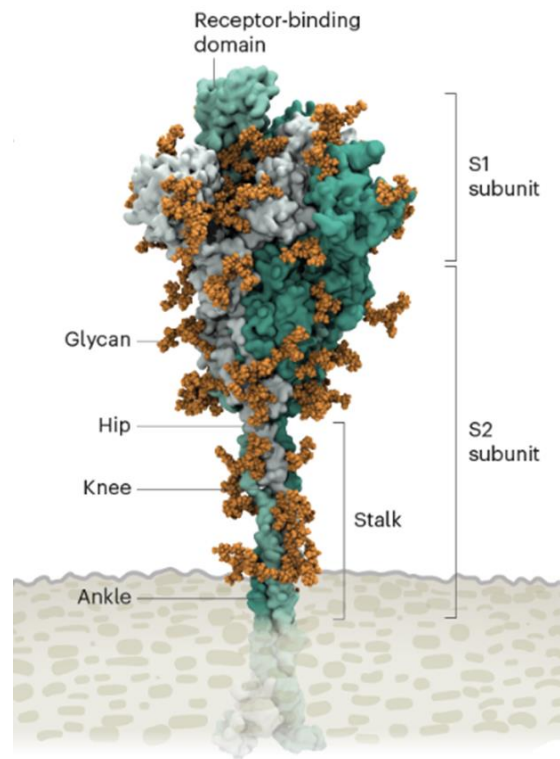


Figure 6: L'ultrastructure de la protéine spike S qui est la protéine la plus importante du SARS-COV-2

4. Physiopathologie

4.1 La réplication virale du SARS COV2 et son cycle de vie :

Les infections virales commencent lorsque les particules virales se lient aux récepteurs cellulaires de la surface de l'hôte, la protéine spike du SARS-CoV-2 ont rapidement à une affinité suffisante avec le récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) sur les cellules humaines pour les utiliser comme mécanisme d'entrée dans les cellules[6].

Des études ont montré que le SARS-CoV-2 a une plus grande affinité pour l'ACE2 humain que le virus original du SARS. Le SARS-CoV-2 peut également utiliser la basigine pour faciliter l'entrée dans les cellules[7].

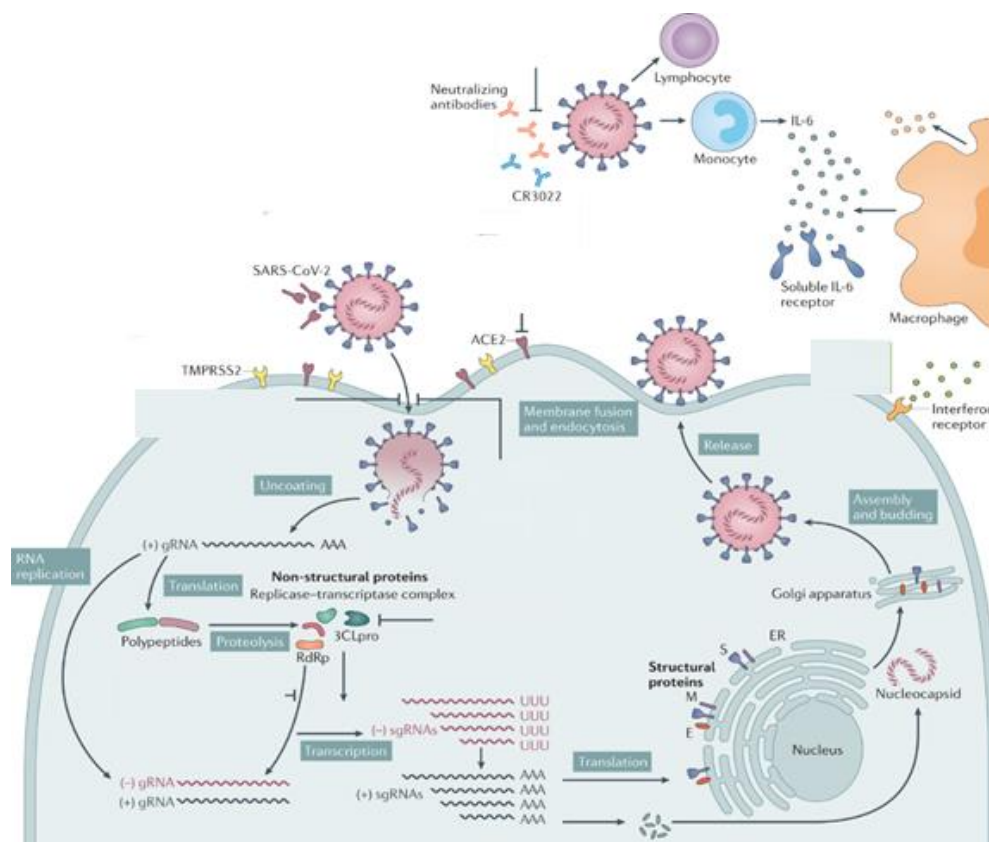


Figure 7 : Réplication du SARS-CoV-2 et son cycle de vie .

L'amorçage initial de la protéine spike par la protéase transmembranaire, sérine 2 (TMPRSS2) est essentiel à l'entrée du SARS-CoV-2. La protéine hôte neuropiline 1 (NRP1) peut aider le virus à entrer dans la cellule hôte grâce à l'ACE2. Après qu'un virion SARS-CoV-2 se soit attaché à une cellule cible, le TMPRSS2 de la cellule coupe la protéine spike du virus, exposant un peptide de fusion dans la sous-unité S2, et le récepteur hôte ACE2. Après la fusion, un endosome se forme

autour du virion, le séparant du reste de la cellule hôte. Le virion libère alors de l'ARN dans la cellule et force celle-ci à produire et à disséminer des copies du virus, qui infectent d'autres cellules[7].

Le SARS-CoV-2 produit au moins trois facteurs de virulence qui favorisent l'excrétion de nouveaux virions à partir des cellules hôtes et inhibent la réponse immunitaire[8].

4.2 La réponse immunitaire après une infection à SARS-COV2 :

Des anticorps spécifiques du SARS-CoV-2 et des réponses à médiation cellulaire sont induits après l'infection. Des données suggèrent que certaines de ces réponses sont protectrices et durent généralement au moins plusieurs mois. Cependant, on ne sait pas combien de temps durent les effets protecteurs au-delà des premiers mois après l'infection[9].

4.3 L'immunité humorale :

Après une infection par le SARS-CoV-2, la majorité des patients développent des anticorps sériques détectables dirigés contre le domaine de liaison au récepteur de la protéine de pointe virale et une activité neutralisante associée. Cependant, l'ampleur de la réponse anticorps peut être associée à la gravité de la maladie, et les patients atteints d'une infection légère peuvent ne pas présenter d'anticorps neutralisants détectables. Lorsque des anticorps neutralisants sont produits, ils diminuent généralement pendant plusieurs mois après l'infection, bien que la plupart des études suggèrent que l'activité neutralisante est maintenue jusqu'à six à huit mois[9].

4.4 L'immunité à médiation cellulaire

Des études ont également identifié des réponses des lymphocytes T CD4 et CD8 spécifiques du SARS-CoV-2 chez des patients qui s'étaient rétablis du COVID-19 et, ce qui suggère une forte possibilité d'une réponse immunitaire durable des lymphocytes T.

5. Epidémiologie :

Le covid-19 est apparu d'abord à Wuhan, une ville de la province chinoise du Hubei, puis, dans les premiers mois, des cas ont été signalés sur tous les continents. Au niveau mondial, plus de 215 millions de cas confirmés de COVID-19 et 4.4 millions de décès ont été signalés jusqu'au 20 août 2021[10].

Le taux de mortalité à Wuhan et dans la province du Hubei était estimé au début de la pandémie à 4,9 % et 3,1 % respectivement. Le taux de mortalité à l'échelle nationale est actuellement de 2,1 %.[10]

Le nombre de cas signalés sous-estime la charge globale du COVID-19, car seule une fraction des infections aiguës est diagnostiquée et signalée. Des enquêtes de séroprévalence menées aux États-Unis et en Europe ont suggéré qu'après prise en compte des faux positifs ou négatifs potentiels, le taux d'exposition antérieure au SARS-CoV-2, tel qu'il est reflété par la séropositivité, dépasse l'incidence des cas déclarés d'environ 10 fois ou plus[11]. Dans les illustrations suivantes on voit là l'évolution mondiale de la pandémie.

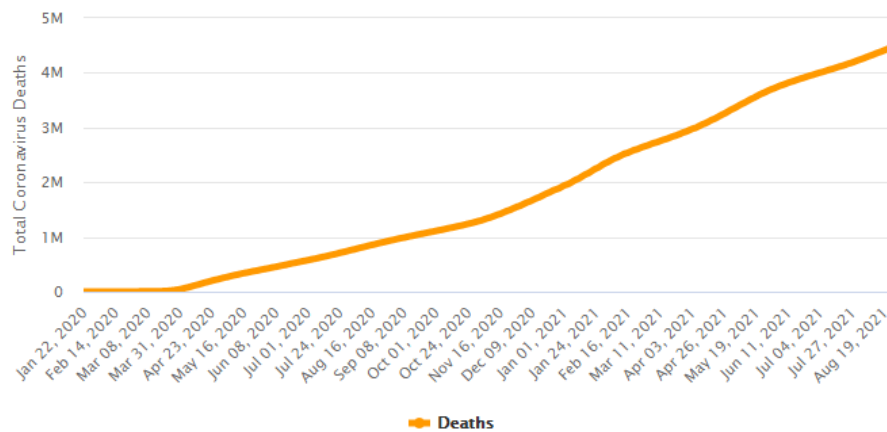


Figure 8 : Total des décès dus au COVID-19 selon l'OMS .

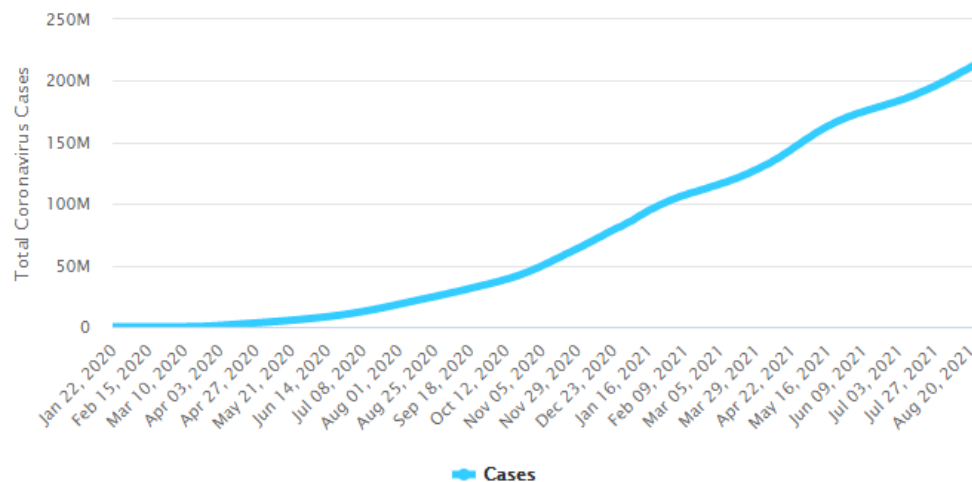


Figure 9 : Total des cas dus au COVID-19 selon l'OMS .

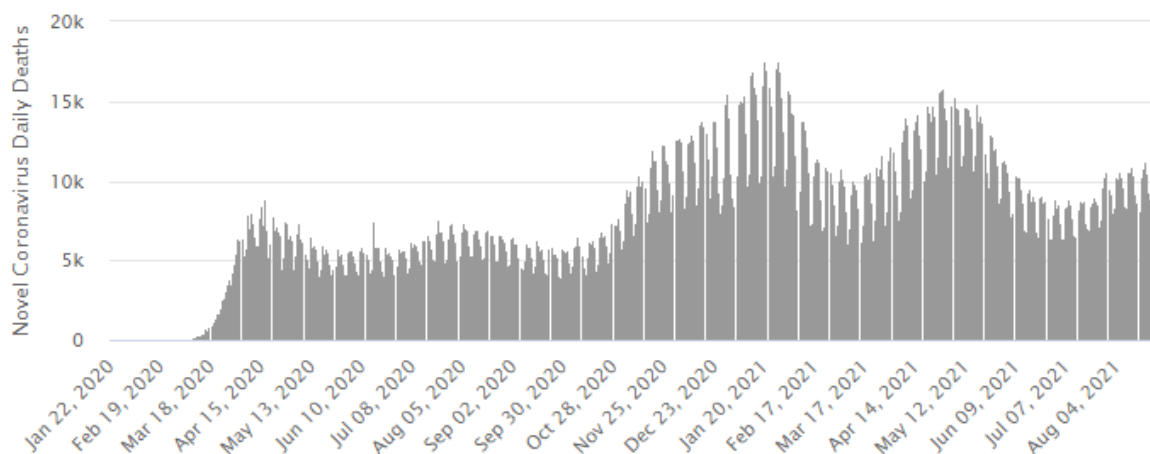


Figure 10 : Décès quotidiens dus au covid-19 selon l'OMS .

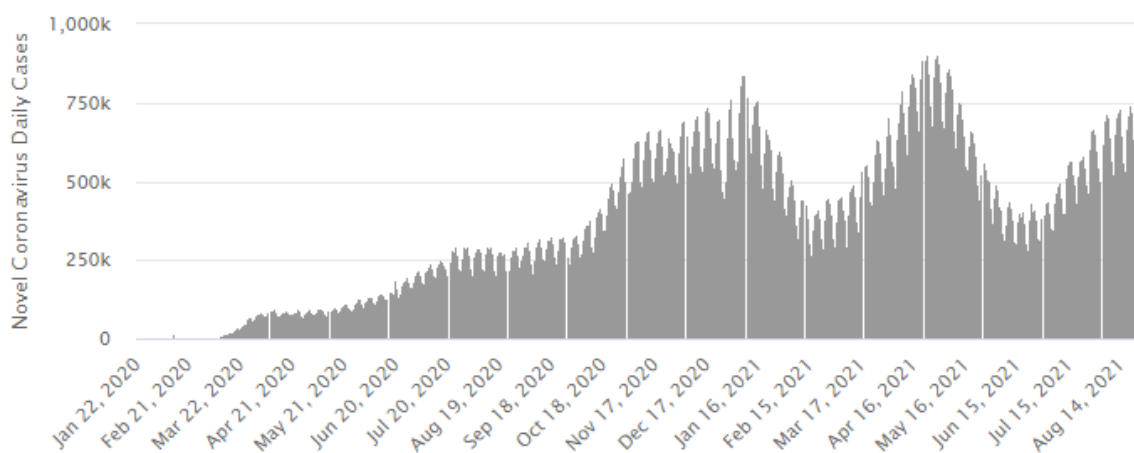


Figure 11 : Nouveaux cas quotidiens des infections au covid-19 selon l'OMS.

