

République Algérienne Démocratique Et Populaire
Ministère De l'Enseignement Supérieur Et De La Recherche Scientifique
Université Mohamed Boudiaf - M'sila

Faculté des Sciences

Département de Microbiologie et de Biochimie

N° :



Domaine : Sciences de nature et de la vie

Filière : Sciences biologiques

Spécialité : Microbiologie appliquée

Mémoire présenté pour l'obtention
Du diplôme de Master Académique

Par:

BRINIS Houda et ABDERREZAK Asma

Intitulé

Contribution à l'étude de coronavirus
(SARS-CoV2) à M'sila

Soutenu devant le jury composé de:

Dr. KHENICHE Abdelhakim	Université de M'sila	Président(e)
Dr. BOUBEKEUR Hafsa	Université de M'sila	Rapporteur
Dr. FREIDJA Mohamed lamine	Université de M'sila	Examineur/ Examinatrice

Année universitaire: 2020 /2021

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



Dédicace

Du profond de mon coeur, je dédie ce travail à tous ceux qui me sont chers:

*A ma très chère mère FATIMA, la lumière de ma vie qui m'a encouragé à aller
de l'avant et qui m'a donné tout son amour pour reprendre mes études.*

Pour l'âme de mon très cher père SALEH, que dieu lui garde dans son vaste paradis.

A mes soeurs IMANE & ISRA et mon seul frère MOHAMED, qui sont toujours été à mes côtés.

Ainsi à tous les membres de ma famille et toutes les personnes que j'aime

A tous mes amis et mes camarades de la promotion 2021

*Sans oublier mon binôme HOUDA pour sa soutien, sa patience et sa compréhension
tout long de projet.*

ASMA





Dédicace

Je dédie ce travail:

A mes très chers parents ABDERRACHID & DJAMILA, je ne pourrai jamais assez-vous dire merci pour les conseils, le soutien, les encouragements et pour les prières qui m'ont accompagnés tout au long de mes études. Ce travail est le fruit de tous vos sacrifices, que mieux que des mots, ils traduisent tout l'amour que je ressens pour vous.

A mes chères sœurs: BOUCHRA, NARIMANE, IMANE & DOUNIA

A mon seul cher frère: ABDALLAH

A toutes mes deux familles BRINIS & BENMEBAREK

A mes meilleurs copines: Nacira, Lila, Dounia & surtout Monbinôme ASMA

A tous mes collègues qui ont étudié avec moi de primaire à l'université,

& la promotion de microbiologie appliquée 2021

A toutes personnes que je t'aime.

HOUDA





Remerciement

Dieu tout puissant, merci de nous avoir donné le courage, la force, la patience et la détermination d'accomplir ce modeste travail.

A notre Encadreur, **Dr.Boubekeur**

Nous vous remercions d'avoir dirigé et veillé au bon déroulement de notre mémoire. Ce fut un grand plaisir de travailler sous votre encadrement. Nous vous exprimons notre gratitude et notre reconnaissance à travers ce travail pour l'attention, la patience et de l'implication dont vous avez fait preuve, merci pour tous les conseils dont nous avons pu bénéficier.

Nos remerciements s'adressent

aux membres du jury **Dr.kheniche** (Président), **Dr.Boubekeur** (Rapporteur), **Dr.Freidja** (Examineur) et. Merci de nous faire honneur en faisant parti de ce jury. Nous vous exprimons reconnaissance et respect pour tout ce que vous nous avez donné afin de réaliser ce modeste travail.

Nous remercions également **l'institut Pasteur annexe M'sila**, au **Dr.BENAZI** le directeur et tous ceux qui y travaillent.

Nous tenons à remercier tous les enseignants du Département de microbiologie et biochimie, Faculté des sciences, Université de M'sila qui ont veillé sur notre formation.

Table des Matières

Dédicace

Remerciement

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Résumé

Introduction Générale 1

Partie1: Synthèse bibliographique

Chapitre I: Généralité sur COVID-19

1. Histoire et origines.....	2
2. Définitions.....	2
2.1. Les coronavirus.....	2
2.2. SARS-Cov2.....	3
2.2.1. Taxonomie.....	3
2.2.2. Caractéristiques.....	4
2.2.3. Voies de transmission.....	5
2.2.4. Cycle de vie.....	5
3. 3. Maladie à coronavirus (COVID-19).....	6
3.1. Manifestations cliniques.....	7
3.2. Diagnostic virologique.....	7
3.2.1. Test moléculaire RT-PCR.....	7
3.2.2. Testsérologique ELISA.....	8
3.2.3. Testantigénique rapide (LFA).....	9
3.3. Développement de traitement et les moyens de préventions.....	11
3.3.1. Les traitements.....	11
3.3.2. Plantes médicinales contre la COVID-19.....	11
3.3.3. Caractéristiques des vaccins contre la COVID-19.....	12
3.3.4. Les vaccins prometteurs dans le monde.....	13
3.3.5. Vaccination contre COVID-19 en Algérie.....	14
3.3.6. Les mesures sanitaires.....	15
3.4. Nouvelles variantes de coronavirus.....	16

Partie2: Etude expérimentale

Chapitre II: Méthodes de détection de COVID-19 à M'sila

1. Introduction	18
2. Matériels et méthodes	18
2.1. Prélèvement et conservation.	18
2.2. Extraction de l'ARN viral	19
2.3. Pré-amplification	21
2.4. Amplification	22
3. L'interprétation des résultats des tests	22

Chapitre III: Evolution de COVID-19 à M'sila

1. Présentation de la zone d'étude	25
2. Méthodologie	26
3. Résultat et discussion	26
3.1. Répartition de la pandémie de COVID-19 à la wilaya de M'sila entre mars2020- mai2021	27
3.1.1. Taux de létalité	28
3.1.2. Taux de mortalité brut	28
3.2. Répartition de cas positif et négatif par Daïras	28
3.3. La répartition des cas positifs confirmés selon sexe	29
Conclusion Générale	31
Références Bibliographiques.	32
Annexes	37

Liste des figures

Chapitre I

Figure 1. Le virion de coronavirus sous le microscope électronique.	3
Figure 2 .Classification des espèces de coronavirus.....	3
Figure 3 . Structure de coronavirus humain	5
Figure 4 .Organisation génomique du SARS-CoV-2	5
Figure 5 .Cycle viral de SARS-CoV2 dans la cellule hôte	6
Figure 6 .Dosage ELISA détectant les anticorps ou Antigène	8
Figure 7 .Illustration schématique de l'immunochromatographie en flux latéral.....	9
Figure 8 .Le niveau d'anticorps et sa détection au cours de l'infection viral au COVID-19	10
Figure 9 .Campagne vaccinale dans le monde au 17 Janvier 2021	12
Figure 10 . Technique d'administration du vaccin contre COVID-19.....	15

Chapitre II

Figure 11 .Technique de prélèvement nasopharyngé.	19
Figure 12 .Système d'extraction d'acide nucléique M32.....	20
Figure 13 .Principe de système d'extraction	20
Figure 14 .Les étapes d'extraction manuelle par les colonnes «CommaPrepe»	21
Figure 15 .Thermocycleur en temps réel « <i>Rotor gene Q</i> »	22
Figure 16 . Résultat RT-PCR	23
Figure 17 .Interprétation d'un résultat RT-PCR.....	23

Chapitre III

Figure 18 . Localisation de la Wilaya de M'Sila	25
Figure 19 . Localisation des 15 Daïras de la wilaya de M'sila	25
Figure 20 . Répartition de COVID-19 dans les wilayas de nord de l'Algérie	26
Figure 21 . Evolution de cas confirmé de COVID-19 entre mars 2020 et mai 2021 à M'sila.....	27
Figure 22 . Nombre des cas positifs et négatif selon les Daïras	29
Figure 23 . Répartition des cas positifs selon le sex	29
Figure 24 . Répartition des cas positifs selon le sex dans les Daïras de la wilaya de M'sila.....	30

Liste des Tableaux

Chapitre I

Tableau 1. Taxonomie de Coronavirus	4
Tableau 2. l'interprétation des résultats de présence des anticorps par le test LFA.....	10

Chapitre III

Tableau 3 .Nombre de Cas, décès (entre mars 2020- mai 2021) et de population Totale de la wilaya de Msila jusqu'à mai 2021.	27
Tableau 4 .Statistiques selon le sexe et les Daïras de la Wilaya de M'sila (mars2020- mai2021).	28

Liste des Abréviations

ACE2	: Enzyme de conversion de l'angiotensine 2.
ADN	: Acide désoxyribonucléique.
ADNc	: Acide désoxyribonucléique complémentaire.
ARN	: Acide ribonucléique.
COVID-19	: CoronaVirus Disease « maladie à coronavirus 2019 ».
Ct	: Cycle threshold « cycle seuil ».
ELISA	: Enzyme-linked immunosorbent assays ittéralement « dosage d'immunoabsorption par enzyme liée ».
EPH	: Etablissement public hospitalier
ICTV	: Comité international de taxonomie des virus.
IgG	: Immunoglobuline de type G.
IgM	: Immunoglobuline de type M.
INSPQ	: Institut national de santé publique du Québec.
IP	: Institut Pasteur.
LFA	: Laterla Flow Assay «Test antégnique rapide ».
MERS-CoV	: Coronavirus du Syndrome respiratoire du Moyen-Orient.
MSPRHA	:Ministre de la santé, de la population et de la réforme hospitalière Algérienne.
nCoV-2019	: Novel Coronavirus 2019.
OMS	: Organisation mondiale de la santé.
ORF	: Open reading frame« cadres de lecture ouverts ».
PCR	: Réaction en chaîne par polymérase.
POC	:Point-of-Care
RdRp	: ARN polymérase ARN dépendante.
RT-PCR	: Réaction en chaîne par polymérase en temps réel.