5.1 Comparaison avec d'autres virus :

Virus	Taux de mortalité
Nouveau coronavirus de Wuhan (2019-nCoV)	2.1%
SARS	9.6%
MERS	34%
Grippe porcine	0.02%

Tableau 2 : La comparaison de mortalité du SARS-COV-2 avec d'autre virus[10, 12].

COVID-19 est la pire pandémie de ce siècle par son ampleur et sa rapidité, associée au plus grand nombre de décès dans le monde. Les facteurs de risque tels que l'augmentation de l'âge, l'obésité et les comorbidités, notamment les maladies pulmonaires, le diabète, le cancer et les maladies neurologiques, déterminent le taux de létalité de l'infection. Bien que le taux de létalité de l'infection soit beaucoup plus faible que celui d'autres maladies infectieuses émergentes telles que l'Ebola, la fièvre jaune, le SARS ou le Mers, le bilan mondial en termes de décès est beaucoup plus élevé en raison de la propagation à des taux d'attaque secondaires élevés avec un taux de reproduction de base élevé[13].

5.2 Mode de transmission

La transmission directe et indirecte est incriminée dans la propagation de ce virus, mais la transmission de personne à personne reste le principal mode de transmission du SARS-CoV-2.

5.2.1 Transmission par voie aérienne

La transmission respiratoire directe de personne à personne est le principal mode de transmission du SARS-CoV-2. On pense qu'elle se produit principalement par contact rapproché (c'est-à-dire à moins de deux mètres environ) par l'intermédiaire de particules respiratoires ; le virus libéré dans les sécrétions respiratoires lorsqu'une personne infectée tousse, éternue ou parle peut infecter une autre personne s'il est inhalé ou entre en contact direct avec les muqueuses. L'infection peut également se produire si les mains d'une personne sont contaminées par ces sécrétions ou si elle touche des surfaces contaminées et se touche ensuite les yeux, le nez ou la bouche, bien que les surfaces contaminées ne soient pas considérées comme une voie de transmission majeure.

Le SARS-CoV-2 a été détecté dans des spécimens non respiratoires, notamment les selles, le sang, les sécrétions oculaires et le sperme, mais le rôle de ces sites dans la transmission est incertain.

La détection de l'ARN du SARS-CoV-2 dans le sang a également été signalée dans certaines études, aucune infection transmise par transfusion n'a été signalée pour le SARS-CoV-2 ou pour le coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV). Rien ne prouve non plus que le SARS-CoV-2 puisse être transmis par contact avec des sites non muqueux (p. ex., peau abrasée).

5.3 Excrétion virale et période d'infectiosité :

L'intervalle précis pendant lequel une personne infectée par le SARS-CoV-2 peut transmettre l'infection à d'autres personnes est incertain. Le potentiel de transmission du SARS-CoV-2 commence avant l'apparition des symptômes et est le plus élevé au début de la maladie ; le risque de transmission diminue par la suite. La transmission après 7 à 10 jours de maladie est peu probable, en particulier chez les patients immunocompétents présentant une infection non sévère.

Les personnes infectées sont plus susceptibles d'être contagieuses aux premiers stades de la maladie, lorsque les niveaux d'ARN viral des échantillons des voies respiratoires supérieures sont les plus élevés.

La durée de l'excrétion de l'ARN viral est variable et peut augmenter avec l'âge et la gravité de la maladie. Dans une analyse de 28 études, la durée médiane de détection de l'ARN viral dans les échantillons respiratoires était de 18 jours après l'apparition des symptômes ; chez certains individus, l'ARN viral a été détecté dans les voies respiratoires plusieurs mois après l'infection initiale. Cependant, un ARN viral détectable n'indique pas nécessairement la présence d'un virus infectieux, et il semble exister un seuil de niveau d'ARN viral en dessous duquel l'infectivité est peu probable.

Des rapports occasionnels ont décrit l'isolement du virus infectieux à partir de spécimens respiratoires pendant plusieurs mois après l'apparition des symptômes chez des patients immunodéprimés. Une excrétion prolongée du virus dans des spécimens fécaux a également été décrite.

5.4 Risque de transmission et type d'exposition :

Le risque de transmission à partir d'une personne infectée par le SARS-CoV-2 varie en fonction du type et de la durée de l'exposition, de l'utilisation de mesures préventives et de facteurs individuels probables (par exemple, la quantité de virus dans les sécrétions respiratoires). De nombreux individus ne transmettent pas le SARS-CoV-2 à d'autres personnes, et les données épidémiologiques suggèrent que la minorité des premiers cas entraîne la majorité des infections secondaires. Le risque de transmission après un contact avec un individu atteint de COVID-19 est estimé mathématiquement sous la forme de R_0 (taux de reproduction) et il augmente avec la

proximité et la durée du contact et semble plus élevé en cas de contact prolongé en milieu intérieur[14].

Le risque de transmission par contact plus indirect (par exemple, croiser une personne infectée dans la rue, manipuler des objets qui ont été manipulés par une personne infectée) n'est pas bien établi et est probablement très faible. Cependant, de nombreuses personnes atteintes du COVID-19 ne déclarent pas avoir eu un contact étroit spécifique avec le COVID-19 dans les semaines précédant le diagnostic[14].

La transmission du SARS-CoV-2 par des personnes infectées mais ne présentant pas de symptômes (y compris celles qui ont développé des symptômes par la suite et ont donc été considérées comme présymptomatiques) a été bien documentée[16].

5.5 Contamination de l'environnement :

Le virus présent sur des surfaces contaminées peut être une autre source d'infection si des personnes sensibles touchent ces surfaces et transfèrent ensuite le virus infectieux aux muqueuses de la bouche, des yeux ou du nez. La fréquence et l'importance relative de ce type de transmission sont incertaines, bien que les surfaces contaminées ne soient pas considérées comme une source majeure de transmission. Il pourrait s'agir d'une source potentielle d'infection plus probable dans les milieux où la contamination virale est importante (par exemple, dans le foyer d'une personne infectée ou dans les établissements de soins de santé)[14].

5.6 Risque de contact avec les animaux :

On pense que l'infection par le SARS-CoV-2 a été initialement transmise à l'homme à partir d'un hôte animal, mais le risque actuel de transmission par contact animal est incertain. Rien ne permet de penser que les animaux (y compris les animaux domestiques) constituent une source majeure d'infection chez l'homme[18].

5.7 Risque de réinfection :

Le risque de réinfection à court terme (par exemple, dans les premiers mois suivant l'infection initiale) est faible. Une infection antérieure réduit de 80 à 85 % le risque d'infection au cours des six ou sept mois suivants.

Le simple fait d'avoir un test viral positif pour le SARS-CoV-2 après la guérison n'indique pas nécessairement une réinfection ; le séquençage qui démontre une souche différente au moment de

la réinfection présumée est nécessaire pour faire la distinction entre une réinfection et une excrétion d'ARN viral prolongée ou intermittente après une infection initiale.

La réinfection par le SRAS-CoV-2 est peu fréquente, dans certains de ces cas, la deuxième infection était asymptomatique ou plus bénigne que la première, Les réinfections suspectées étant plus probables chez les femmes, les adultes, les sujets immunodéprimés et les personnes précédemment hospitalisées pour un coronavirus 2019 (COVID-19). Cela suggère la nécessité de maintenir les précautions et la vaccination chez les patients atteints du COVID-19 pour prévenir la réinfection[19].

6. La clinique :

6.1 Période d'incubation :

La période d'incubation exacte n'est pas connue. On suppose qu'elle se situe entre 2 et 14 jours après l'exposition. la plupart des cas se produisant dans les 5 jours suivant l'exposition [20].

6.2 Le spectre de gravité de la maladie :

La plupart des infections sont auto-limitatives. COVID-19 tend à provoquer une maladie plus grave chez les personnes âgées ou chez les patients présentant des problèmes médicaux sous-jacents. D'après le rapport du centre chinois de contrôle et de prévention des maladies, qui incluait environ 44 500 infections confirmées[21].

Infections confirmées avec une estimation de la gravité de la maladie.

- Une maladie légère a été signalée chez 81 % des patients.
- Une maladie grave (hypoxémie, atteinte pulmonaire) chez 14% des patients.
- Maladie critique (insuffisance respiratoire, choc, syndrome de dysfonctionnement multi-organique) a été signalée dans 5 % des cas

Dans cette pandémie, par rapport aux cas adultes, il y a relativement moins de cas d'enfants, des symptômes plus légers et un meilleur pronostic. De plus, les enfants sont moins fréquemment exposés aux principales sources de transmission. La plupart des enfants infectés se rétablissent une à deux semaines après l'apparition des symptômes.

L'apparition des symptômes, et aucun décès n'avait été signalé en février 2020. Selon le rapport récent du groupe d'experts de la mission conjointe Chine-OMS[21], les données actuelles sur les cas nationaux montrent que les enfants de moins de 18 ans sont les plus touchés. Montrent que les

enfants de moins de 18 ans représentent 2,4 % de tous les cas signalés, et aucun décès n'a été signalé.

6.3 L'âge touché :

- Principalement les personnes d'âge moyen (>30 ans) et les personnes âgées.
- L'infection symptomatique chez les enfants semble peu fréquente, et lorsqu'elle se produit, elle est généralement légère[22] .

6.4 La présentation clinique :

Les caractéristiques cliniques les plus courantes au début de la maladie étaient les suivantes :

- -Fièvre dans 88 % des cas
- -Fatigue dans 38 % des cas
- -Toux sèche dans 67% des cas
- -Myalgies dans 14,9 % des cas
- -Dyspnée dans 18,7 % des cas.

La pneumonie semble être la manifestation la plus fréquente et la plus grave de l'infection. Dans ce groupe de patients, les difficultés respiratoires se sont développées après une médiane de cinq jours de maladie. Le syndrome de détresse respiratoire aiguë s'est développé chez 3,4 % des patients[13].

6.5 Autres symptômes :

- -Maux de tête
- -Mal de gorge
- -Rhinorrhée

Symptômes gastro-intestinaux

Environ 80% des cas confirmés de COVID-19 ne souffrent que d'une maladie légère à modérée et près de 13% ont une maladie sévère (dyspnée, fréquence respiratoire ≥ 30 /minute, $\text{SaO}_2 \leq 93\%$, rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$, et/ou infiltrats pulmonaires $> 50\%$ du champ pulmonaire dans les 24-48 heures Une maladie critique (insuffisance respiratoire, choc septique et/ou dysfonctionnement/défaillance de plusieurs organes) n'est constatée que dans moins de 6 % des cas[13].

7. Diagnostic :

7.1 Définition du cas (selon le rapport de la commission mixte oms-chine) :

7.2 Cas suspect :

Sur la base des caractéristiques épidémiologiques observées jusqu'à présent en Chine[21], on suppose que tout le monde peut être sensible, bien qu'il puisse y avoir des facteurs de risque augmentant la susceptibilité à l'infection. Un patient atteint d'une infection aiguë des voies respiratoires (apparition soudaine d'au moins un des éléments suivants : toux, fièvre, essoufflement) et sans aucune autre étiologie qui permette pleinement explique la présentation clinique et avec des antécédents de voyage ou de résidence dans un pays essai/zone rapportant une transmission locale ou communautaire au cours des 14 jours précédant les symptômes ; Ou un patient souffrant de toute maladie respiratoire aiguë et ayant été en contact étroit avec une cas confirmé ou probable de COVID-19 dans les 14 derniers jours précédant l'apparition des symptômes ;ou un patient présentant une infection respiratoire aiguë sévère (fièvre et au moins un signe/symptôme de maladie respiratoire (par exemple, toux, fièvre, essoufflement) et nécessitant une hospitalisation et sans aucune autre étiologie expliquant entièrement la présentation clinique.

7.3 Cas probable :

Un cas suspect pour lequel le test de dépistage du virus responsable du COVID-19 n'est pas concluant (selon aux résultats du test rapportés par le laboratoire) ou pour lesquels le test était positif sur un test de pan-coronavirus.

7.4 Cas confirmé :

Une personne dont le laboratoire a confirmé la présence du virus causant l'infection par le COVID-19, indépendamment de signes et symptômes cliniques

7.5 Contacts étroits

Un contact étroit avec un cas probable ou confirmé est défini comme suit

- -Une personne vivant dans le même foyer qu'un cas COVID-19
- -Une personne ayant eu un contact physique direct avec un cas de COVID-19 .
- -Une personne ayant un contact direct non protégé avec les sécrétions infectieuses d'un COVID19.
- -Une personne ayant eu un contact direct avec un cas de COVID-19 dans un rayon de 2 mètres et > 15 minutes.

- -Un travailleur de la santé (TS) ou une autre personne fournissant des soins directs à un COVID-19 ou des travailleurs de laboratoire manipulant des spécimens provenant d'un cas de COVID-19 sans l'équipement de protection individuelle .

8. Examen biologique :

8.1 Numération des globules blancs :

- Le nombre de globules blancs peut varier. Elle ne fournit pas d'informations précises sur le COVID-19.
- Des cas de leucopénie, de leucocytose et de lymphopénie ont été signalés.
- La lymphopénie est plus fréquente, observée chez plus de 80 % des patients.
- Une légère thrombocytopénie est fréquemment observée. Cependant, la thrombocytopénie est considérée comme un problème de santé publique. Comme un signe de mauvais pronostic.

8.2 Marqueurs inflammatoires :

8.3 Procalcitonine sérique

La procalcitonine sérique est souvent normale au moment de l'admission, mais elle augmente dans les cas suivants les patients qui nécessitent des soins en unité de soins intensifs. Une étude a montré qu'un taux élevé de D-Dimères et une lymphopénie sont associés à des problèmes de santé associés à un mauvais pronostic.

8.4 Protéine C - réactive (CRP)

COVID-19 augmente la CRP. Cela semble correspondre à la gravité de la maladie et au pronostic. Chez les patients souffrant d'une insuffisance respiratoire sévère avec un taux de CRP normal, un autre diagnostic doit toujours être recherché. Les patients qui répondent aux critères des cas suspects, tels que discutés ci-dessus, devraient subir le dépistage du SARS-CoV-2 et d'autres agents pathogènes respiratoires. Prélèvement d'échantillons respiratoires des voies respiratoires supérieures et, en particulier, inférieures, doit être effectuée dans des conditions strictes. les précautions de contrôle des infections transmises par l'air . De préférence, ces échantillons doivent être obtenus comme dès l'apparition des symptômes, car elle permet d'obtenir des concentrations de virus plus élevées.

9. Examen complémentaire :

9.1 Aperçu de la détection du SARS-CoV-2 :

La première étape de la gestion du COVID-19 est la détection rapide et précise du SARS-CoV-2, rendue possible par la RT-PCR inverse en temps réel. La RT-PCR détecte les acides nucléiques du SARS-CoV-2 présents dans les fluides nasopharyngés. Une détection virale précise est un point de départ pour contenir la pandémie de COVID-19. Les tests sérologiques complètent la détection du virus, en indiquant une infection passée, Les anticorps sont détectés par un test immunoenzymatique utilisant une détection qualitative des anticorps IgG ou IgM. Ces tests déterminent une réponse immunitaire contre la protéine SPIKE(S) virale et peuvent être utiles pour évaluer la protection contre une exposition virale ultérieure. ces tests révéleront en fin de compte la protection virale lorsque des réinfections apparaîtront. Ces derniers peuvent souvent prendre jusqu'à plus d'une semaine en raison d'une pénurie de matériel de test ou d'un manque de compétences techniques. Par conséquent, les cas suspects présentant des symptômes respiratoires sont généralement soumis à des examens radiologiques. Ces examens comprennent une radiographie du thorax (RADIOTHORAX), un scanner ou une échographie pulmonaire (LUS). Ces examens, seuls ou combinés, peuvent également être utilisés pour diagnostiquer une infection par le SARS-CoV-2.

9.2 Le diagnostic biologique :

Le diagnostic biologique est principalement séparé en deux entités différentes, directe et indirecte : dans le diagnostic biologique direct, nous essayons de trouver le virus, son matériel génétique ou ses antigènes spécifiques, tandis que dans le diagnostic indirect, nous recherchons les anticorps produits par le système immunitaire en réponse à la présence du virus dans l'organisme.

9.3 Le diagnostic direct :

Les tests de diagnostic actuels de la pandémie de SARS-CoV-2 utilisent des détections à base d'acide nucléique, d'anticorps et de protéines, mais la détection de l'acide nucléique viral par RT-PCR reste la technique de référence. Les tests d'acide nucléique ont amélioré la sensibilité et la

spécificité de la détection virale par rapport aux tests sérologiques actuellement disponibles. La reconnaissance du SARS-CoV-2 par rapport aux agents pathogènes respiratoires courants dépend de la RT-PCR comme moyen de détection virale sensible, précis et spécifique. Malgré la précision du test, les résultats n'ont pas encore permis de contenir l'infection virale. En février 2020, la Food and Drug Administration (FDA) américaine a autorisé les laboratoires agréés à déclarer les tests de diagnostic internes du SARS-CoV-. La procédure commence par l'isolement et la conversion de l'ARN viral en ADN complémentaire (ADNc). Ensuite, l'ADNc est amplifié à l'aide de l'ADN polymérase Taq. Le flux de travail global final du test RT-PCR, qui quantifie la charge virale, est illustré à la figure (13). Le délai d'exécution total peut dépasser 2 j et présente le risque d'une spécificité réduite par la contamination croisée. Les tests sont couramment réalisés dans les laboratoires hospitaliers et privés.

Les résultats de la RT-PCR en temps réel utilisant des amorces ciblant différentes parties du génome viral peuvent être affectés par la variation de la séquence de l'ARN viral. En outre, des résultats faussement négatifs peuvent se produire en raison de l'évolution virale. Parmi les autres limites des tests RT-PCR figurent le stockage des échantillons, la purification de l'acide nucléique de mauvaise qualité, le coût et les délais d'attente. Malgré ces limites, le test RT-PCR demeure le gold-standard ou la référence du diagnostic du SARS-CoV-2.. La méthode la plus définitive pour le virus est le séquençage à haut débit, mais cette approche est limitée en raison du coût, de l'équipement et des compétences nécessaires[23].

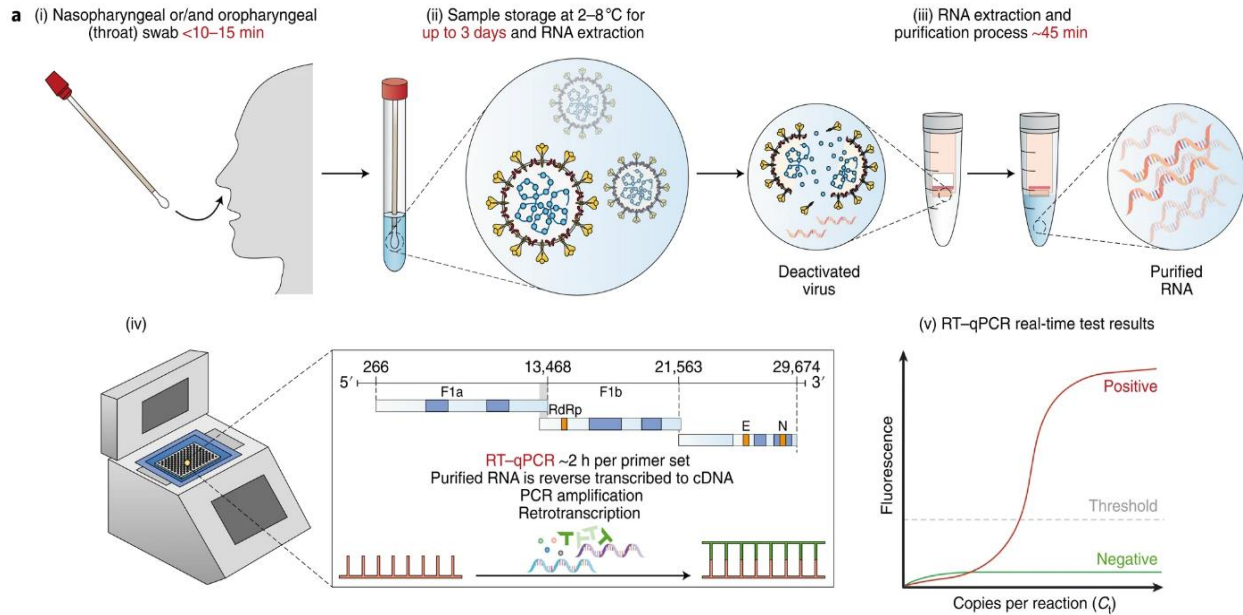


Figure 12 : Les étapes de la RT-P Le test RT-PCR. (i) Un écouvillon nasopharyngé permet de recueillir les échantillons du patient. (ii), (iii) L'ARN est extrait des fluides qui contiennent des cellules infectées par le SARS-CoV-2 et des particules virales libres. (iv) L'ARN viral récupéré est ensuite transcrit de manière inverse en ADNc et amplifié pour la détection des acides nucléiques viraux. Les régions conservées des gènes RdRp et E sont les segments viraux subgénomiques amplifiés avec une sonde fluorogénique par qPCR. (v) Les cas positifs dépassent le seuil de détection (CT).

9.3.1 Antigènes du SARS-CoV-2

Des tests de diagnostic rapide ont également été élaborés pour détecter la présence d'antigènes viraux exprimés par le SARS-CoV-2. Pour ce test, l'antigène présent dans l'échantillon se lie aux anticorps fixés sur une bande de papier enfermée dans un boîtier en plastique. Cette réaction génère un signal visuellement détectable en une demi-heure. Le ou les antigènes détectés ne sont exprimés que si le virus se réplique activement ; ces tests peuvent donc être utilisés pour identifier une infection aiguë ou précoce. Par ailleurs, un type plus courant de test de diagnostic rapide, qui détecte la présence d'anticorps dans le sang des personnes infectées, a été commercialisé pour le COVID-19. Les anticorps contre le SARS-CoV-2 sont produits après une semaine d'infection. La force de toute réponse anticorps dépend de l'âge, de l'état nutritionnel, de la gravité de la maladie, des états comorbides et des médicaments[24].

9.3.2 Test de salive :

La salive humaine a retenu l'attention en tant que moyen de diagnostic alternatif pour la détection des infections. Les écouvillons naso ou oropharyngés présentent un risque pour le personnel de santé en raison de l'éternuement ou de la toux et de la transmission de particules virales par aérosols. En outre, en cas de thrombocytopénie ou de tout autre trouble de la coagulation, la procédure de prélèvement peut précipiter une hémorragie. Ces complications ont conduit à tester le prélèvement d'expectorations à des fins diagnostiques. L'expectoration est une méthode de prélèvement facile à diriger et non invasive. Cependant, l'une de ses limites est que 72 % des personnes atteintes de COVID-19 sont incapables de produire un volume d'échantillon suffisant[25].

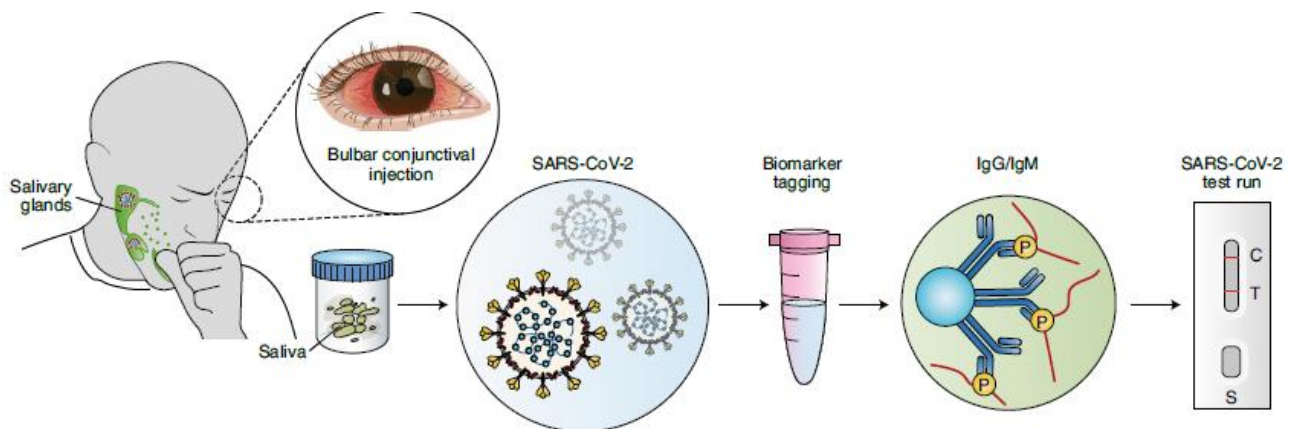


Figure 13 : Le test salivaire SARS-COV-2

9.3.3 Tests fécaux

Une incidence élevée et une persistance virale dans les fèces ont été observées alors que les échantillons prélevés par écouvillonnage nasopharyngé étaient négatifs pour le virus. Notamment, la charge virale dans les échantillons de selles peut être détectée jusqu'à quatre semaines après le début de la maladie. Des symptômes gastro-intestinaux documentés soutiennent les voies de transmission oro-fécale. Des études ont également montré que le virus vivant peut être isolé à partir d'échantillons de selles, soutenant la possibilité d'une transmission oro-fécale. Enfin, le SARS-CoV-2 peut être repéré par les eaux usées, ce qui permet une surveillance communautaire et pourrait être un outil puissant pour suivre la propagation du COVID-19[26].

9.4 Le diagnostic Indirect

9.4.1 Détection des anticorps anti-SARS-CoV-2

La synthèse d'anticorps contre le SARS-CoV-2 est une réponse immunitaire primaire à l'infection. On trouve des anticorps neutralisants chez jusqu'à 50 % des personnes infectées au jour 7 et chez toutes les personnes infectées au jour 14[23]. La combinaison de la PCR en temps réel et des tests sérologiques augmente considérablement les taux de détection virale positive. Les taux d'IgM augmentent au cours de la première semaine suivant l'infection par le SARS-CoV-2, atteignent un pic après 2 semaines, puis retombent à des niveaux proches de la normale chez la plupart des individus. Les IgG sont détectables après 1 semaine et se maintiennent à un niveau élevé pendant une longue période. En revanche, parfois même plus de 48 jours, et peuvent servir de protection contre la réinfection. Les titres d'anticorps peuvent diminuer 7 jours après l'infection. Les tests immunologiques couramment utilisés contiennent des antigènes recombinants spécifiques du SARS-CoV-2 immobilisés sur des membranes de nitrocellulose. Des anticorps IgM et IgG antihumains de souris conjugués à des billes de latex colorées sont immobilisés sur des tampons conjugués. L'échantillon testé entre en contact avec la membrane au cours du test. Les anticorps colorés forment des complexes conjugués au latex avec des anticorps antiviraux humains. Ce complexe immobilisé sur la membrane est capturé par l'antigène recombinant spécifique du SARS-CoV-2. Si des IgG/IgM spécifiques du SARS-CoV-2 sont présents dans l'échantillon, une bande colorée apparaît, indiquant un résultat positif. Le complexe est capturé sur la membrane par l'anticorps de chèvre anti-souris, formant une ligne de contrôle rouge. Une ligne de contrôle intégrée apparaît dans la fenêtre de test. L'absence de bande colorée indique un résultat négatif. a- e, Le flux de travail commence par l'ajout du sérum du patient dans le puits d'écoulement de l'échantillon (S) (a), le tampon salin est ajouté goutte à goutte (b), et l'échantillon est incubé (c) jusqu'à la reconnaissance de l'antigène par l'anticorps (d) et la détection de l'anticorps SARS-CoV-2 (e). f, L'anticorps de lapin doré apparaît dans le puits de contrôle (C). g, Une bande de test positive (T) indique la présence de l'anticorps COVID-19 et les résultats sans bande C positive ne sont pas valides. Notamment, ce test représente une réponse post-immunitaire et peut donner des résultats négatifs chez les individus qui ont été récemment infectés. Il peut également détecter le virus chez des personnes précédemment infectées mais asymptomatiques[23].

Il est intéressant de noter que de faibles niveaux d'IgA ont été observés chez des individus présentant des IgG sans exposition connue au virus, ce qui suggère qu'ils pourraient représenter un indicateur de l'immunité collective. La détection des anticorps spécifiques du SARS-CoV-2, en particulier ceux présents dans la salive, pourrait être utile pour la surveillance. Des questions subsistent quant aux antigènes qui sont les meilleurs candidats pour les tests sérologiques. Si la protéine Spike viral est peut-être le candidat le plus solide, la question de savoir quelle partie de S doit être développée n'est toujours pas résolue. Il est également possible d'utiliser plusieurs isoformes de la protéine S, comme celles que l'on trouve dans les souches variantes, pour assurer la reproductibilité du test.