SARS-CoV : Coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère.

SARS-CoV-2 : Coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère.

SRAS : Syndrome respiratoire aigu sévère.

TL : Taux de létalité.

TMB : Taux de mortalité brut.

TMPRSS2 : Protéase transmembranaire à sérine 2.

Résumé

Cette étude vise à déterminer la méthode de détection du COVID-19 et de suivi de son évolution à la Wilaya de M'sila, l'étude a été menée pendant la période d'août 2020 à mai 2021 et a été réalisée chez l'institut Pasteur annexe M'sila où sont effectuées les analyses de détection du virus SARS-Cov2 par la méthode de biologie moléculaire RT-PCR, les statistiques ont prouvé qu'il ya 6557 patients, dont 4169 cas positifs et 2388 cas négatifs, la région qui a enregistré le plus grand pourcentage de cas confirmée était la Daira de M'sila, puis Bousaada, Magra, Sidi Aissa, Ain Melh et Ben Sorour avec un faible pourcentage. Il y a aussi une prédominance des hommes contre les femmes dans le taux d'infection. En ce qui concerne le développement de la pandémie dans la wilaya, M'sila a connu une augmentation significative du nombre de cas les premiers mois depuis son début en mars 2020 à cause de l'absence de moyens de précaution, où le plus grand nombre de cas confirmé a été enregistré (50 cas le 10 août 2020), et puis a progressivement diminué jusqu'à presque disparaître au cours de l'année 2021 grâce à le respect des mesures préventives.

Mots clés: COVID-19, Institut Pasteur M'sila, Virus, SARS-Cov2, RT-PCR, Pandémie.

ملخص

تهدف هذه الدراسة إلى تحديد طريقة الكشف عن كوفيد19 و متابعة تطوره في ولاية المسيلة. أجريت الدراسة خلال الفترة من أوت 2020 إلى ماي 2021 و تمت استنادا إلى معهد باستور فرع المسيلة أين تتم التحاليل الخاصة بالكشف عن فيروس SARS-Cov2 باستعمال الطريقة الجزيئية RT-PCR، وقد أثبتت الإحصائيات أن عدد الأشخاص الذين قامو بالتحاليل 6557 مريض منهم 4169 حالة إيجابية و 2388 حالة سلبية، و كانت المنطقة التي سجلت أكبر نسبة إصابات هي دائرة المسيلة ثم بوسعادة، مقرة، سيدي عيسى، عين ملح و بن سرور بأقل نسبة إصابات كما أن هناك غلبة للذكور على الإناث في نسبة الإصابة، و بالنسبة لتطور الجائحة في الولاية فقد شهدت المسيلة إرتفاع كبير في حصيلة الإصابات في الأشهر الأولى منذ بداية الجائحة مارس 2020 نظرا لغياب التدابير الوقائية حيث سجلت أكبر نسبة إصابات (50 حالة يوم 10 أوت 2020) ثم تعود لتتخفف تدريجيا إلى أن تكاد تختفي خلال السنة الجديدة 2021 بفضل تطبيق الشروط الوقائية اللازمة.

الكلمات المفتاحية: كوفيد19، معهد باستور المسيلة، فيروس، SARS-Cov2، RT-PCR، الجائحة.

Abstract

This study aims to determine the method of detecting COVID-19 and monitoring its development in the Wilaya of M'sila. The study was carried out during the period from August 2020 to May 2021 and was carried out in the Institute of Pasteur M'sila where the analyzes for the detection of the SARS-Cov2 virus are carried out by a molecular method RT-PCR, the statistics have shown that there are 6557 patients, including 4169 positive cases and 2388 negative cases, and the region which recorded the highest percentage of injuries was the Daira of M'sila, then Bousaada, Magra, Sidi Aissa, Ain Melh and Ben Sorour with a low percentage. There is also a predominance of men over women in the rate of infection. With regard to the development of the pandemic in the wilaya, there was a significant increase in the number of injured at the first months from its start in March 2020 because of the absence of precautionary means, where the largest percentage of injuries was recorded (50 cases on August 10, 2020), and then gradually decreased until almost disappearing during the year 2021 due to the respect of preventive measures.

Keywords: COVID-19, Institute of Pasteur M'sila, Virus, SARS-Cov2, RT-PCR, Pandemic.



Introduction générale



Introduction générale

Les coronavirus représentent une vaste famille de virus susceptibles de provoquer des maladies diverses chez l'homme, allant du simple rhume au syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS) et au syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS). En décembre 2019, l'OMS a déclaré une nouvelle pandémie qui représente une urgence mondiale de santé publique, détectée la première fois à Wuhan en Chine et causé par un nouveau coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-Cov2) (**Kashongwe et al., 2020**), l'OMS a nommé plus tard cette maladie COVID-19 (maladie à coronavirus 2019). Ce n'est pas la première apparition des coronavirus car il est détecté déjà pendant des milliers d'années comme agent causable des maladies bénignes à l'humain, se développer après et apparaître comme une souche très contagieuse (**Ye et al., 2020**).

La COVID-19 se propage rapidement entre les personnes, ce qui mène à une crise sanitaire et économique dans le monde entier. Plusieurs techniques sont utilisées pour le diagnostic de COVID-19; par la détection du génome viral, les protéines ou les complexes immunitaires (**Berkani et al., 2020**). Parmi les tests utilisés pour la détection de SARS-cov2, les tests sérologiques, les tests moléculaires ou par test immunofluorescence direct (**Kannan et al., 2020**). Au début de la pandémie n'existe aucun médicament antiviral ou vaccin approuvé disponible pour traiter les personnes contaminées, donc ils ont basé sur le traitement des symptômes, en coordonnée par l'OMS l'équipe d'experts de disciplines et d'expertises diverses a travaillé pour développer les vaccins nécessaires contre le COVID-19 (**Shereen et al., 2020**).

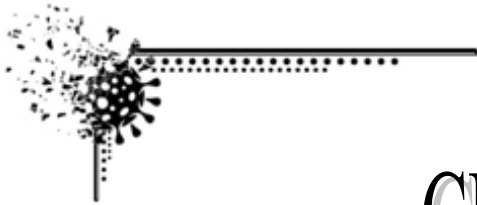
L'Algérie comme tous les pays elle est contaminée et selon l'OMS aujourd'hui le nombre total de cas est plus de 130000 cas, dont 90 281 guéries et 3 490 décès, le ministère de la santé a identifié un certain nombre de mesures qui s'inscrivent dans le cadre de la gestion de la crise sanitaire provoquée par l'épidémie du SARS-Cov2, dont la plus importante est l'adaptation des horaires de la quarantaine partielle à domicile et l'application de conditions de prévention. La wilaya de M'sila comme tous les wilayas a vu une crise sanitaire par le COVID-19, et l'objectif de ce travail est de préciser la technique utilisée pour le diagnostic de COVID-19 à M'sila et d'étudier la situation de la maladie dans cette wilaya.

Ce travail est divisé en 3 chapitres:

- Chapitre 1: généralité sur COVID-19, pour la description de tous qui concerne la maladie de COVID-19 et l'agent causable.
- Chapitre 2: la technique utilisé pour le dépistage du COVID-19 à la wilaya de M'sila.
- Chapitre 3: une etude statistique de développement de la COVID-19 à la wilaya.

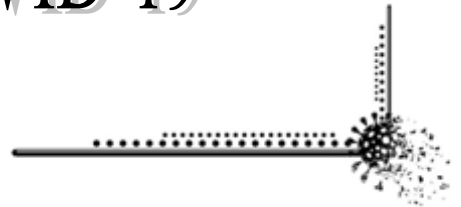
Partie 1

synthèse bibliographique



CHAPITRE 1

Généralités sur COVID-19



1. Histoire et origines

Entre 2002 et 2003, l'épidémie de SARS (Syndrome respiratoire aigu sévère) apparaît et l'agent responsable est un coronavirus émergent appelé SARS-Cov qu'il est déjà identifié dans les années 1960 dans le cadre des infections bénignes des voies respiratoires supérieures outre le rhinovirus de rhume. Depuis l'année 2003 il y a 24 nouveaux coronavirus ont été identifiés dont 3 humains, 10 chez les mammifères et 11 chez les oiseaux (**Vabret et al., 2008**).

En juin 2012 à l'Arabie Saoudite, un patient a déclaré de cas d'une maladie respiratoire aigu été emmené et admis à l'hôpital de Djeddah dans lequel un nouveau coronavirus été isolé et identifié (**Nowotny et Kolodziejek, 2014**). Dans la même période un autre cas été signalé en Jordanie associé a une épidémie de ce coronavirus et parce qu'il est semblé que le virus puisse provenir de la péninsule arabique nommé (MERS-Cov) Coronavirus respiratoire du Moyen-Orient, l'origine des séquences MERS-Cov été retrouvées chez les chameaux arabes (**Mackay et Arden, 2015**).