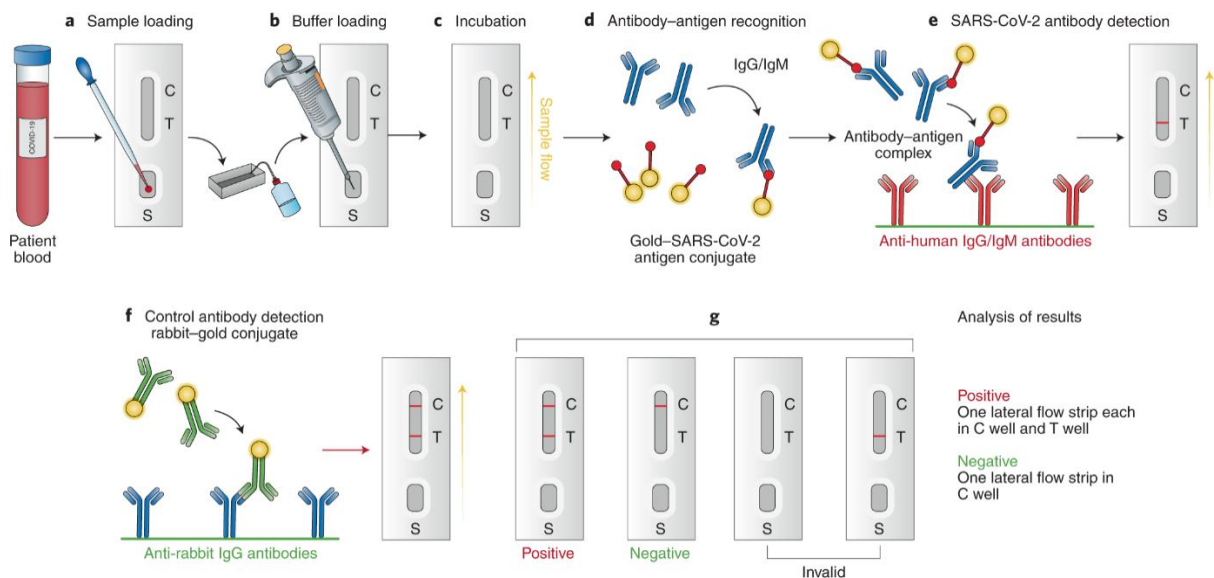


Figure 14 : Les tests sérologique du SARS-CoV-2.

9.5 Diagnostic radiologique :

Bien que les tests quantitatifs et qualitatifs de RT-PCR de l'acide nucléique viral constituent le principal test de détection du SARS-CoV-2, la sensibilité de ces tests reste faible pour les prélèvements oropharyngés (32 %) et nasaux (63 %). Les tests RT-PCR peuvent souvent prendre jusqu'à plus d'une semaine en raison d'une pénurie de matériel de test ou d'un manque de compétences techniques. Par conséquent, les cas suspects, avec ou sans résultats de RT-PCR, nécessitent des affirmations supplémentaires. Des combinaisons de tests radiographiques, moléculaires et antigéniques[27].

9.5.1 Examens radiographiques :

Les tests diagnostiques supplémentaires pour le COVID-19 permettent de confirmer et de surveiller l'infection virale. Le radio thorax conventionnel possède une sensibilité de près de 60 % pour la détection initiale d'une maladie pulmonaire liée au COVID-19. En outre, la tomodensitométrie montre un halo inversé et des signes d'épaississement septal. Les images TDM distinctives illustrent des opacités pulmonaires parenchymateuses bilatérales en verre dépoli[27].

10.Le Traitement

Un patient dont la présence de COVID-19 est confirmée a besoin d'un repos complet au lit et d'un traitement de soutien, en veillant à un apport calorique et hydrique suffisant pour réduire le risque de déshydratation. L'équilibre hydroélectrolytique et l'homéostasie doivent être maintenus, tout en surveillant les signes vitaux et la saturation en oxygène ; en maintenant les voies respiratoires dégagées et en inhalant de l'oxygène dans les cas les plus graves ; en mesurant l'hémogramme, la protéine C-réactive, l'analyse d'urine et d'autres indices biochimiques sanguins, y compris la fonction hépatique et rénale, le spectre enzymatique du myocarde et la fonction de coagulation en fonction de l'état du patient. et une analyse des gaz du sang doit être effectuée si nécessaire.[29]

10.1 Le Traitement symptomatique :

Des mesures de contrôle sont nécessaires pour les patients ayant une forte fièvre. Un traitement médicamenteux antipyrétique doit être effectué si la température dépasse 38,5 °C. Le bain d'eau chaude et les patchs antipyrétiques sont préférables comme mesure préventive pour faire baisser la température. Les médicaments courants sont l'ibuprofène par voie orale, 5-10 mg/kg à chaque fois ; l'acétaminophène par voie orale, 10- 15 mg/kg à chaque fois. L'administration d'un sédatif est nécessaire si l'enfant souffre de convulsions ou de crises.[29]

10.1.1 L'oxygénothérapie

Les risques d'hypoxie sont accrus car le virus cible les poumons. Un cathéter nasal et un masque à oxygène doivent être immédiatement fournis au patient. En cas d'urgence, le patient doit bénéficier d'une ventilation mécanique non invasive ou invasive..[29]

10.1.2 Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Les patients COVID-19 non survivants présentaient une élévation progressive et remarquable des médiateurs inflammatoires dans le sang, tels que la protéine C-réactive, les D-dimères, les cytokines, par exemple l'IL-6, l'IL-8 et le TNF- α , évoluant vers un SDRA, une septicémie et une défaillance de plusieurs organes indiquant un rôle clé de l'hyperinflammation dans la progression de COVID-19. Cibler l'inflammation est donc l'une des stratégies clés pour gérer la sévérité de la maladie COVID-19.[30], Il est plausible que les AINS puissent éventuellement inhiber les réactions immunitaires protectrices de l'hôte contre la réplication du coronavirus et renforcer la tempête de cytokines pro-inflammatoires observée dans les poumons des patients atteints du COVID-19, par exemple, par l'activation des macrophages[30]

10.1.3 Les anti-inflammatoires stéroïdiens

Les corticostéroïdes ont principalement été envisagés dans le cadre de l'étude COVID-19 comme un moyen d'éviter la "tempête de cytokines" et ses conséquences telles que le SDRA la coagulation intravasculaire disséminée, l'hypotension, le choc et la mort. Comme cela se produit généralement dans les 5 à 7 premiers jours, l'idéal serait d'essayer une corticothérapie pendant cette période, en particulier dès l'apparition de la dyspnée ou même plus tôt pour prévenir la progression de la "tempête de cytokines"

Les propriétés anti-inflammatoires des corticostéroïdes réduisent l'inflammation systémique, le liquide exsudatif dans le tissu pulmonaire et préviennent également l'aggravation des lésions alvéolaires diffuses, améliorant ainsi l'hypoxie et minimisant le risque d'insuffisance respiratoire. Les études ont également montré une variation considérable dans le moment de l'initiation du traitement aux stéroïdes, le type de stéroïde et le dosage du stéroïde.[31], Les principaux corticostéroïdes utilisés dans la plupart de ces études et dans d'autres essais en cours ont été la méthylprednisolone et la dexaméthasone en raison de leur biodisponibilité élevée dans les poumons. La méthylprednisolone a la plus faible activité minéralocorticoïde tandis que la dexaméthasone possède la plus forte activité glucocorticoïde. Théoriquement, la méthylprednisolone a l'avantage d'être administrée par voie parentérale, d'agir plus rapidement et de durer moins longtemps que la dexaméthasone[32]

Cependant, les données les plus solides parmi les corticostéroïdes ont été obtenues avec la dexaméthasone, qui a montré le bénéfice le plus significatif en termes de mortalité avec la

dexaméthasone à faible dose avec une réduction impressionnante de 35% de la mortalité chez les patients les plus malades sous ventilation mécanique invasive et une réduction de 20% de la mortalité chez les patients sous oxygénothérapie (avec ou sans ventilation non invasive). En outre, les patients sous dexaméthasone ont bénéficié d'une réduction statistiquement significative de la durée d'hospitalisation et d'une probabilité de sortie plus précoce [33]

10.1.4 Bronchodilatateurs/vasodilatateurs

La respiration sifflante n'a pas été indiquée comme un symptôme courant de COVID-19 . Les bronchodilatateurs doivent certainement être administrés chaque fois qu'ils sont indiqués, mais ne doivent pas être prescrits comme soins standard. Les nébuliseurs sont associés à une aérosolisation augmentant le risque de transmission du SRAS-CoV-2 et doivent être évités,. Chez les patients dont la présence de COVID-19 est suspectée ou documentée, Les vasodilatateurs inhalés ne doivent être administrés que par un système fermé afin de réduire l'aérosolisation. L'amélioration de l'oxygénation avec les vasodilatateurs inhalés est généralement observée dans les quelques heures qui suivent le début du traitement.[34]

10.2 Traitement antiviral :

Aucun agent thérapeutique antiviral spécifique n'est actuellement disponible pour sauver les patients infectés, protéger les travailleurs de la santé et les autres personnes à haut risque d'infection. Par conséquent, pour contrôler l'épidémie de SRAS-CoV-2 qui se développe rapidement, l'OMS a annoncé le 18 mars 2020 le lancement de SOLIDARITY, un effort multinational coordonné sans précédent pour recueillir rapidement des données cliniques et scientifiques solides pendant la pandémie de SRAS-CoV-2 [30], ce qui donne de l'espoir et permet de planifier l'éradication du virus SRAS-CoV-2. Diverses thérapies antivirales au champ d'action beaucoup plus large sont en cours de sélection par l'OMS[35] :

10.2.1 Inhibition de la réplication virale :

Ciblant divers éléments intégraux du cycle de vie viral

10.2.2 Inhibiteurs de protéase :

Le lopinavir, un traitement approuvé par la FDA contre le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), inhibe la protéolyse, dépendante des protéases, des polyprotéines virales et entrave la réplication et la synthèse de l'ARN viral. L'administration concomitante de ritonavir est associée à

une augmentation de la concentration plasmatique, de la demi-vie et de l'efficacité antivirale du lopinavir . Cependant, les premiers résultats obtenus dans le cadre d'un essai randomisé portant sur 199 patients atteints de COVID-19 et traités par LPV/r 400/100 mg deux fois par jour n'ont pas montré de réduction significative des charges virales et une différence statistiquement non significative entre le groupe de traitement et les soins de soutien [36]

10.2.3 Inhibiteurs de l'ARN polymérase dépendante de l'ARN

Le remdesvir est un promédicament monophosphoramidate d'analogue d'adénosine, restreint les fonctions de l'ARN polymérase dépendante de l'ARN par une terminaison prématurée de la chaîne et une inhibition consécutive de la synthèse des protéines virales [36]. le remdesvir est doté d'une activité à large spectre contre de nombreux virus, tels que les Filoviridae, Paramyxoviridae, Pneumoviridae et Orthocoronavirinae (SARS-CoV et Middle East respiratory syndrome coronavirus [MERS-CoV]) . Le Remdesivir a été initialement développé par Gilead Sciences en 2017 comme traitement de l'infection par le virus Ebola. Récemment, les résultats d'un essai en double aveugle, randomisé, contrôlé par placebo, portant sur le remdesivir intraveineux chez des adultes hospitalisés pour la maladie de Covid-19 et présentant des signes d'atteinte des voies respiratoires inférieures ont été rapportés. Les patients ont été répartis au hasard pour recevoir soit du rémdesivir (pendant un maximum de 9 jour supplémentaire), soit un placebo pendant un maximum de 10 jours. Le principal critère de jugement était le délai de guérison, défini comme la sortie de l'hôpital, 1063 patients ont été randomisés. Le comité de surveillance de la sécurité a recommandé une levée précoce de l'insu sur la base de données montrant un temps de rétablissement plus court dans le groupe remdesivir. 538 patients ont été affectés au remdesivir et 521 au placebo. Le groupe rémdesivir a eu un temps de récupération médian de 11 jours (IC 95% 9 à 12), contre 15 jours (IC 95% 13 à 19) chez ceux qui ont reçu le placebo. L'estimation de la mortalité à 14 jours était de 7,1 % avec le remdesivir et de 11,9 % avec le placebo. 114 des 541 patients du groupe rémdesivir ont signalé des effets indésirables graves. La FDA américaine, sur la base des résultats de cet étude, a délivré une autorisation de mise sur le marché (EUA) du remdesivir le 29 avril 2020 pour permettre l'utilisation d'urgence de l'agent en cas de COVID-19 sévère (confirmé ou suspecté) chez les adultes et les enfants hospitalisés[34]

10.3 Médicaments immunomodulateurs

Le tocilizumab est un anticorps monoclonal IgG1 humanisé, dirigé contre le récepteur de l'IL-6 et couramment utilisé dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de l'arthrite juvénile et de l'artérite à cellules géantes. Il peut être envisagé chez les patients présentant une maladie modérée avec des marqueurs inflammatoires élevés (IL-6) et une augmentation progressive de la demande en oxygène, ainsi que chez les patients ventilés mécaniquement qui ne répondent pas au traitement. Le traitement par tocilizumab, qu'il soit administré par voie intraveineuse ou sous-cutanée, pourrait réduire le risque de ventilation mécanique invasive ou de décès chez les patients atteints de pneumonie grave à COVID-19[37]

11.La prophylaxie :

11.1 Le vaccin :

L'impact clinique des avancées scientifiques majeures est aussi amplement évident dans les efforts actuels pour développer rapidement un vaccin efficace contre le COVID-19. Ces progrès ont permis de réduire le temps nécessaire au développement d'un vaccin efficace de plus d'une décennie à moins de deux ans. Cet exploit a été accompli principalement grâce aux progrès technologiques en biologie moléculaire et en génétique et au fait que presque tous les composants structurels et fonctionnels du SRAS-CoV-2 ont été délimités. L'aspect, grâce aux connaissances acquises lors de l'étude de précédentes épidémies de maladies causées par des coronavirus, à savoir le SRAS-CoV-2 et le MERS-CoV, les composants protéiques du SRAS-CoV-2 et leur mode opératoire étaient déjà partiellement compris.

11.1.1 Les grandes stratégies de développement des vaccins contre le SRAS-CoV2 :

11.1.2 Vaccins à virus entier

Les agents pathogènes atténués et inactivés sont les antigènes classiques pour la production de vaccins, depuis la vaccination contre la variole par Edward Jenner, qui a inventé le terme "vaccination". Il existe également un risque que le virus vivant atténué évolue vers une souche plus pathogène par mutagenèse ou recombinaison avec le virus de type sauvage[38] l'entreprises, Johnson & Johnson est l'une des sociétés pharmaceutiques multinationales qui a entrepris de mettre au point des vaccins contre le SRAS-CoV-2 en se basant sur la conception de son vaccin contre

le virus Ebola, elle a utilisé le vecteur adénoviral AdVac® de Janssen et ses technologies de lignées cellulaires PER.C6® pour fabriquer un vaccin . De plus, des chercheurs de l'université de Hong Kong ont produit un vaccin vivant contre la grippe co-exprimant les protéines du SRAS-CoV-2 Un avantage essentiel des vaccins à virus entiers est leur immunogénicité pour activer les récepteurs de type Toll (TLR), comme TLR3, TLR7/8 et TLR9, qui sont exprimés sur les cellules immunitaires innées. [39]

11.1.3 Vaccins à acide nucléique :

Plusieurs sociétés pharmaceutiques ont mis au point des vaccins à base d'acide nucléique contre le SRAS-CoV-2. Par exemple, Inovio Pharmaceuticals a conçu un vaccin à ADN, bien que d'autres sociétés, dont Moderna Therapeutics et Curevac, aient poursuivi des stratégies de vaccination à ARN[39]

11.1.4 Vaccins à base d'ADN :

Cette approche utilise un vecteur, tel qu'un plasmide, pour transférer un gène du SRAS-CoV-2 et exprimer une protéine virale, généralement la protéine S, afin de provoquer une immunogénicité[38].

Des études préliminaires menées chez des macaques rhésus lors de l'expression de plusieurs immunogènes S viraux ont montré qu'il existait des réponses humorales et cellulaires, notamment la production d'anticorps neutralisants et de cellules T CD4 + et CD8 + productrices d'IFN-g [38]

11.1.5 Vaccins à ARNm :

Le principe est d'administrer un ARNm qui code pour une protéine virale en tant qu'antigène présenté au système immunitaire de l'hôte afin de déclencher une réponse immunitaire et de produire des anticorps neutralisants.

Un vaccin à ARN qui code pour la protéine S est considéré comme une approche efficace pour produire des anticorps neutralisants qui empêchent la transmission de la maladie.[38]. Ces vaccins induisent l'activation des réponses des cellules B et de la cytotoxicité des cellules T[40]

11.1.6 Les masques protecteurs

le taux de reproduction du COVID-19 est lié de façon super-linéaire à l'efficacité des masques et au pourcentage de la population qui porte des masques, un petit changement dans l'un ou l'autre se

traduira par un grand changement dans les taux de transmission de la maladie[41] , leur utilisations contribuera sans aucun doute à endiguer la propagation non seulement du SAR-CoV-2, mais aussi de toute maladie transmise par des particules respiratoires.[42]

11.1.7 Les masques chirurgicaux

Les masques chirurgicaux sont principalement conçus pour protéger les patients vulnérables des professionnels de la santé. Ils empêchent le porteur de répandre ses germes lorsqu'il tousse, éternue ou parle. Ils sont donc conçus pour protéger les patients, pas pour protéger celui qui les porte. [43]

11.1.8 Les masques respiratoires

Les masques respiratoires standards jouent aussi un rôle principal dans la protection par leur degré d'éliminations des particules d'un diamètre égal ou supérieur à 0,3 micron

11.1.9 Le rôle des mains dans la propagation du virus

Les mains sèches sont des mains plus sûres. Les mains humides constituent un risque d'infection, augmentant le potentiel de transmission et de dispersion microbienne. [44]

11.1.10 Le lavage régulier des mains

le CDC recommande de se laver régulièrement les mains avec de l'eau et du savon pendant au moins 20 secondes.[43] Le CDC recommande en l'absence d'eau et de savon, d'utiliser un désinfectant pour les mains à base d'alcool contenant au moins 60 % d'alcool. Laissez sécher à l'air libre.

11.1.11 La distanciation sociale :

L'une des mesures adoptées par les différents gouvernements a été la fermeture des espaces publics, y compris les systèmes de transport public. Ces derniers peuvent être considérés comme un environnement à haut risque en raison du nombre élevé de personnes dans un espace confiné avec une ventilation limitée, sans contrôle d'accès pour identifier les personnes potentiellement malades et d'une variété de surfaces communes à toucher. L'utilisation des systèmes de transport public augmente la prévalence de la maladie[45]

L'Algérie a signalé le premier cas de COVID-19 le 25 février 2020 Depuis, la maladie a progressé rapidement et le nombre de cas testés positifs augmente de façon exponentielle chaque jour. On

arrivant au 11 avril ou le nombre total des personnes qui ont été atteintes par la maladie était 1761 malades et jusqu'au 13 juin 2020 correspondant à la période d'intervention où des mesures drastiques ont été prises subitement pour ralentir la propagation de l'épidémie (fermeture des écoles, des restaurants, confinement, etc.) dont laquelle le nombre de nouveaux cas par jour a été réduit jusqu'à 100 malades /jour et à partir du 14 juin 2020, après avoir endigué l'épidémie, l'Algérie voit un rebond des cas de COVID-19. Cela intervient quelques jours après la décision du gouvernement d'assouplir les mesures adoptées, notamment avec la réouverture progressive des magasins, la reprise des transports publics et autres lieux publics.[46]²

Partie pratique

PARTIE PRATIQUE

12 Matériel et méthodes

12.1 Cadre de l'étude

12.1.1 Objectifs :

12.1.1.1 Objectif principal :

Evaluer la présence ou l'absence d'une corrélation entre les CT du gène N et la durée entre la date d'apparition des symptômes du COVID-19 et la date de prélèvement pour RT-PCR.

12.1.1.2 Objectif secondaire :

Décrire la population étudiée de prélèvements issues de patients suspect d'avoir le COVID-19 dans la wilaya de Tlemcen.

12.1.2 Type, lieu et période de l'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive portant sur 5970 prélèvements nasopharyngés qui ont fait l'objet d'un test RT-PCR pour le diagnostic du COVID-19 pendant la période qui s'étale entre 21 Mars 2020 et 24 Décembre 2020 au niveau du laboratoire de virologie médicale à la faculté de médecine Tlemcen.

12.1.3 La population de l'étude :

909 prélèvements ont été retenus pour notre étude.

12.1.3.1 Critères d'inclusion :

- Prélèvements avec RT-PCR COVID-19 positive.
- Prélèvements avec une fiche renseignement correctement remplie.

12.1.3.2 Critères d'exclusion :

- Prélèvements avec une RT-PCR négative.
- Prélèvements avec une fiche renseignement incomplète.
- Résultats positifs avec CT N = 0

12.2 Déroulement de l'étude :

12.2.1 Recueil et saisie des données :

Le recueil des données des patients était fait à partir des fiches remplies au moment du prélèvement au niveau des services réservés pour la prise en charge des cas suspects ou bien confirmés

COVID-19 positifs dans la wilaya de Tlemcen. Ces données ont servi pour créer notre base de données qui comporte, le nom, le prénom, l'âge, le sexe et la date de début des symptômes pour chaque patient sur laquelle on a ajouté les résultats des RT-PCR COVID-19 sous forme de CT des gènes du SARS-COV-2(le protocole de la RT-PCR COVID 19 mentionné dans les annexes).

12.2.2 Traitement et analyse des données :

La saisie et l'analyse des données ont été réalisées sur le logiciel Microsoft Office Excel 2019.

12.3 Résultats

Durant la période d'étude, 5970 prélèvements ont fait l'objet d'un examen RT-PCR COVID-19 au niveau du laboratoire de virologie médicale à la faculté de médecine Tlemcen.

12.3.1 La répartition des des prélèvements selon les résultats des RT-PCR :

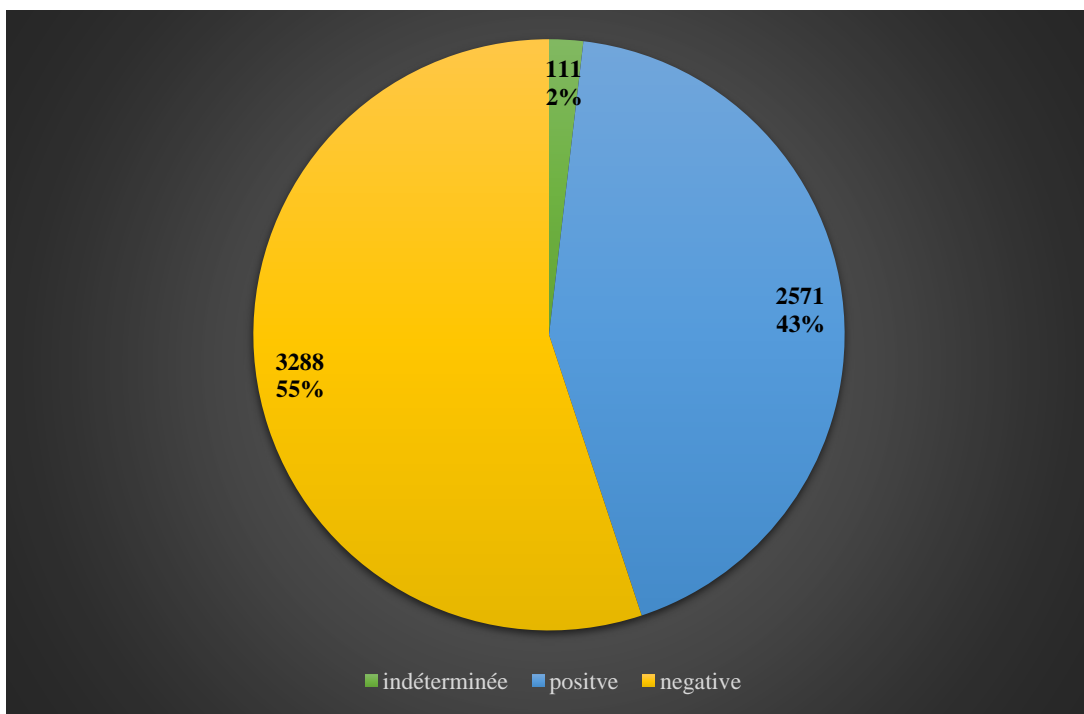


Figure 15: La répartition des prélèvements selon le résultat des RT-PCR.

Pendant la durée de l'étude, 3288 prélèvements étaient négatifs soit 55%, 2571 étaient positifs soit 43% alors que 111 des résultats étaient indéterminés soit 2%.

12.3.2 L'évolution chronologique de nombre de RT-PCR effectués au laboratoire :

Tableau 3: L'évolution chronologique des nombres d'examens RT-PCR effectués au laboratoire.

	RT-PCR effectué	Positif	Négatif
Avril	132	65	67
Mai	139	106	33
Juin	112	55	57
Juillet	1254	612	642
Aout	1027	531	496
Septembre	701	353	348
Octobre	512	195	317
Novembre	1080	430	650
Décembre	902	224	678
Totale	5859	2571	3288

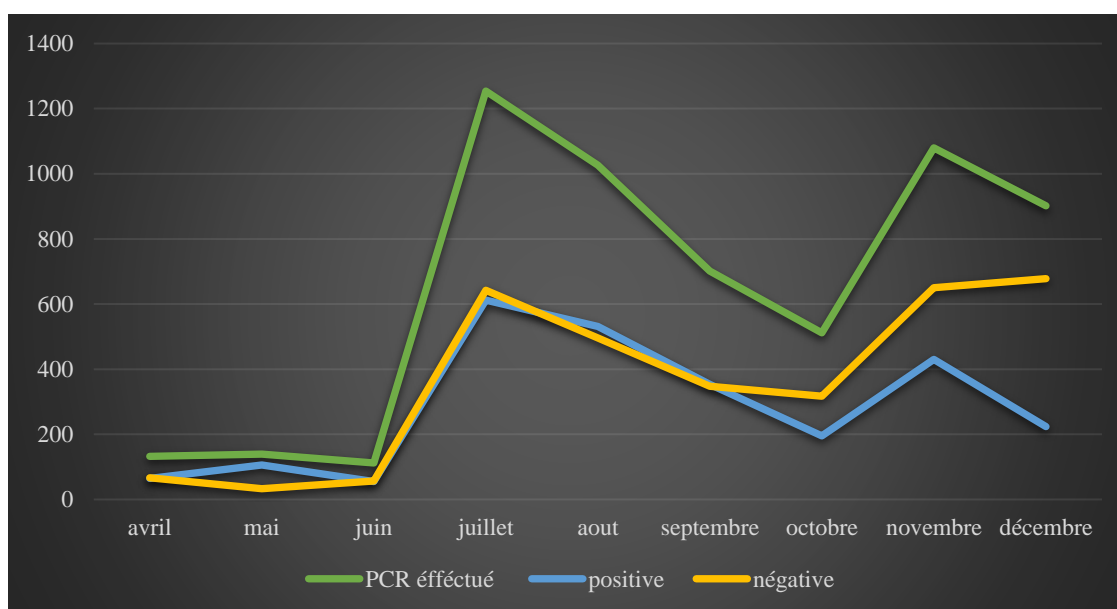


Figure 16: L'évolution chronologique des nombres d'examens RT-PCR effectués au laboratoire.

On remarque une augmentation du nombre des examens RT-PCR demandés pendant la période avril – juillet avec un pic le mois de juillet exprimé par 1254 examens, suivie d'une diminution significative jusqu'au mois d'octobre puis une augmentation notable pendant les mois de novembre et décembre

12.3.3 Les deux populations :

selon les critères d'inclusion et d'exclusion deux populations ont émergées :

- population totale : l'ensemble des prélèvements ayant bénéficié d'un examen RT-PCR avec présence de fiche de renseignement .
- Population de l'étude : l'ensemble des prélèvements ayant eu un résultat positif et CT N \neq 0 avec présence de la date d'apparition des symptômes sur la fiche de renseignement .

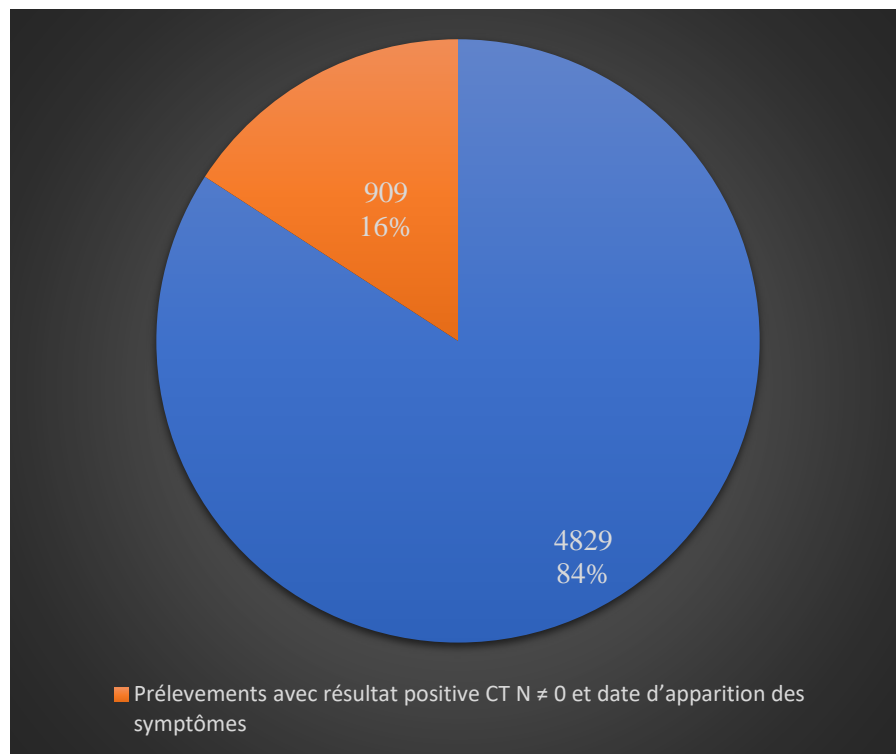


Figure 17: L'effectif de la population de l'étude par rapport à la population totale.