En 17 novembre 2019, un patient de 55 ans tombé malade d'une pneumonie de cause inconnu à Wuhan en Chine, quelques jours après le nombre de cas s'élevé. En compte tenu de l'exposition des patients dans le marché des fruits de mer, l'autorité sanitaire locale lancée une alerte épidémiologique et le marché est fermé. Pendant cette période 59 cas de fièvre et toux sèche ont été transféré à l'hôpital de Wuhan pour une pneumopathie (**Chaolin et al., 2020**). Personne ne sait encore si les personnes se contaminent entre eux ou non et les médecins spécialistes ont fait un kit diagnostic ciblant 22 germes pathogène respiratoire et le résultat négatif (**Zhu et al., 2020**). Après des contrôles ils ont identifié le pathogène, est un nouveau virus de la famille coronavirus dont le réservoir est une chauve-souris baptisé nCoV-2019 (Novel Coronavirus 2019) selon la comité international de taxonomie des virus (ICTV). En 30 janvier 2020, l'organisation mondiale de la santé (OMS) déclare que l'épidémie de SARS-Cov2 constitue une urgence de santé publique de porte internationale avec plus de 7818 cas confirmés (7736 en Chine et 82 dans 18 pays en dehors de la Chine) et de qualifier cette maladie à une pandémie le 11 mars devant son niveau effrayant et sa gravité (**OMS, 2020a**).

2. Définitions

2.1. Les Coronavirus

Les coronavirus sont des virus appartenant à la famille des *Coronaviridae* constituent la sous-famille *Orthocoronavirinae*, il existe plusieurs espèces bénignes mais autres causant des maladies allant du rhume à des maladies plus graves, notamment trois épidémies sont survenues déjà SARS-Cov, MERS-Cov respectivement en 2002 - 2012 et le nouveau SARS-Cov2 qu'il n'a pas été clairement définie (**Kashongwe et al., 2020**). Les virions de coronavirus sous le

microscope électronique (figure1) sont munis d'une enveloppe virale incluant une capsid caractérisée par des protéines en forme de massue entouré par des couronnes, Ils l'ont nommé « coronavirus » (figure 1) (Vabret et al., 2009).

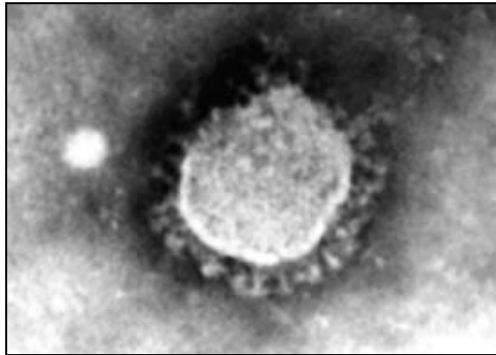


Figure 1. Le virion de coronavirus sous le microscope électronique (Vabret et al., 2009).

2.2.SARS-Cov2

Le SARS-Cov2 est un type de coronavirus de famille *Betacoronavirus* et transmis aux humains par la chauve-souris, il est identique génétiquement avec le SARS-Cov de 80 % puis le MERS et de similarité atteint 96 % avec le virus de chauve-souris (Chaolin et al., 2020; Kannan et al., 2020).

2.2.1. Taxonomie

Les coronavirus sont regroupés en quatre Genre: *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus* qui sont les seuls genres peuvent infecter l'humain, *Gammacoronavirus* et *Deltacoronavirus*, il y a 14 principales espèces mais seuls six espèces sont connues chez l'humain, dont quatre sont bénignes; Hcov-229E, Hcov-oc43, Hcov-NL63 et Hcov-HKU1 et autres pathogène; SARS-cov, MERS-Cov et SARS-Cov2 qui font partie du genre *Betacoronavirus* (figure2) (Kashongwe et al., 2020; Shereen et al., 2020)

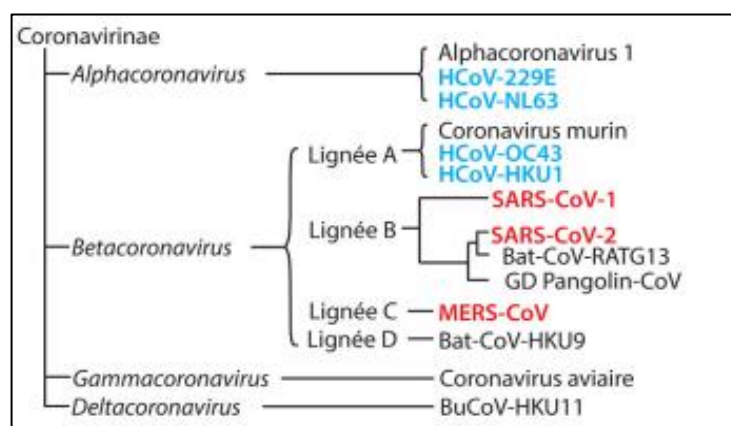


Figure 2. Classification des espèces de coronavirus (Bonnyet al., 2020).

Le SRAS CoV-2 appartient au domaine *Riboviria*, règne *Orthornavirae*, l'ordre des *Nidovirales*, sous-ordre des *Cornidovirineae*, la famille des *Coronaviridae*, la sous-famille des *Orthocoronavirinae*, au genre *Betacoronavirus*, et à l'espèce coronavirus lié au syndrome respiratoire aigu sévère SARS-Cov (tableau1) (Yoshimoto, 2020).

Tableau 1. Taxonomie de Coronavirus (Comité international de taxonomie des virus)

Type	Virus
Domaine	<i>Riboviria</i>
Règne	<i>Orthornavirae</i>
Embranchement	<i>Pisuviricota</i>
Classe	<i>Pisoniviricetes</i>
Ordre	<i>Nidovirales</i>
Sous-ordre	<i>Cornidovirineae</i>
Famille	<i>Coronaviridae</i>
Sous-famille	<i>Orthocoronavirinae</i>
Genres de rang inférieur	<i>Alphacoronavirus</i> <i>Betacoronavirus</i> <i>Gammacoronavirus</i> <i>Deltacoronavirus</i>

2.2.2. Caractéristiques

Les coronavirus sont enveloppés par une couche de glycoprotéine membranaire (M), une protéine d'enveloppe (E) et une protéine de surface (S: Spike) sont montrés dans la figure 3, la protéine Spike responsable à la liaison avec les récepteurs cellulaires humains, permet l'entrée dans la cellule hôte et composé de deux sous-unités: unité S1 qui contient le domaine de liaison au récepteur cellulaire et une deuxième unité S2 qui est essentiel pour la fusion du virus à la membrane cellulaire, les coronavirus ont un grand génome à acide ribonucléique monocaténaire (ARN à un seul brin) de sens positif (groupe IV de la classification Baltimore) et de longueur 30 kilo-bases comprennent 6 à 11 cadres de lecture ouverts (ORF), Les premiers ORF (ORF1a et ORF1b) codent deux polyprotéines appelées pp1a et pp1ab et les autres ORF codent les protéines structurales (Figure 4) (Ye et al., 2020; Tang et al., 2020; Kumar et al., 2020).

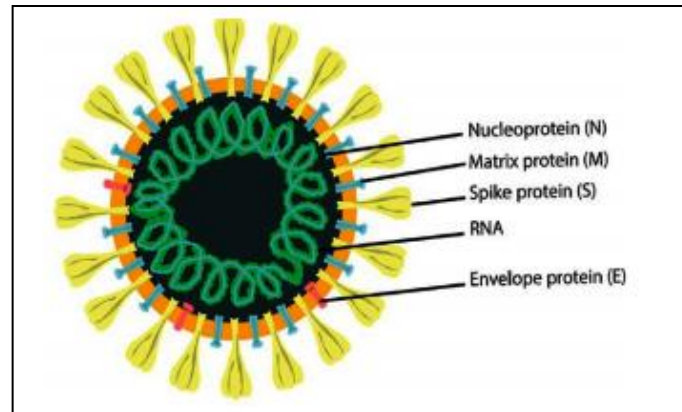


Figure 3. Structure de coronavirus humain (Berkaniet *al.*, 2020).

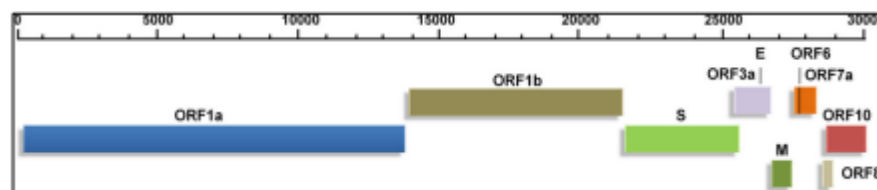


Figure 4. Organisation génomique du SARS-CoV-2 (Kumar *et al.*, 2020).

2.2.3. Voies de transmission

Le mode de transmission des coronavirus initialement des animaux aux humains (zoonose) par la consommation d'un animal infecté par le virus comme source de nourriture et en raison d'un contact étroit avec une personne infectée, le virus est ensuite transmis à des personnes en bonne santé (Shereen *et al.*, 2020), la transmission de l'homme à l'homme, transmission interhumaine, est par les gouttelettes respiratoires soit directement par contact direct avec une muqueuse ou indirectement par contact avec une surface et des objets contaminés. Il peut être projeté sur plusieurs mètres, mais il ne persiste pas dans l'air (Bonny *et al.*, 2020) Les coronavirus infectent exactement le pôle apical de système respiratoire ce qui facilite sa dissémination (Bonnin, 2018). Ce virus peut rester viable et infectieux dans les aérosols et les surfaces pendant des heures jusqu'à plusieurs jours (van Doremalen *et al.*, 2020).

2.2.4. Cycle de vie

Le cycle de vie de SARS-Cov2 est commencé lorsque la première sous unité S1 de protéine de surface Spike (S) reconnaît les récepteurs cellulaires glycoprotéiques de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE2) par TMPRSS2 (protéase transmembranaire à sérine 2), ensuite activé la deuxième sous unité S2 qui permet la fusion avec la membrane cellulaire (Figure5) (Bonny *et al.*, 2020). Le changement de conformation de la protéine Spike facilite la fusion de l'enveloppe virale avec la membrane cellulaire et le virus entre la cellule par endocytose (Shereen *et al.*, 2020).

La fusion entre la membrane cellulaire et virale conduit à libération de l'ARN viral dans le cytoplasme cellulaire et la machinerie cellulaire traduit les gènes de la réplicase en deux polyprotéines pp1a et pp1ab, puis la protéolyse de ces derniers donne des protéines formant un complexe de transcription et de réplication (ARN polymérase-ARN dépendante RdRp) qui permet de reproduire l'ARN génomique viral et un petit brin d'ARN anti-sens appelé ARN sous-génomique, la traduction de l'ARN sous-génomique donne les protéines structurales virales (Bonny et al., 2020 ; Matthew, 2021). La protéine virale et le génome sont ensuite assemblés en virions puis transportés via des vésicules pour la libération de la cellule par exocytose (Figure5) (Shereen et al., 2020).

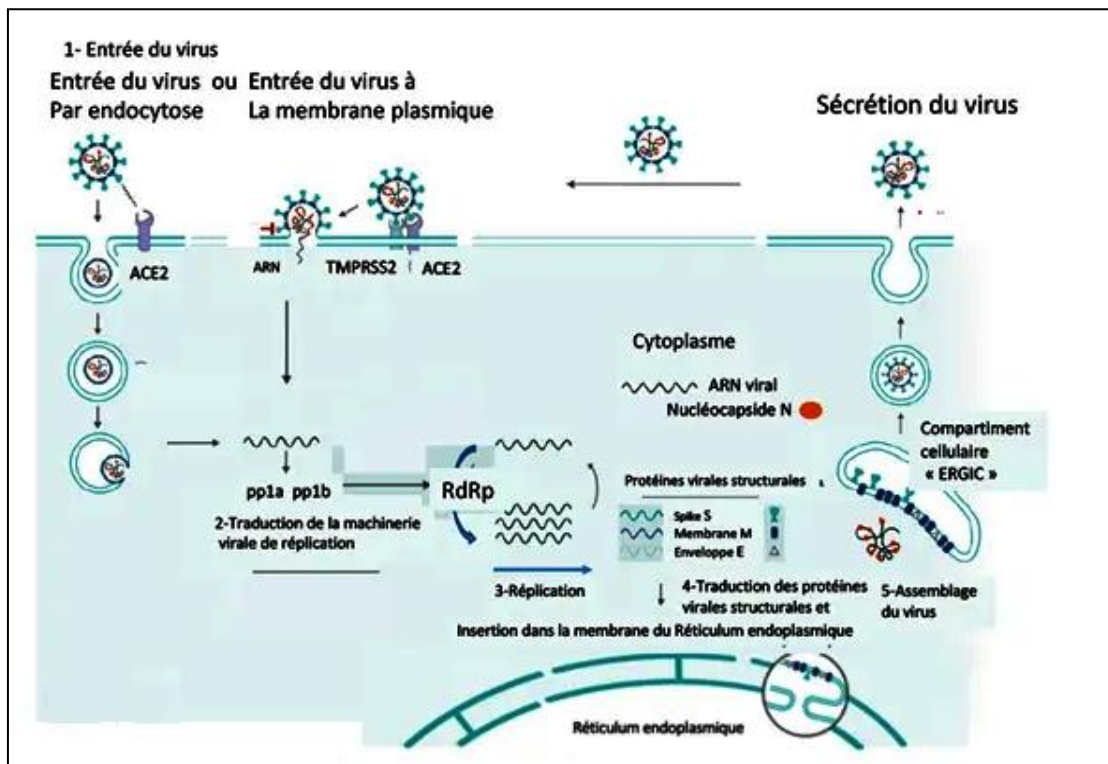


Figure 5. Cycle viral de SARS-CoV2 dans la cellule hôte (Matthew, 2021)

3. Maladie à coronavirus (COVID-19)

La COVID-19 (COronaVirus Disease 2019), est une maladie infectieuse causé par le virus SARS-Cov2 qui infect le tropisme respiratoire, digestif, neurologique et d'autres organes de système vivant humain (Kashongwe et al., 2020). Le SARS-Cov2 reconnait les récepteurs ACE2 présenté à la surface des cellules de tractus respiratoire, tube digestif, les reins et le cœur (Bonnyet al., 2020).

3.1. Manifestations cliniques

Le COVID-19 affecte les individus de différentes manières et en trois phases, phase courte d'incubation suivie d'une phase d'apparition des symptômes fréquent et une dernière phase des symptômes respiratoires grave menant à un syndrome respiratoire aigu (**Kashongwe et al., 2020**). La période d'incubation de SARS-Cov2 est entre 3 et 7 jours aller jusqu'à 14 jours (**Editorial board, 2020**). Il existe des porteurs sains supportent le virus sans symptôme (sujets asymptomatiques) qui le propagent, d'autres guérissent sans traitement particulier (**Mutabazi, 2020**).

les symptômes primaires sont: fièvre, toux sèche et fatigue, d'autres symptômes peuvent toucher certains patients; perte du goût et de l'odorat, congestion nasale, conjonctivite, mal de gorge, maux de tête, douleurs musculaires ou articulaires, différents types d'éruption cutanée, nausées ou vomissements, diarrhée et frissons ou vertiges. D'autres symptômes graves; essoufflement, perte d'appétit, état confusionnel, douleurs ou sensation d'oppression persistantes dans la poitrine et la température élevée supérieure à 38°C (**OMS, 2020b**).

D'autres études confirment que le SARS-Cov2 peut causer des manifestations respiratoires (toux et asthénie), cardiovasculaires neurologique due à encéphalite et myélites, digestives endommage directement ou indirectement le système digestif, cutanées comme érythémateux et rougeur (**Kashongwe et al., 2020**).

3.2. Diagnostic virologique

La méthode standard de diagnostic consiste à effectuer une réaction en chaîne par polymérase à transcription inverse (RT-PCR) à partir d'un prélèvement nasopharyngé (**Corman et al., 2020**). Par des tests à base d'anticorps dosage d'immuno-absorption par enzyme liée (ELISA), pour la détection les protéines du virion Spike comme antigène (**Beavis et al., 2020**). Ou par des tests rapides immuno-chromatographiques sur bandelette. Néanmoins, il existe aucun test parfait pour le diagnostic du COVID-19 comme test de référence (**Gala et al., 2020**).

3.2.1. Test Moléculaire RT-PCR

La réaction polymérisation en chaîne (PCR), est une technique moléculaire d'amplification enzymatique permettant d'obtenir un grand nombre de copies identiques d'un fragment d'ADN (acide désoxyribonucléique) ou d'ARN dans un thermocycleur automatisé et en mis en jeu des amorces primers, désoxyribonucléoside triphosphate dNTP, l'enzyme Taq polymérase thermostable isolé de *Thermusaquaticus*, des ions Mg⁺ et de tampon (**McPherson et Moller, 2006; Erlich, 1989**). La PCR en temps réel (RT-PCR) est la collection continue du signal fluorescent d'une ou plusieurs cycles de PCR, cette technique réalisé par l'utilisation de bromure d'éthidium comme agent fluorescent qui se fixe sur l'acide nucléique au cours de

l'amplification puis la conversion des signaux fluorescents de chaque réaction en valeur numérique pour chaque échantillon par des logiciels (**Poitras et Houde, 2002; Dorak, 2006**).

La PCR est une technique utilisée pour la détection d'ADN ou d'ARN à partir d'une simple copie d'acide nucléique, basé sur 3 étapes dénaturation, hybridation et élongation (**Poitras et Houde, 2002**). La RT-PCR permet la quantification et la mesure d'évolution virale au cours de temps (**Gala et al., 2020**). Après l'extraction de l'ARN virale, l'amplification enzymatique est réalisée dans un thermocycleur à plusieurs cycles (**Corman et al., 2020**). Et tracé d'une courbe d'augmentation de la fluorescence en fonction de nombre de cycles et de temps par un système automatique et grâce à une caméra CCD (Charge Coupled Device) qui détecte la fluorescence due à la fixation de bromure d'éthidium à l'ARN au cours de l'amplification (**Gala et al., 2020**).

3.2.2. Test sérologique ELISA

ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay), ou dosage d'immunoabsorption par l'enzyme liée, est une technique immuno-enzymatique repose sur l'utilisation d'une enzyme pour détecter les complexes immunitaires, grâce à une réaction colorée produite (figure 6) (**Crowther, 2001**). En réponse à l'infection, le système immunitaire de l'hôte produit des anticorps spécifiques contre les protéines du virus. Une partie de ces anticorps empêchent le virus de se fixer sur les cellules de l'hôte et sont dits neutralisants. Les anticorps contre le virus sont présents dans le sang des individus infectés. Ils peuvent être détectés en réalisant un test immuno-enzymatique. Des protéines recombinantes du virus, synthétisées in vitro par génie génétique, sont fixées sur un support et capturent les anticorps spécifiques présents dans le sérum du patient. La présence d'anticorps est ensuite révélée par une réaction enzymatique qui libère un composant coloré. Donc cette technique basée sur l'utilisation des antigènes viral de SARS-Cov2 pour la détection et la quantification des anticorps spécifiques chez le patient en référence de droite de calibration, le délai d'obtention le résultat est de 1 à 5 heures et permet de tester plusieurs échantillons au même temps (**Berkani et al., 2020**).