12.3.4 Résultats de la population totale :

12.3.4.1 la répartition des prélèvements ayant bénéficié d'un examen RT-PCR selon le sexe:

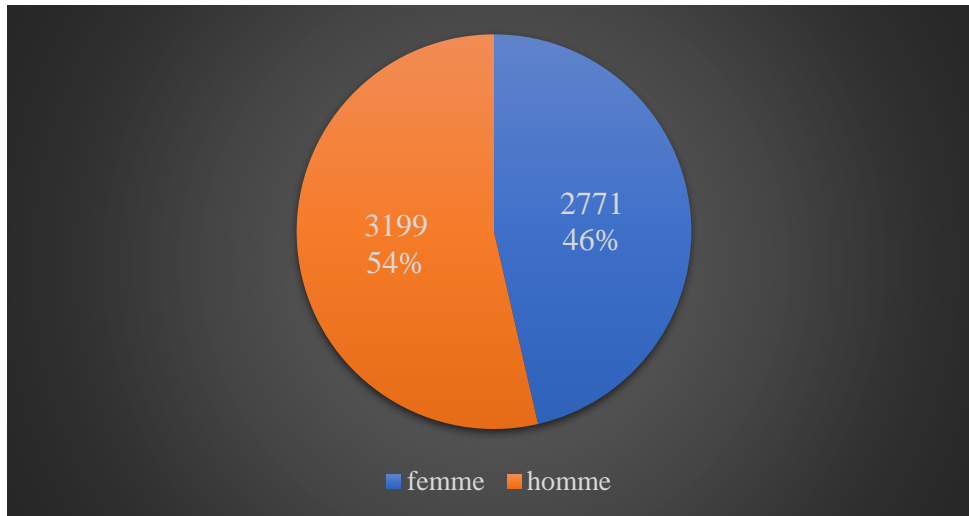


Figure 18: La répartition par sexe des prélèvements ayant bénéficié d'un examen RT-PCR.

On remarque que 54 % des prélèvements qui ont reçu un examen RT-PCR sont homme alors que 46 % femme ce qui se résume par un sexe ratio de 1.17 .

12.3.5 La populations des positifs :

12.3.5.1 La répartition des prélèvements ayant un résultats RT-PCR positifs :

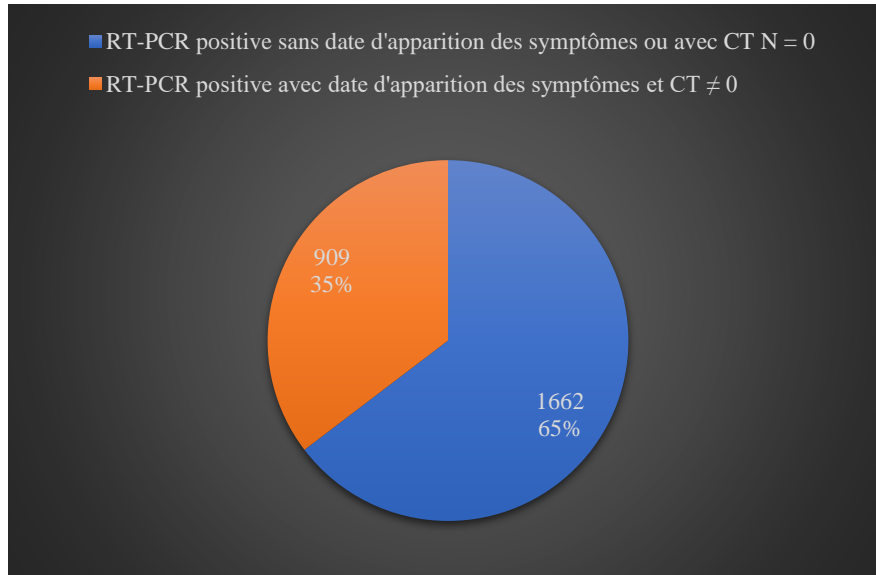


Figure 19: La répartition des prélèvements ayant un résultat RT-PCR positif.

On remarque que la date d'apparition des symptômes a été mentionnée sur seulement 909 des prélèvements positifs avec CT N ≠ 0 soit 35 % des résultats positives.

12.3.6 Résultats de La population de l'étude :

12.3.6.1 La répartition de la population de l'étude selon le sexe :

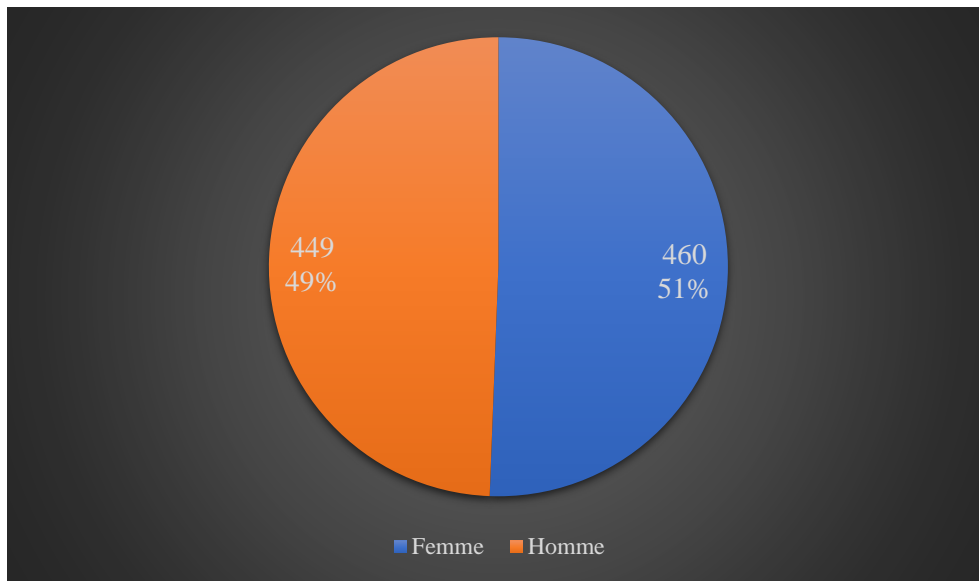


Figure 20 : La répartition de la population selon le sexe.

On remarque que 49 % des prélèvements diagnostiqués positivement par le COVID-19 par le biais du RT-PCR sont homme alors que 51 % femme ce qui se résume par un sexe ratio de 0.97.

12.3.6.2 la répartition des prélèvements de la population de l'étude selon l'âge :

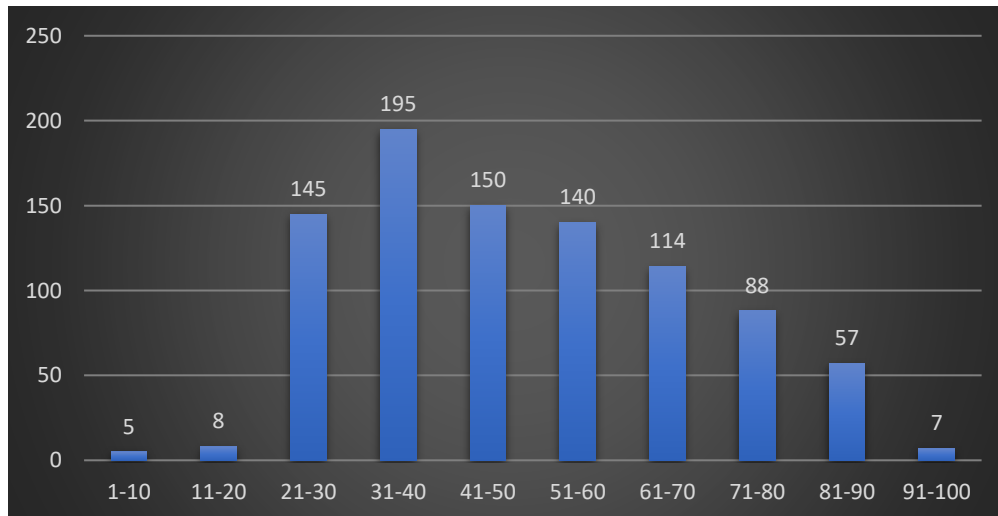


Figure 21: la répartition de la population de l'étude selon l'âge.

On remarque que la tranche d'âge dominante est entre 31 et 40 ans et représente 21.45% de la population positive avec une moyenne d'âge de 49.8 et un écart type de 18.64.

12.3.6.3 La répartition de la population de l' étude selon la date d'apparition des symptômes :

Tableau 4 : La répartition de la population de l'étude selon la date d'apparition des symptômes.

Date d'apparition des symptômes(jours)	La fréquence	Le pourcentage (%)
1	37	4.07%
2	64	7.04%
3	91	10.01%
4	138	15.18%
5	99	10.89%
6	94	10.34%
7	112	12.32%
8	71	7.81%
9	23	2.53%
10	59	6.49%
11	23	2.53%
12	15	1.65%
13	4	0.44%
14	13	1.43%
15	27	2.97%
16	7	0.77%
17	12	1.32%
18	1	0.11%
19	3	0.33%
20	2	0.22%
plus de 20	14	1.54%

La moyenne des dates d'apparition des symptômes est de 4.35 avec écart type de 6.65 et on remarque que la durée entre l'apparition des symptômes et l'examen RT PCR la plus fréquente est 4 jours.

12.3.6.4 La répartition des moyennes des CT N selon les dates d'apparition des symptômes :

Tableau 5 : La répartition des moyennes des CT N selon les dates d'apparition des symptômes.

Date de début de symptômes (jours)	La fréquence	Les moyennes des CT N	La variance	L'écart type
1	37	23.91	60.71	7.79
2	64	25.08	47.77	6.91
3	91	22.70	38.92	6.24
4	138	25.20	42.47	6.52
5	99	24.61	38.45	6.20
6	94	26.07	35.81	5.98
7	112	25.28	43.43	6.59
8	71	24.87	38.53	6.21
9	23	29.07	31.46	5.61
10	59	26.77	31.41	5.60
11	23	27.65	39.71	6.30
12	15	27.35	34.80	5.90
13	4	19.65	4.37	2.09
14	13	30.52	23.41	4.84
15	27	28.46	21.77	4.67
16	7	26.53	42.72	6.54
17	12	25.83	36.77	6.06
18	1	30.33	12.05	3.47
19	3	30.90	3.78	1.94
20	2	30.90	3.78	1.94

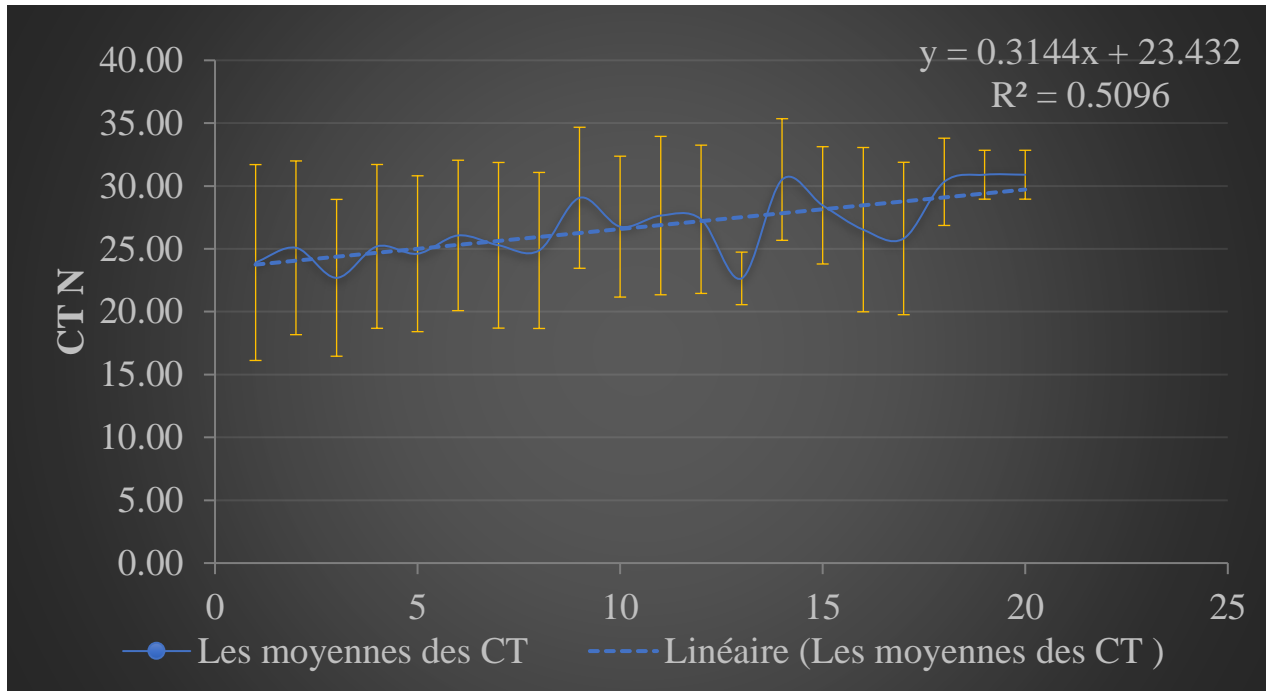


Figure 22 : La répartition des moyennes des CT du gène N selon les dates d'apparition des symptômes.