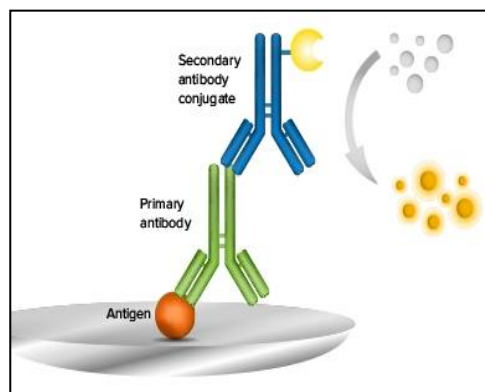


Figure 6. Dosage ELISA indirect (moleculardevices, 2020)

3.2.3. Test antigénique rapide (LFA)

Laterla Flow Assay (LFA) ou Test antigénique rapide, l'un des tests immunologiques rapides pouvant être réalisés sans passer par un laboratoire, directement sur le terrain (tests dit Point-of-Care, POC), ont également été développés pour détecter la présence du virus. Les tests dits « antigène rapide » permettent la détection des protéines du virus chez un individu en quelques minutes. Un prélèvement est réalisé dans les cavités nasales, comme pour le test RT-PCR. La présence des protéines virales est mise en évidence à l'aide d'anticorps spécifiques de ces protéines couplées à une enzyme permettant une réaction colorimétrique sur une languette, comme pour un test de grossesse disponible en pharmacie (**Gala et al., 2020**). Un test POC de ce type a, par exemple, été récemment développé par la société gembloutoise Coris Bioconcept (Belgique), en collaboration avec plusieurs hôpitaux et universités. Il a reçu la certification de conformité à la pharmacopée européenne (CEP). À la différence de tests par RT-PCR, les tests antigéniques rapides ne comportent pas de phase d'amplification du signal et ne détectent le virus que lorsqu'il est présent à un titre élevé. Ils sont donc moins sensibles et fiables que le test RT-PCR pour identifier un individu infecté. Ces tests sont considérés comme des tests rapides d'orientation de diagnostic (TROD). En cas de résultat négatif, il est prudent de confirmer le test antigène rapide par un test RT-PCR.

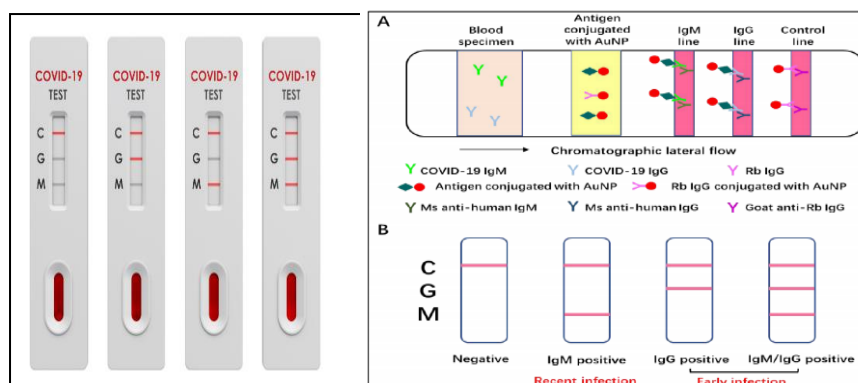


Figure 7. Illustration schématique de l'immunochromatographie en flux latéral. A: Diagramme schématique du dispositif rapide de détection d'anticorps combinés IgM-IgG SARS-CoV-2; B: Une illustration des différents résultats des tests (CliniSciences, 2020; Berkani et al., 2020).

Le test basé sur la séparation des composants de mélange à travers d'un milieu spécifique en utilisant la force capillaire et la liaison spécifique et rapide d'un anticorps à son antigène spécifique. Où, les anticorps IgM augmentent environ 3 à 6 jours après l'infection initiale, tandis que les IgG apparaissent plus tard que les IgM environ 8 jours après l'infection (figure 8) (**CliniSciences, 2020**).

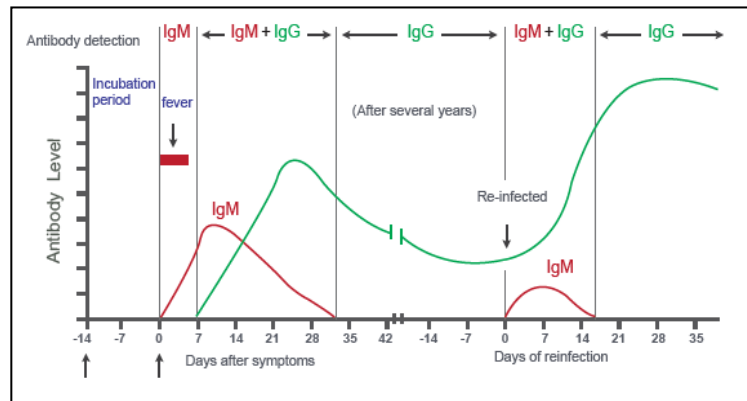


Figure 8. Le niveau d'anticorps et sa détection au cours de l'infection virale au COVID-19 (CliniSciences, 2020).

Le résultat positif indique que des anticorps anti-SRAS-CoV-2 IgM et/ou IgG sont présentes et l'infection soit récente ou antérieure à la COVID-19. Alors que le résultat négatif n'exclut pas une infection au SARS-CoV-2 mais peut être le patient est sain. Tableau2 (Biron, 2020).

Tableau 2. L'interprétation des résultats de présence des anticorps par le test LFA (CliniSciences, 2020).

Resultats	Interprétation
IgM+ / IgG+	Infection récente au SARS-CoV-2
IgM+ / IgG-	Infection récente au SARS-CoV-2
IgM- / IgG+	Infection antérieure au SARS-CoV-2
IgM- / IgG-	Pas d'infection ou pas d'anticorps détectables pendant le début de l'infection

Donc dans la sérologie on peut distinguer les tests de type ELISA réalisés en laboratoire sur un prélèvement sanguin (veineux) classique. Et les tests POC par piqûre aux doigts (dits finger-prick). Dans le cas de l'ELISA, la réaction colorimétrique est mesurée de manière quantitative avec un spectrophotomètre, ce qui permet un dosage précis des anticorps. C'est le cas du test de la société allemande EUROIMMUN. Dans le cas des tests finger-prick, comme le test de la société BelgeZen Tech la lecture du résultat s'effectue à l'œil sur une languette.

La production d'anticorps spécifique contre le SARS-CoV-2 est détectable à partir de 10 à 20 jours, en moyenne, après le début de l'infection. Elle offre donc une information historique sur l'infection et permet d'identifier les individus potentiellement protégés contre celle-ci. La réponse immunitaire est cependant très variable entre individus et, bien que la Chine a utilisé avec succès des tests de type finger-prick pour lutter contre l'épidémie, nous manquons encore de recul pour apprécier la fiabilité des tests sérologiques de ce type sur une large population. De plus, il est indispensable de pouvoir exclure toute réaction croisée de ce test avec la réponse

immunitaire contre les 6 autres coronavirus (HCoV-229E, HCoV-HKU1, HCoV-OC43, HCoV-NL63, SARS-CoV et MERS-CoV) pouvant infecter l'humain. Enfin, il serait utile que ces tests permettent, à terme, de discriminer entre les individus naturellement infectés et les individus qui seront vaccinés.

3.3. Développement de traitement et les moyens de préventions

3.3.1. Les traitements

Au début de la pandémie les médecins ont utilisé des traitements symptomatiques contre le SARS-Cov2, en raison de la propagation rapide de la maladie et l'absence du vaccin nécessaire (**BENCHIKH et BENZAAZA, 2020**). Mais les traitements utilisés ne sont pas efficaces pour la guérison de l'infection (**De Greef et al., 2020**). Parmi les traitements testés:

- Chloroquine et hydroxychloroquine: ces deux médicaments utilisés pour traiter les maladies inflammatoires, pour le virus ils bloquent son mécanisme de l'entrée au sein de la cellule hôte et empêchent l'endocytose (**De Greef et al., 2020**).
- Lopinavir/ritonavir: est un inhibiteur de protéase, toutes les études sur ce traitement n'ont pas été démontrées d'efficacité contre le SARS-Cov2 (**De Greef et al., 2020**).
- Remdesivir: est un analogue nucléosidique, utilisé la première fois pour traiter l'Ebola, approuvé par l'agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux (FDA), il a des effets secondaires comme l'augmentation des taux d'enzymes hépatiques, complications gastro-intestinales, éruption cutanée, insuffisance rénale, hypotension (**BENCHIKH et BENZAAZA, 2020**).
- Oxygénothérapie: est un traitement de support respiratoire du patient, administrées et adaptées régulièrement aux besoins en oxygène du patient (**De Greef et al., 2020**).
- Plasma de convalescence: basé sur le prélèvement du plasma d'une personne guérie de la pandémie, parce qu'il contient les anticorps, et l'utilisé pour traiter les patients malades (**BENCHIKH et BENZAAZA, 2020**).

3.3.2. Plantes médicinales contre la COVID-19

Les plantes médicinales sont utilisées depuis des milliers d'années en médecine traditionnelle pour traiter les maladies et elles sont utilisées jusqu'à aujourd'hui en médecine moderne (**Vroh, 2020**).

Parmi les plantes utilisées contre la COVID-19:

- L'armoise « *Artemisia annua* »: des études in vitro ont montré que cette plante ayant un effet antiviral contre l'herpès, du VIH et SARS-Cov-1 et SARS-Cov-2, cette plante capable d'agir au niveau de deux protéines du SARS-Cov2: la protéase principale et le récepteur ACE2 (**Panizza, 2020**).
- Giroflier « *Syzygium aromaticum* »: nommé aussi *Eugenia caryophyllata*, les clous de girofle ont été utilisés comme traitement traditionnel des troubles respiratoires, combattant divers types de virus, y compris la maladie COVID-19, il est prouvé in vitro (**Vicidomini et al., 2020**).
- D'autres plantes: *Zingiber officinale*, *Lippia javanica*, *Ocimum gratissimum*, *Citrus limon* et *Artemisia afra*, utilisées pour traiter les symptômes et divers autres signes moins courants de COVID-19, dans les pays d'Afrique subsaharienne (**Vroh, 2020**).

3.3.3. Caractéristiques des vaccins contre la COVID-19

La vaccination est un moyen de prévention très efficace qui consiste à stimuler les défenses de systèmes immunitaire (**CHAIB, 2020**). En raison de la crise sanitaire mondiale, les scientifiques et les compagnes pharmaceutiques ont mis au point la priorité les vaccins contre COVID-19 et ils ne sont autorisés qu'après avoir été testés sur des milliers de personnes. Selon ministre de la santé, de la population et de la réforme hospitalière Algérienne (MSPRH) (**MSPRH, 2020**), au 02 octobre 2020 plus de 174 vaccins étaient en cours de développement (51 candidats en essais cliniques): Plus de 240 000 participants de 470 sites (34 pays). Figure 9

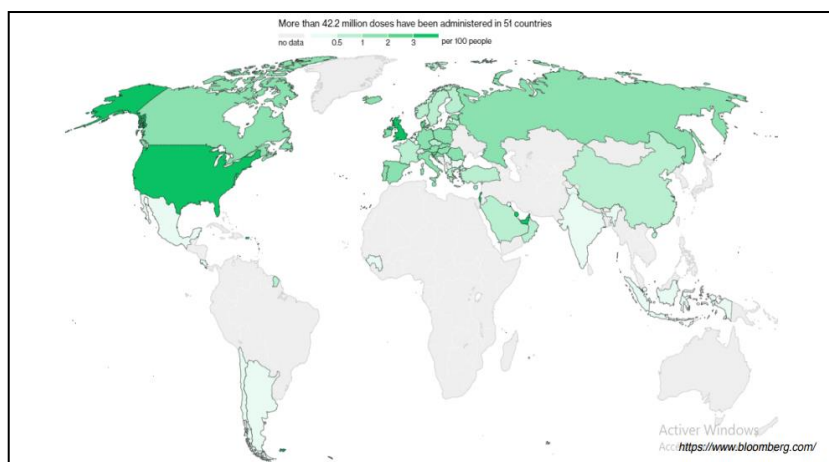


Figure 9. Campagne vaccinale dans le monde au 17 Janvier 2021 (MSPRH, 2021a).

Selon l'institut national de santé publique du Québec (INSPQ) (2020), les vaccins sont classés en plusieurs catégories selon leur mode de fabrication, mais ils sont pour un but commun, générer les anticorps qui ciblent l'attachement de virus aux cellules hôtes, stimulent l'immunité par l'activation des cellules de mémoire immunitaire et détruire les cellules infectées par le virus.

Ces vaccins sont à base de virus inactivé ou à virus vivant atténué, acide nucléique (ARN), vecteur ou sous-unité protéique ou de particules de type virus (VLP) (MSPRH, 2021a).

3.3.4. Les vaccins prometteurs dans le monde

Selon INSPQ, les vaccins prometteurs dans le monde sont:

- Pfizer&BioNtech(BNT162b2): préparée à partir d'un ARN messager codant la protéine spiculaire du SRAS-CoV-2 et encapsulé dans une nanoparticule lipidique, développée dans Etats-Unis, Argentine, Brésil et Turquie, sa code NCT04368728 et caractérisée par: l'induction d'anticorps neutralisants, et une réponse cellulaire avec CD4 et CD8, a des effets secondaires locaux et systémiques chez environ 50 % des vaccinés et doit conserver à -70 °C.

- Moderna(mRNA-1273): préparée à partir d'un ARN messager codant la protéine spiculaire du SRAS-CoV-2 dans sa forme préfusionnelle et encapsulé dans une nanoparticule lipidique, développée dans les États-Unis, sa code NCT04470427 et caractérisée par l'induction d'anticorps neutralisants protecteurs au niveau du poumon et du pharynx et d'une réponse cellulaire de type Th1 avec des CD4, mais sans CD8, ces effets secondaires sont généraux et locaux chez la moitié des participants et doit conserver à -20 °C.

- AstraZeneca(ChAdOx1-S /AZD1222): préparée à partir d'un vecteur viral sans multiplication basé sur un adénovirus de chimpanzé de type Ad5, développée dans le Royaume-Unis, États-Unis, Brésil et Russie avec les codes SRCTN89951424, NCT04516746, NCT04540393, NCT04400838, NCT04536051 et caractérisée par l'induction d'une réponse humorale et cellulaire préférentielle de type Th1 chez l'animal, protection contre la pneumonie, mais non contre la multiplication du virus dans le pharynx chez le macaque, induction d'anticorps neutralisants chez l'humain, réponse améliorée après une deuxième dose, peu de détails sur la nature de la réponse cellulaire chez l'humain, réponses humorales et cellulaires affectées par la présence d'anticorps dirigés contre le vecteur, parmi ces effets secondaires fréquents: douleurs locales et fièvre chez environ 50 % des vaccinés.

- Novavax (NVX-CoV2373 ARS-CoV-2): préparée à partir d'une nanoparticule composée de la glycoprotéine spiculaire (S) produite par recombinaison avec une saponine végétale (Matrix-M1) comme adjuvant, elle est développée dans le Royaume-Unis sous le code 2020-004123-16 et caractérisée par l'induction d'anticorps sériques neutralisants protecteurs, réponse cellulaire impliquant les CD4 et CD8 et cause des effets secondaires mineurs et elle est stable sur le terrain probable.

- SinovacBiotech(PiCoVacc): vaccin inactivé adsorbé, développée dans le Brésil et Indonésie, le code NCT04456595669/UN6.KEP/EC/2020, caractérisé par l'induction d'anticorps neutralisants et protecteurs chez le macaque.
- Gamaleya (Sputnik V/Gam-COVIDVac): préparée par un vecteur viral sans multiplication basé sur un adénovirus humain de type Ad5 (une des 2 doses) ou Ad 26 (l'autre dose), développée dans Russie et Biélorussie, le code NCT04530396 NCT04564716, caractérisé par: l'utilisation de 2 adénovirus distincts pour la première et seconde dose pour minimiser les interférences liées aux anticorps dirigés contre le vecteur, dans deux essais de phase 1, induction d'anticorps neutralisants et d'une réponse cellulaire avec CD4 et CD8, réponse immunologique plus élevée avec le vaccin congelé que lyophilisé et effets secondaires fréquents, incluant douleurs au site d'injection et fièvre chez la moitié des vaccinées.
- CanSinoBiologics (Ad5-nCoV): préparée par un vecteur viral sans multiplication basé sur un adénovirus humain de type Ad5, elle est développée dans Pakistan et Russie, ces codes NCT04526990, NCT04540419 et caractérisée par l'induction d'anticorps protecteurs chez le macaque, induction d'une réponse humorale et cellulaire chez l'humain avec production d'anticorps neutralisants, réponse immunologique amoindrie chez les personnes âgées avec des effets secondaires locaux et systémiques fréquents.
- Sinopharm: vaccin inactivé cultivé sur cellule véro avec adjuvant aluminium, développée dans l'Argentine et Émirats arabes unis, sous le code ChiCTR2000034780 NCT04560881, sa technologie largement éprouvée pour des vaccins et les informations disponibles sont limitées quant aux résultats des études concernant ce vaccin.

3.3.5. Vaccination contre COVID-19 en Algérie

Selon MSPRH, en Algérie le vaccin qui est actuellement disponible est un vaccin à vecteur viral « *Sputnik V* » qui permettra à l'organisme de fabriquer des anticorps protecteurs. Elle est gratuite et fortement recommandée à toutes les personnes exposées à la maladie particulièrement les personnes âgées et vulnérables qui souffrent de maladies chroniques et aux professionnels de la santé. L'injection du vaccin est par voie intramusculaire dans le deltoïde (Figure 10).

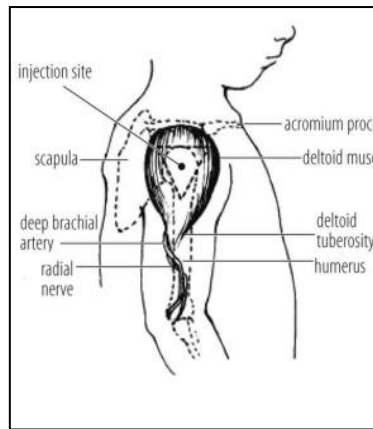


Figure 10. Technique d'administration du vaccin contre COVID-19(MSPRH, 2021b).

3.3.6. Les mesures sanitaires

Pour réduire la propagation de SARS-Cov2 et pour la protection de la santé de population, il est important que les citoyens prennent conscience et fassent d'empêcher ou ralentir la transmission de cette maladie, selon l'OMS (2021), par:

- Le confinement « quarantaine »: est une stratégie de réduction des risques sanitaires qui oblige, sous peine de sanctions économiques ou pénales, une population à rester dans son logement ou dans un lieu spécifique. Il est rapporté que la « quarantaine » est l'isolement des personnes en contact avec des cas confirmés ou des cas susceptibles de contracter la maladie pendant une durée déterminée en fonction de la période d'incubation de la maladie (la période entre la survenue de l'infection et l'apparition de la maladie. symptômes) et il a été estimé à 14 jours dans le cas du COVID-19, alors que « l'isolement » est défini comme le confinement, les patients qui présentent déjà des symptômes sont loin d'être des personnes en bonne santé. La "distanciation sociale" est décrite comme le maintien d'une distance - d'au moins un mètre - entre les individus sains.