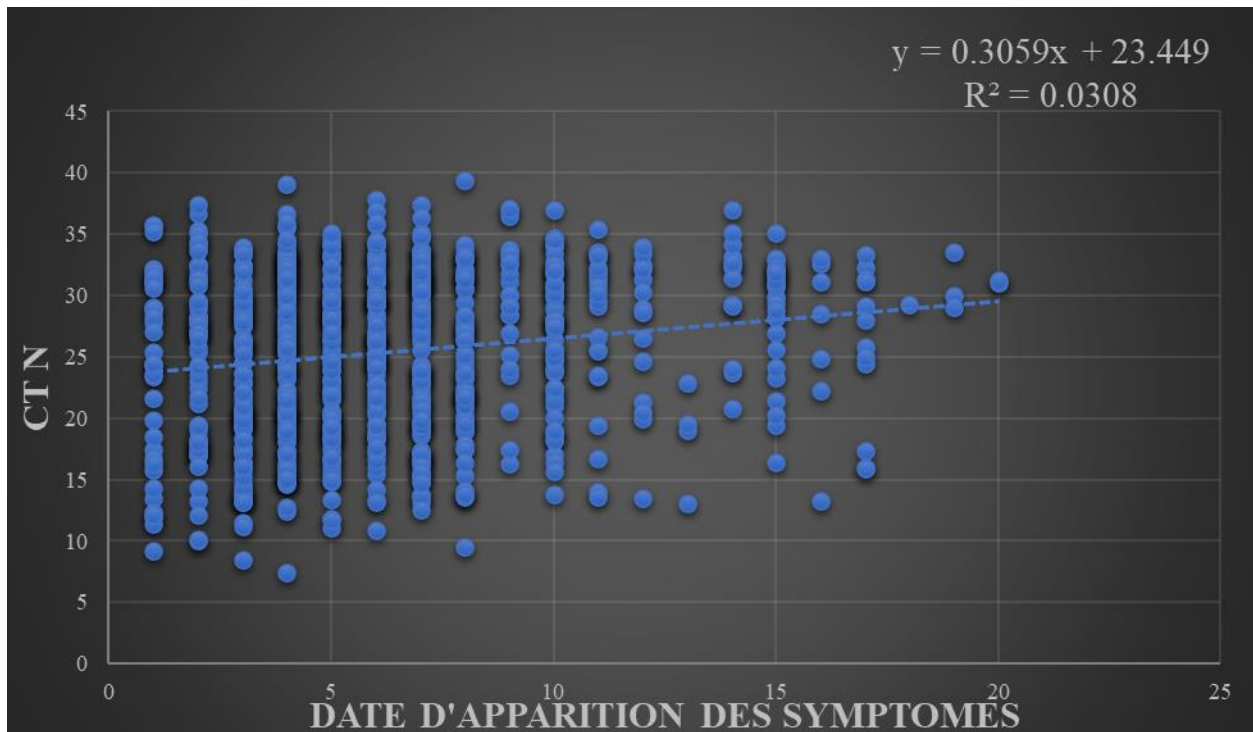


Figure 23 : La répartition des CT du gène N selon les dates apparition des symptômes.

La moyenne des CT N est de 28.75 avec un écart type de 3.50, on remarque que la valeur CT N proportionnelle à la durée entre l'apparition des symptômes et l'examen RT-PCR avec un $R = 0.71$.

On remarque aussi la présence d'une valeur avec un écart majeur à la courbe des moyennes qui correspond à la date de 13 jours ce qui est due à une faible fréquence de l'ordre de 4 c'est-à-dire que seulement 4 prélèvement avait une date de 13 jours.

13 Discussions :

13.1 Le taux de positivité :

Le pourcentage des résultats positifs par rapport au nombre total d'examens RT-PCR effectués est de 43 % alors qu'il était de 23.79 en Tunisie, 9.51% au Maroc, 6.88 % aux Etats Unis[10], cette différence est due au faite que les prélèvements sont issues de patients déjà suspects comme rapporté par S.Klouche-Djedid et al [47].

L'évolution chronologique des nombres d'examens RT-PCR effectués au laboratoire :

La population de Tlemcen selon notre étude a vécu deux vagues pendant la période d'avril à décembre avec des piques durant le mois de juillet et le mois de novembre estimant a 1254 et 1080 respectivement. Ce qui concorde avec la situation épidémiologique en Algérie et en Afrique selon le site Worldmeter [10].

13.2 Résultats de la population totale :

13.2.1 La répartition des prélèvements selon le sexe des patients :

Notre population totale a un sexe ratio de 1.17. Ce qui ne concorde pas beaucoup avec les statistiques démographiques de la population de Tlemcen 1.023[48].

13.3 Résultats de La population d'étude :

13.3.1 La répartition de la population d'étude selon le sexe :

Notre population a un sexe ratio de 1.08 Ce qui ne concorde pas avec les données national et mondiale une étude mené sur 961894 patient en PERU faite par par M. Ramirez-soto. le sexe ratio était de 1.07. Une autre étude mené sur 1025 patient a saida faite par Elketroussi et al ou le sexe ratio était de 1.38 .Les différences entre les sexes en matière d'incidence peuvent également s'expliquer par le profil démographique différent ainsi que par quelque mécanismes immunologiques et des facteurs génétiques. Une étude récente faite par T. Takahashi [50] a montré

que les hommes avaient des niveaux plus élevés d'IL-8 et d'IL-18. En outre, les femmes présentaient une activation plus robuste des cellules T CD8, tandis que de faibles réponses des cellules T CD8 étaient associées à la progression du COVID-19 chez les hommes

13.3.2 La répartition des prélèvements de la population d'étude selon l'âge :

Avec une moyenne d'âge de la population d'étude de 49.57 et un écart type de 18.72 La tranche d'Age dominante est entre 31 et 40 ans et représente 21.38% ce qui ne concorde pas avec l'étude fait par J.Elflein [51] ou la tranche de 21-30 était la dominante pour les prélèvements positifs, ceci peut être expliqué par le fait que la population des jeune de 21-30 exprime moins de forme clinique grave d'où la non nécessité d'un examen RT-PCR comme rapporte une étude de P. Daniel et al [11] .

La population pédiatrique presque absente représente 5 prélèvements soit 0.5 % à cause de la nature de la maladie qui vise beaucoup plus la population adulte et plus précisément les âges au-delà de 60. La population fragile 61-100 a représenté 29.68 % ce qui veut dire que la population fragile était largement atteint par le COVID-19 ce qui concorde avec une étude faite par A.Singanayagam [52] ou le pourcentage de cette tranche d'âge égale à 27.5 % .

13.3.3 La répartition des moyennes des CT du gène N selon les dates d'apparition des symptômes :

La moyenne des CT N est de 28.75 avec une écart type de 3.50 et un intervalle de confiance 95% de 28.53 et 28.97 ce qui concorde parfaitement avec une étude faite en Angleterre par A.Singanayagam et al [52]. la valeur CT N a une corrélation positive avec la durée entre l'apparition des symptômes et l'examen RT-PCR exprimée par un coefficient de corrélation $R = 0.71$ cela peut être interprété comme une relation inversement proportionnel entre la charge virale et la date d'apparition des symptômes ce qui a été confirmé par A.Singanayagam et al [52], Ilka Engelmann et al [53]. Des études suggèrent que a partir de 10 jours de l'apparition des symptômes il est possible de considérer le malade comme non contagieux puisque son CT N sera plus que 35 ce qui traduit une faible charge viral non contagieuse.

CONCLUSION

L'ampleur de la pandémie est mesurée par les nouveaux cas diagnostiqués positivement par la RT-PCR qui est la méthode de référence pour la détection de SARS-COV-2. Le contrôle de la pandémie consiste à l'optimisation de l'utilisation de toutes les données épidémiologiques disponibles et l'exploitation d'autres à fin de prédire son évolution et adapter les stratégies et les moyens pour mettre fin à la propagation de virus d'où l'intérêt d'établir une corrélation entre les résultats du RT-PCR et la durée entre la date d'apparition des symptômes et la date du test. Ce qui a été démontré par notre étude, par le biais de CT du gène N avec un coefficient de corrélation de 0,71, cela permet de dater l'infection ce qui nous aide à prédire la phase clinique dont laquelle se situe le patient et par conséquent estimer leur contagiosités.

Dans notre étude, il serait intéressant d'envisager comme perspectives :

- Étaler la période de l'étude pour avoir plus de prélèvements positifs.
- Exploiter toutes les données contenues dans la fiche de renseignement.
- Reproduire cette étude dans une autre wilaya.
- Le suivi d'évolution des CT N en fonction de l'évolution clinique.
- Essayer de diminuer la variabilité inter-prélèvement avec une standardisation de diagramme d'Ishikawa (5M) pour réduire la dispersion.

Ainsi, il serait judicieux d'envisager à l'avenir de faire face aux difficultés rencontrées pendant cette étude qui sont :

- Le non remplissage de toutes les cases de la fiche de renseignement.
- La non coopération avec les autres services (service épidémiologie, service d'infectiologie, service COVID-19).
- Évaluer l'intérêt de cette corrélation chez la population asymptomatique.

RÉFÉRENCE BIBLIOGRAPHIQUE

1. V'kovski, P., et al., Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nature Reviews Microbiology*, 2021. 19(3): p. 155-170.
2. Lu, R., et al., Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet*, 2020. 395(10224): p. 565-574.
3. Hu, B., et al., Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol*, 2021. 19(3): p. 141-154.
4. Koyama, T., D. Platt, and L. Parida, Variant analysis of SARS-CoV-2 genomes. *Bull World Health Organ*, 2020. 98(7): p. 495-504.
5. 2021), W.H.O.M., Tracking SARS-CoV-2 variants.
6. Hoffmann, M., et al., SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*, 2020. 181(2): p. 271-280.e8.
7. Wang, Q., et al., Structural and Functional Basis of SARS-CoV-2 Entry by Using Human ACE2. *Cell*, 2020. 181(4): p. 894-904.e9.
8. Wu, C., et al., Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 2020. 10(5): p. 766-788.
9. Final COVID-19 Immunology report british society of immunology. May 2020.
10. Worldometers.info, Dover, Delaware, U.S.A., 01 October, 2021.
11. Oran, D.P. and E.J. Topol, The Proportion of SARS-CoV-2 Infections That Are Asymptomatic : A Systematic Review. *Ann Intern Med*, 2021. 174(5): p. 655-662.
12. Wong, J.Y., et al., Case fatality risk of influenza A (H1N1pdm09): a systematic review. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*, 2013. 24(6): p. 830-841.
13. Huang, C., et al., Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, 2020. 395(10223): p. 497-506.
14. Meyerowitz, E.A., et al., Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors. *Annals of internal medicine*, 2021. 174(1): p. 69-79.
15. Billah, M.A., M.M. Miah, and M.N. Khan, Reproductive number of coronavirus: A systematic review and meta-analysis based on global level evidence. *PloS one*, 2020. 15(11): p. e0242128-e0242128.

16. Ramirez-Hinojosa, J.P., et al., Association between cycle threshold (Ct) values and clinical and laboratory data in inpatients with COVID-19 and asymptomatic health workers. *Journal of Medical Virology*, 2021. 93(10): p. 5969-5976.
17. Bueckert, M., et al., Infectivity of SARS-CoV-2 and Other Coronaviruses on Dry Surfaces: Potential for Indirect Transmission. *Materials (Basel, Switzerland)*, 2020. 13(22): p. 5211.
18. Bosco-Lauth, A.M., et al., Experimental infection of domestic dogs and cats with SARS-CoV-2: Pathogenesis, transmission, and response to reexposure in cats. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2020. 117(42): p. 26382-26388.
19. Slezak, J., et al., Rate and severity of suspected SARS-Cov2 reinfection in a cohort of PCR-positive COVID-19 patients. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 2021: p. S1198-743X(21)00422-5.
20. Dhouib, W., et al., The incubation period during the pandemic of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Systematic reviews*, 2021. 10(1): p. 101-101.
21. who china joint mission on covid-19 final report updated. 28feb2020.
22. Balasubramanian, S., et al., Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Children - What We Know So Far and What We Do Not. *Indian Pediatr*, 2020. 57(5): p. 435-442.
23. Li, C., et al., Laboratory diagnosis of coronavirus disease-2019 (COVID-19). *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*, 2020. 510: p. 35-46.
24. USA, C., Interim Guidance for Antigen Testing for SARS-CoV-2. 9 SEP 2021.
25. To, K.K., et al., Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*, 2020. 20(5): p. 565-574.
26. Zhang, W., et al., Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerg Microbes Infect*, 2020. 9(1): p. 386-389.
27. Kanne, J.P., Chest CT Findings in 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Infections from Wuhan, China: Key Points for the Radiologist. *Radiology*, 2020. 295(1): p. 16-17.

28. Rubin, G.D., et al., The Role of Chest Imaging in Patient Management during the COVID-19 Pandemic: A Multinational Consensus Statement from the Fleischner Society. *Radiology*, 2020. 296(1): p. 172-180.
29. Ahmad, S., A Review of COVID-19 (Coronavirus Disease-2019) Diagnosis, Treatments and Prevention. *Eurasian Journal of Medicine and Oncology*, 2020.
30. Robb, C.T., et al., Non-steroidal anti-inflammatory drugs, prostaglandins, and COVID-19. *Br J Pharmacol*, 2020. 177(21): p. 4899-4920.
31. Singh, A.K., et al., Role of corticosteroid in the management of COVID-19: A systemic review and a Clinician's perspective. *Diabetes Metab Syndr*, 2020. 14(5): p. 971-978.
32. A Different Look at Corticosteroids. *Am Fam Physician*, 1998
33. St John, A.L. and A.P.S. Rathore, Early Insights into Immune Responses during COVID-19. *J Immunol*, 2020. 205(3): p. 555-564.
34. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of, V., The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol*, 2020. 5(4): p. 536-544.
35. Pathophysiology and treatment strategies for COVID-19. *Journal of Translational Medicine*, 2020.
36. Rohilla, S., Designing therapeutic strategies to combat severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 disease: COVID-19. 2020.
37. Parasher, A., COVID-19: Current understanding of its Pathophysiology, Clinical presentation and Treatment. *Postgrad Med J*, 2021. 97(1147): p. 312-320.
38. Marian, A.J., Current state of vaccine development and targeted therapies for COVID-19: impact of basic science discoveries. *Cardiovasc Pathol*, 2021. 50: p. 107278.
39. Awadasseid, A., et al., Current advances in the development of SARS-CoV-2 vaccines. *Int J Biol Sci*, 2021. 17(1): p. 8-19.
40. Tomasz M. Karpiński, M.O., Agnieszka Seremak-Mrozikiewicz, Hubert Wolski, and Donald Wlodkowic, The 2020 race towards SARS-CoV-2 specific vaccines. *Theranostics*. , 2021.
41. Howard, J., et al., Face masks against COVID-19: an evidence review. 2020.