- Le port de masque de protection: les masques respiratoires sont essentiels pour protéger les soignants confrontés à des cas ou des patients suspects et potentiels de COVID-19. Les masques respiratoires qui doivent être utilisés tels que FFP2, FFP3, N95 ou N99.

- La bonne hygiène: il faut laver les mains régulièrement et soigneusement avec une solution hydroalcoolique ou à l'eau et au savon, évitez de vous toucher les yeux, le nez et la bouche avec des mains sales. En cas de toux ou d'éternuement, couvrez-vous la bouche et le nez avec le pli du coude ou avec un mouchoir. Nettoyer et désinfecter les surfaces fréquemment, en particulier celles qui sont régulièrement touchées, comme les poignées de porte, les robinets et les écrans de téléphone.

- En cas de fièvre, de toux et de difficulté à respirer, demander immédiatement l'avis d'un médecin. Commencez par téléphone (un numéro vert 3030 a été mis à la disposition des citoyens algériens dans le cadre du plan de prévention contre le COVID-19).

3.4. Les nouvelles variantes de coronavirus

Les variantes sont considérées comme la même souche de SARS-Cov2, sauf qu'elle diffère les unes des autres par une mutation ou plus, la mutation se produit lorsque le virus s'introduit dans la cellule et lors de la formation de son patrimoine génétique ARN, il fait des erreurs dans la réplication, et donc l'apparition de virus variant. Beaucoup de ces variantes meurent, mais d'autres se propagent et acquièrent d'autres mutations et d'autres nouvelles caractéristiques (**Le page, 2021; Doctissimo, 2021**). Les variantes sont classées selon l'OMS en deux catégories: Les variantes of concern ou de préoccupant (VOC) connues et variantes of interest ou d'investigation (VOI) émergentes. La première variante a été apparue au début février 2020, avec une substitution D614G dans le gène codant pour la protéine de pointe qui est ensuite remplacé la souche initiale SARS-Cov2, et en juin 2020 est devenu la forme dominante du virus (**OMS, 2020c**). Parmi les nouvelles variantes circulantes dans le monde:

- Le variant britannique baptisé « Alpha »: le variant B.1.1.7, d'abord identifié au Royaume-Uni, est baptisé « Alpha » par l'OMS. Il est aussi connu par les scientifiques sous le nom de « VoC 2020 /12/01 », l'abréviation de « Variant of Concern de décembre 2020 », car c'est à cette date que le pays réalise qu'un premier génome viral comportant près de vingt mutations est apparu et que sa progression fulgurante nécessite une surveillance particulière, d'où concern, pour « préoccupant », maintenant a été détecté dans plus de 70 pays (**Shen et al., 2021**).

- Le variant sud-africain « Beta »: le B.1.351, identifié pour la première fois en Afrique du Sud à la fin de l'année 2020, est dénommé « Beta ». Aujourd'hui, il circule dans 87 pays, selon l'OMS, deux modifications sont observées chez cette variante qui lui a donné une augmentation de la transmissibilité et un échappement immunitaire significatif (**Delfraissy et al., 2021a**).

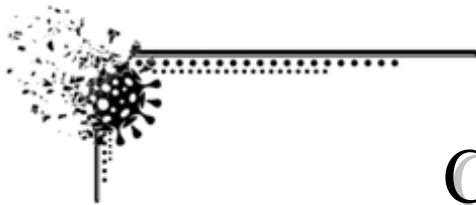
- Le variant brésilien « Gamma »: le variant BR-P1, que l'OMS a baptisé « Gamma », a été détecté le 2 janvier chez un touriste japonais de retour du Brésil. Il s'est répandu à grande vitesse au Brésil et est présent dans plus de cinquante pays, selon l'OMS, comme la variante de l'Afrique du sud et de Royaume-Uni présente des modifications sur la protéine Spike qui cible la réponse immunitaire de 12 mutations (**Delfraissy et al., 2021b**).

- Le variant indien baptisé « Delta » ou « Kappa »: l'OMS a donné deux noms différents aux sous-lignées distinctes du variant B.1.617, qui est en partie lié au regain de l'épidémie en

Inde où il a été repéré pour la première fois en octobre 2020, avant de s'étendre à au moins quarante-quatre pays: B.1.617.2 devient « Delta », et B.1.617.1 « Kappa ». Il a été classé en mai par l'OMS comme « variant préoccupant », rejoignant dans cette catégorie la plus élevée les variants britannique, sud-africain et brésilien, comporte 15 mutations sauf 2 communes avec d'autres variants. Maintenant elle est présente en France, en Europe et même en Algérie. Actuellement aucune donnée disponible pour sa résistance aux vaccins (**Delfraissy et al., 2021c**).

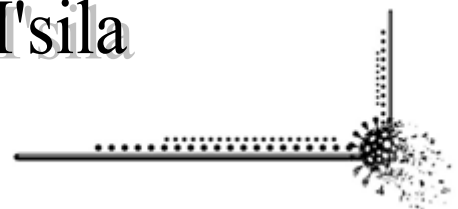
Partie 2

Etude expérimentale



CHAPITRE 2

Méthodes de détection de COVID-19 à M'sila



1. Introduction

Les tests de détection de COVID19 à M'sila sont réalisés chez l'institut Pasteur annexe M'sila (IP M'sila), ce dernier est divisé en rez de chaussée composé des salles de prélèvement respectivement de COVID19 et de sang, des laboratoires de bactériologie, immunologie et sérologie. Le premier étage est réservé pour le service COVID19 seulement. Les manipulateurs de service COVID19 utilisent la technique RT-PCR pour la détection de SARS-Cov2 dans les échantillons des patients.

Dans le service COVID19, il y a 4 salles principales, La première pour la réception des fiches et des prélèvements des patients, la deuxième unité de l'extraction de l'ARN virale, la troisième unité pré-amplification pour la préparation des réactifs et la dernière unité pour l'amplification est l'obtention des résultats.

2. Matériels et méthode

Avant d'entrer dans le service COVID-19 il faut appliquée les mesures de prévention et d'hygiène, habillage et déshabillage pour éviter la contamination (voir l'annexe).

2.1. Prélèvement et conservation

Pour le prélèvement, la protection personnelle est nécessaire pour éviter toute contamination. Il faut que le patient porte le masque chirurgical et pour le manipulateur doit porter une blouse, un masque FFP2, de gants et de lunettes de protection (**Gala et al., 2020**). Le succès du diagnostic du SRAS-CoV-2 lors de l'épidémie de COVID-19 dépend largement de la qualité de l'échantillon et des conditions dans lesquelles l'échantillon est transporté et stocké avant d'être traité en laboratoire. Le milieu de transport viral permet le transfert en toute sécurité de virus. ils sont préparés commercialement et sont disponibles dans un tube plastique à bouchon à vis contenant des protéines tamponnées (sérum, albumine ou gélatine) et des antibiotiques. Les antibiotiques sont généralement incorporés dans le milieu de transport viral pour supprimer la croissance des bactéries et des champignons contaminants. Notre milieu est basé sur la solution saline équilibrée de Hanks (HBSS) avec du calcium et du magnésium et contient du sérum bovin inactivé par la chaleur, de la gentamycine et de l'amphotéricine B. Le tube de milieu de transport de virus est étiqueté par le nom, la date, l'âge et toutes les informations de patient. Le patient doit être assis dans une position confortable pendant le prélèvement, pencher légèrement la tête de patient en arrière et insérer l'écouvillon dans la narine horizontalement (3 cm) jusqu'au nasopharynx (figure 11), frotter doucement l'écouvillon et laisser en place quelques secondes puis le retirer doucement et, plonger la tête de l'écouvillon dans la solution de conservation, cassez la tige de l'écouvillon et jeter la tige supérieure. La conservation de l'échantillon est dans

le frigo (2-8°C environ pour 24 heures et -80°C pour +de 24 heures) pour garder la structure de virus.

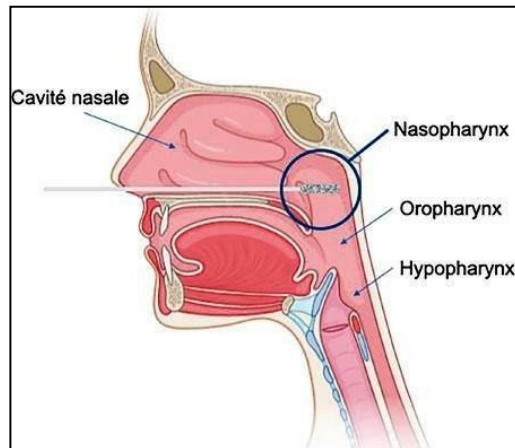


Figure 11. Technique de prélèvement nasopharyngé (Hantz, 2020)

2.2.Extraction de l'ARN viral

L'extraction de l'ARN est un processus délicat, les cellules et l'environnement qui les entoure contiennent d'enzymes qui dégradent les acides nucléiques. Les kits utilisés pour effectuer ces extractions contiennent des tampons stériles, des solutions qui lyse les cellules, et un moyen de séparer l'ARN de l'ADN, des protéines et d'autres macromolécules présentes dans les cellules.

Il y a 3 types de kits d'extraction d'ARN viral:

- Billes magnétiques: compatibles avec les automates les plus courants
- Colonnes de centrifugation: colonnes de rotation individuelles ou format de plaque de 96 puits
- Précipitation: pour une extraction rapide

L'extraction de l'ARN de SARS-Cov2 est réalisée automatiquement à l'IP M'sila par un système de billes magnétiques (figure12). La manipulation est assurée au sein de la hotte biologique pour éviter la contamination, mettre la protéinase K dans une plaque à puits profonds et ajouter dans chaque puits l'échantillon par une micropipette (désinfecter et jeter l'embout après chaque prélèvement d'un échantillon pour éviter la contamination) et mettre la plaque dans l'extracteur d'acide nucléique.