42. arby S, C.K., Przyjalowski M, McGowan P, Jeffers S, Giltinan A, Lewis L, Smith N, Sleator RD, COVID-19: mask efficacy is dependent on both fabric and fit. *ature Microbiol*, 2021.
43. Dr.Tinku Joseph, D.M.A., <International Pulmonologist's Consensus on COVID-19 by Tinku Joseph, Mohammed Ashkan (z-lib.org)_2.pdf>. 2020
44. John Gammon , J.H., COVID-19 and hand hygiene: the vital importance of hand drying. *British Journal of Nursing*, 2020.
45. Rodriguez-Barranco, M., et al., The spread of SARS-CoV-2 in Spain: Hygiene habits, sociodemographic profile, mobility patterns and comorbidities. *Environ Res*, 2021. 192: p. 110223.
46. Moussaoui, A. and E.H. Zerga, Transmission dynamics of COVID-19 in Algeria: The impact of physical distancing and face masks. *AIMS Public Health*, 2020. 7(4): p. 816-827.
47. Klouche-Djedid, S.N., et al., Algeria's response to COVID-19: an ongoing journey. *The Lancet. Respiratory medicine*, 2021. 9(5): p. 449-449.
48. statistiques, L.o.n.d., 2008.
49. Ramírez-Soto, M.C., H. Arroyo-Hernández, and G. Ortega-Cáceres, Sex differences in the incidence, mortality, and fatality of COVID-19 in Peru. *PLOS ONE*, 2021. 16(6): p. e0253193.
50. Takahashi, T., et al., Sex differences in immune responses that underlie COVID-19 disease outcomes. *Nature*, 2020. 588(7837): p. 315-320.
51. Elflein, J., Total number of COVID-19 cases in the U.S. as of October 7, 2021, by age. Oct 8, 2021.
52. Singanayagam, A., et al., Duration of infectiousness and correlation with RT-PCR cycle threshold values in cases of COVID-19, England, January to May 2020. *Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*, 2020. 25(32): p. 2001483.
53. Engelmann, I., et al., Preanalytical Issues and Cycle Threshold Values in SARS-CoV-2 Real-Time RT-PCR Testing: Should Test Results Include These? *ACS omega*, 2021. 6(10): p. 6528-6536.

ANNEXES

14 Le protocole d'un RT-PCR COVID -19

14.1.1 Matériel :

14.1.1.1 Equipement :

- Automate SACACE
- Automate ADALTIS ExtraLab
- Le thermocycleur SACACE
- Hotte à flux laminaire
- Réfrigérateur
- Agitateur vortex
- Etuve
- Micropipette
- Centrifugeuse

14.1.2 Le consommable :

14.1.2.1 Le consommable de protection :

- Masque de protection type ffp2
- Surblouse à usage unique à manches longues
- Lunettes de protection
- Une protection complète de la chevelure (charlotte, calot couvrant...)
- Gants sans talc à usage unique
- Sur chaussure

14.1.2.2 Le consommable de manipulation :

- Eppendorf
- Embout (10 ul , 20 ul, 100 ul, 200 ul)
- Portoire
- Les cupules

1.1.1.1 Les réactifs

- Des kits de diagnostic RT-PCR Molegen 2019-NCOV.
- Des kits de diagnostic RT-PCR SACACE SARS-COV-2

14.1.3 Protocole :

La méthode utilisée dans cette étude est la RT-PCR (Reverse transcriptase Polymerase Chain Reaction) en temps réel est une méthode qualitative, dans laquelle l'ARN cible est rétro transcrit par une transcriptase inverse en ADN complémentaire (ADNc). Qui est réutilisé pour réaliser la RT-PCR. La mesure de l'amplification de l'ADN complémentaire est réalisée tout au long de la réaction d'où le terme « en temps réel ». Elle est pseudo-quantitative

14.1.3.1 Préparation du prélèvement :

La réception du prélèvement se fait dans la salle d'extraction via une fenêtre par des personnels du laboratoire qui ils se trouve dans cette salle et assure la phase d'extraction.

Chaque prélèvement doit être accompagné par une fiche de renseignement, après vérification de la conformité des prélèvements (la Chaîne du froid, l'étanchéité et le nom du patient sur le prélèvement) et la présence des fiches de renseignement, les prélèvements vont être mis dans l'étuve à 60 °C pendant 5 minutes puis les fiches de renseignement vont être traitées de la même façon dans l'étuve à 60 °C pendant 5 minutes afin de les désinfecter et éviter une éventuelle contamination du laboratoire ou bien du personnel ensuite le prélèvement suit un enchaînement :

- Recopier le nom et le prénom présent sur le tube de prélèvement sur un registre
- Accorder pour chaque tube de prélèvement un numéro interne qui suit l'ordre sur le registre
- Saisir les coordonnées des patients et leur numéro d'ordre dans un fichier Excel
- Ecrire le numéro de l'ordre sur la fiche de renseignement qui sera transporté à la salle d'amplification
- Accorder pour chaque tube de prélèvement un numéro qui va conditionner son emplacement sur le thermocycleur
- Prendre à travers une micropipette tout le prélèvement et le mettre dans un eppendorf
- L'eppendorf est mis dans l'automate
- Conserver le reste de l'échantillon dans un congélateur pour une période de 15 jours pour le réutiliser si nécessaire

14.1.3.2 Préparation des réactifs d'extraction kit (molegen 2019-nCoV) :

- Le kit extraction doit être mis à température ambiante au moins 30 minutes avant utilisation.
- Allumez l'automate
- Préparation de billes magnétiques dans la solution de lyse : Solution de lyse (violet): 1 bouteille (lyse Reagent) + 150 µl de billes magnétiques (Sorbent).
- Mélanger doucement en inversant 10 fois la bouteille.

- S'assurer de l'absence de bulle en ouvrant les bouteilles des réactifs.
- S'assurer que les réactifs ne sont pas cristallisés (sinon réchauffez les) puis placez les dans leurs compartiments adéquats.
- puis mettez la boîte des réactifs sur un bac de glace le temps de l'extraction.

14.1.3.3 Préparation du control interne pour la phase d'extraction :

- Diluer le contrôle interne avec un peu d'eau stérile, puis distribuez 20 µL de ce dernier dans la première et la troisième rangées si présence de 24 prélèvements, et dans la première deuxième, troisième, quatrième rangées si présence de 48 prélèvements en s'assurant de la position de la plaque (A dans le coin à gauche de la plaque à cupules rondes)
- Tapotez puis s'assurer que toutes les cupules sont remplies.
- Mettre la plaque dans le compartiment C1.
- Remplir les différents compartiments de l'automate: plaque pour les éluats: à cupules rondes, plaques pour lavages à cupules carrées ainsi que le consommable.
- S'assurer que le bac de poubelle est vide.

14.1.3.4 Préparation des réactifs d'amplification :

Pour cette phase on a travaillé par deux kits qui sont, Molegen et Sacace selon la disponibilité.

Ces kits d'amplification sont préparés dans la salle d'amplification comme suit :

Pour le kit Molegen :

Qui comporte :

- Taq polymérase
- master mix

Pour chaque extrait on ajoute 5µl de la Taq et 10µl du master mix . ce kit a pour gènes cible : le gène N ,le gène E et le gène RdRP.

Calcul de la quantité nécessaire :

$$24n+2+2n \text{ de volume mort} = T$$

Le **n** peut prendre deux valeur un pour 24 patient , et le deux pour 48 patient

T est la coefficient quand on va utiliser pour calculer la quantité nécessaire du Taq ainsi du master mix pour l'amplification

La quantité suffisante du Taq est $T * 5\mu\text{l}$

La quantité suffisante du master mix est $T \cdot 10\mu\text{l}$

- Après calcul du master mix et Taq on mélange les quantités finales dans un Eppendorf à l'aide d'une micropipette.
- On homogénéise par un agitateur vortex puis on centrifuge.
- Après ces étapes on distribue le mélange dans des cupules par une micropipette, le nombre des cupules est $24n+2$, on met dans chaque cupule $15\mu\text{l}$ du mélange et on ajoute dans chaque une ainsi $5\mu\text{l}$ de l'extrait.
- On ajout dans les deux dernier cupule $5\mu\text{l}$ control positif et $5\mu\text{l}$ du control négatif par ordre .
- On centrifuge.
- Tous ces étapes se font sous la hotte.
- On allume la lampe des rayons ultraviolet.

Pour le kit SACACE :

Qui comporte :

- Taq polymérase
- Buffer

Pour chaque extrait on ajoute $0.5\mu\text{l}$ de la Taq et $15\mu\text{l}$ du buffer. Ce kit a pour gènes cible : le gène E, le gène N et le gène SARS-COV like

Calcul de la quantité nécessaire :

$$24n+2+2n \text{ de volume mort} = T$$

Le n peut prendre deux valeurs : un pour 24 patients, et le deux pour 48 patients

T est le coefficient quand on va utiliser pour calculer la quantité nécessaire du Taq ainsi du buffer pour l'amplification

La quantité suffisante du Taq est $T \cdot 0.5\mu\text{l}$

La quantité suffisante du buffer est $T \cdot 15\mu\text{l}$

- Après calcul du buffer et Taq on mélange les quantités finales dans un Eppendorf à l'aide d'une micropipette
- On homogénéise par un agitateur vortex puis on centrifuge.
- Après ces étapes on distribue le mélange dans des cupules par une micropipette, le nombre des cupules est $24n+2$, on met dans chaque cupule $15\mu\text{l}$ du mélange et on ajoute dans chaque une ainsi $10\mu\text{l}$ de l'extrait.
- On ajout dans les deux dernier cupule $10\mu\text{l}$ du control positif et $10\mu\text{l}$ control négatif par ordre.
- On centrifuge.

- Tous ces étapes se font sous la hotte.
- On allume la lampe des rayons ultraviolet.

14.1.3.5 L'amplification

Après la préparation des réactifs de l'amplification dans la salle de préparation des réactifs et les distribué dans les cupules on ajoute l'extrait et le control positif et le control négatif dans la salle de l'amplification sous la hotte :

- On garde le même ordre des cupules
- On centrifuge
- On allume la lampe des rayons ultraviolet
- Entrer le nom et le prénom qui correspond a chaque cupule on basant sur l'ordre dans l'automate d'extraction et pendants l'ajout de l'extrait et sur le numéro donner au préalable pour l'emplacement sur le thermocycleur dans le logiciel de ce dernier
- Placer les cupules par ordre dans le thermocycleur
- Lancer le thermocycleur

14.1.3.6 L'interprétation des résultats

Les résultats de la phase d'amplification sont les résultat final de la RT-PCR sous forme des valeur de cycle thershold pour chaque gène en fonction du kit utilisé pour l'amplification ainsi les cycle thershold du control interne qui conditionne la validation des résultats .Au fur et a mesure que l'amplification se déroule on suit l'évolution des cycles thershold sur le logiciel du thermocycleur en temps réel ,le résultat est jugé positif si les valeurs des CT sont comprises entre l'énorme

Résumé

Durant la pandémie du COVID-19 plusieurs méthodes de dépistage ont été envisagées, cependant la RT-PCR reste la méthode de référence par sa grande sensibilité et spécificité. L'objectif de cette étude consiste à trouver une corrélation entre le CT du gène N et la date d'apparition des symptômes, Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive menée pendant la période qui s'étale de mars au décembre 2020 concernant 5970 prélèvements recevant un examen RT-PCR COVID 19 ou 909 étaient inclus. Les différents kits utilisés dans cette étude ont tous en commun le gène cible (N) qui code la nucléocapside du SARS-COV2. Les résultats de notre étude révèlent l'existence d'une corrélation positive entre les CT N et la date d'apparition des symptômes avec un coefficient de corrélation $R = 0.71$, une moyenne des dates de 4.35 ± 6.65 . La tranche d'âge dominante est 31- 40 ans ou elle représente 21.38% de la population positive avec un âge moyen de 49.57 ± 18.72 . Une légère prédominance masculine avec un sexe ratio de 1.07. Le profil des résultats a croisé avec des travaux effectués dans des pays similaires à l'Algérie démographiquement et géographiquement. Cette étude confirme la possibilité de la prédiction de la date d'apparition des symptômes à partir de résultat de l'examen RT-PCR (CT N) mais plusieurs études doivent se faire pour confirmer ce concept.

Abstract

During the COVID-19 pandemic several screening methods were considered, however RT-PCR remains the reference method due to its high sensitivity and specificity. The objective of this study is to find a correlation between the CT of the N gene and the date of onset of symptoms. This is a retrospective descriptive study conducted during the period from March to December 2020 involving 5970 samples receiving a COVID 19 RT-PCR test where 909 were included. The different kits used in this study all have in common the target gene (N) that encodes the SARS-COV-2 core. The results of our study reveal the existence of a positive correlation between CT N and the date of onset of symptoms with a correlation coefficient $R = 0.71$, an average of the dates of 4.35 ± 6.65 . The dominant age group is 31-40 years where it represents 21.38% of the positive population with a mean age of 49.57 ± 18.72 . A slight male predominance with a sex ratio of 1.07. The profile of the results has been cross-referenced with work done in countries similar to Algeria demographically and geographically. This study confirms the possibility of predicting the date of onset of symptoms from the results of the RT-PCR examination (CT N) but several studies must be done to confirm this concept.

الملخص

خلال جائحة كوفيد-19 تم استخدام العديد من طرق الكشف عن هذا المرض، ومع ذلك لا تزال RT-PCR هي الطريقة المرجعية بسبب حساسيتها العالية وخصوصيتها.

الهدف من هذه الدراسة هو إيجاد علاقة إيجابية بين CTN وبين تاريخ ظهور الأعراض. هذه دراسة وصفية بأثر رجعي أجريت خلال الفترة من مارس إلى ديسمبر 2020 شملت 5970 عينة تتلقون اختبار RT-PCR كوفيد-19 حيث تم تضمين 909 عينة. تشترك المجموعات المختلفة المستخدمة في هذه الدراسة في الجين المستهدف (N) الذي يشفر نواة SARS-COV-2.

تكشف نتائج دراستنا عن وجود علاقة ارتباط إيجابية بين CTN وتاريخ ظهور الأعراض مع معامل الارتباط $R=0.71$ ، بمتوسط تواريخ 6.65 ± 4.35 . الفئة العمرية المهيمنة هي 31-40 سنة حيث تمثل 21.38% من العينات الإيجابية بمتوسط عمر 18.72 ± 49.57 . غلبة الذكور طفيفة مع نسبة جنس تساوي 1.07. تتطابق الرجوع إلى صورة النتائج مع العمل المنجز في بلدان مماثلة للجزائر ديموغرافيا وجغرافيا.

تؤكد هذه الدراسة إمكانية التنبؤ بتاريخ ظهور الأعراض استنادا إلى نتائج RT-PCR ولكن يجب إجراء العديد من الدراسات لتأكيد هذا المفهوم.