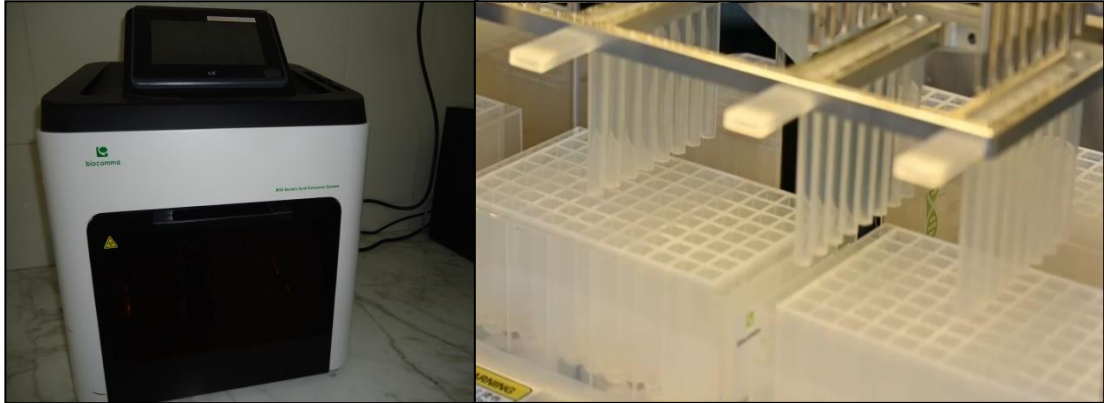


Figure 12. Système d'extraction d'acide nucléique M32 (IP Annexe M'sila).

le système d'extraction basé sur l'adsorption par billes magnétiques et la méthode d'extraction automatisée par séparation, et de réaliser une préparation rapide et efficace de 1 à 32 échantillons à la fois, avec les réactifs d'extraction d'acide nucléique correspondants. Les étapes à suivre sont: transfert de billes magnétiques, mélanger et aspirer les billes magnétiques, lavage 1, puis lavage 2, et enfin élution et purification de l'acide nucleique ARN (figure13). A la fin mettre l'extrait dans des eppendorfs étiquetés et transférer à l'unité pré-amplification (Biocomma, 2021b).

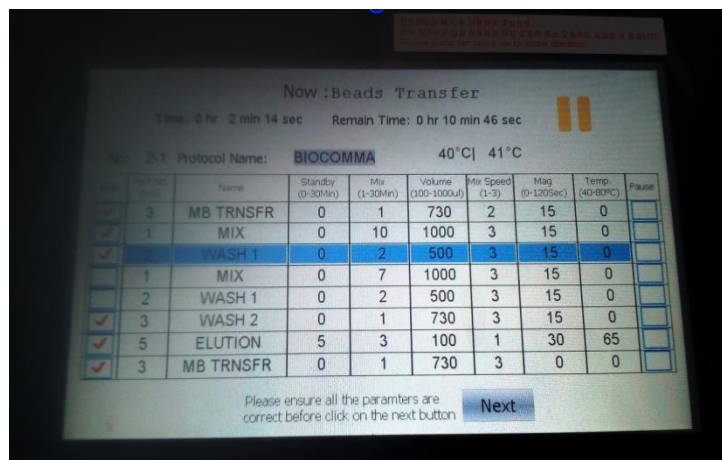


Figure 13. Principe de système d'extraction (IP M'sila)

L'extraction manuelle se diffère selon le type du colonnes d'extraction d'ARN utilisé, mais de même principe. Par exemple les colonnes d'extraction d'ARN « CommaPrepe », des colonnes préparé par Biocomma, caractésés par une bonne intégrité et haute pureté, les étapes à suivre sont les mêmes que l'extraction automatique(figure14) (Biocomma, 2021b).

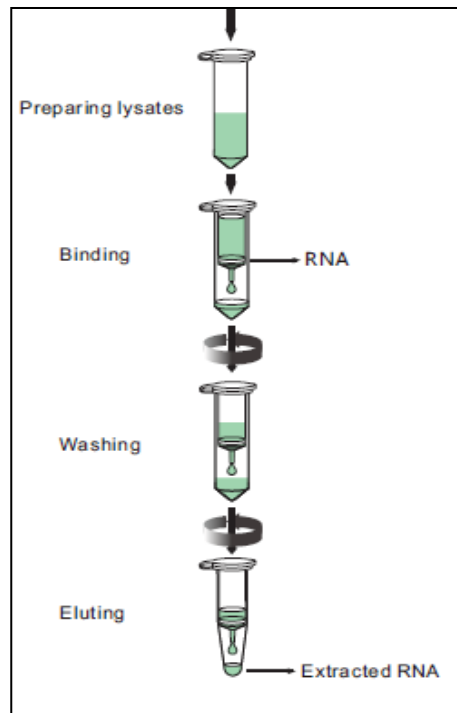


Figure 14. Les étapes d'extraction manuelle par les colonnes
« *CommaPrepe* » (Biocomma, 2021b)

2.3. Pré-amplification

Dans cette étape le réactif utilisé est le kit « *SmartAmp* » pour détecter la présence de matériel viral dans des échantillons biologiques en mettant en œuvre des réactions de transcription inverse et d'amplification isotherme en temps réel. , le kit suffisant pour 96 tests et comprend 4 tubes contenant les réactifs.

Description du kit RtgPCR (sondes) validé comme test pour la détection du nouveau coronavirus (2019-nCoV) :

- Basé sur le gène ORF2 du nouveau coronavirus (2019-nCoV) et la séquence spécifique conservée du gène N qui code la protéine de la nucléocapside
- Kit compatible avec le thermocycleur Rotor gene Q
- Ce KIT contient :
 - solution P: amorces, sondes, DNTPs, MgCl₂, RNasin et tampon PCR.
 - solution E: Mix d'enzymes, rétrotranscriptase (62,5 %) et Taq Polymérase (37,5 %).
 - solution 3: témoin positif nCOV-PCR, ARN transcriptionnel contenant les gènes cibles (ORF2, gène N) et des fragments du gène RNaseP comme standard interne.
 - solution 4: témoin négatif : serum physiologique.

Les solutions de kit sont stockés tous entre -20 °C et -80 °C. Pour la manipulation laisser les réactifs E et P décongeler à température ambiante pendant 10 à 15 minutes, puis agiter les réactifs par vortex suivi d'une précipitation par centrifugation à court terme. Décongeler le Rack noir, plaque à puits spécial pour le PCR, 30 min avant la préparation de la réaction.

Distribuer 4µl du tube de réactif P dans chaque tube de réaction, puis ajouter 10µl de l'échantillon dans chaque tube de réaction, le même pour témoin positif et négatif et incuber pendant 4 minutes et enfin ajouter au tube 6 µl de réactif E et mélanger par pipetage 5 fois, transférer l'ensemble à l'unité de l'amplification.

2.4. Amplification

L'amplification se fait grâce à un thermocycleur en temps réel « *Rotor gene Q* », analyse de pointe soutenue par un logiciel Rotor-Gene Q Series 2.0 (figure 15). La RT-PCR comprend deux étapes majeures. L'ARN doit tout d'abord être transformé en ADNc par une enzyme transcriptase réverse (RT). Cette enzyme prend l'ARN comme modèle pour synthétiser une séquence d'ADN dit complémentaire (ADNc). L'ADNc du virus, si celui-ci est présent dans le prélèvement, est ensuite fortement amplifié par une réaction de polymérase en chaîne (PCR) quantitative. Cette réaction a lieu en trois phases. Une dénaturation de l'ADNc par chauffage à 95 °C pour séparer les deux brins qui le composent, une hybridation des amorces aux extrémités de la séquence recherchée, puis une élongation grâce à l'action d'une enzyme ADN polymérase à 58 °C. Les amorces sont des séquences d'ADN simple brin spécifiques du virus. Ce sont elles qui garantissent la spécificité de la réaction d'amplification. Seuls les brins d'ADNc fixant ces amorces sont amplifiés. La durée d'un cycle de PCR est de l'ordre d'une minute. Il est répété 45 fois pour obtenir une multiplication exponentielle de la séquence d'ADN cible. C'est cette phase d'amplification qui confère au test RT-PCR une très haute sensibilité.



Figure 15. Thermocycleur en temps réel « *Rotor gene Q* » (IP M'sila)

3. L'interprétation des résultats des tests

La RT-PCR permet la détection du génome viral du SARS-CoV-2 ciblant les gènes viraux: le gène de l'enveloppe (E), le gène de la nucléocapside (N), le gène de la RdRp, le gène de la protéine de surface (S: Spike), l'ARN viral est détectable 2 jours avant l'apparition de symptômes et persiste 7 à 10 jours, cette durée est plus courte chez les sujets asymptomatiques, peut persister plus longue, surtout chez les patients âgés ou immunodéprimés. La RT-PCR pourrait d'estimer la charge virale à partir d'une valeur numérique semi-quantitative appelée Ct (cycle Threshold ou cycle seuil), La valeur Ct signifie le nombre de cycles nécessaire pour

enregistrer un signal significativement élevé que le bruit de fond et qui peut être variable selon les réactifs et la technique RT-PCR utilisés (SALOMON et WORMS, 2020). La Figure 16 montre le résultat d'un test RT PCR pris d'IP Msila, chaque courbe présente la charge virale d'un échantillon.

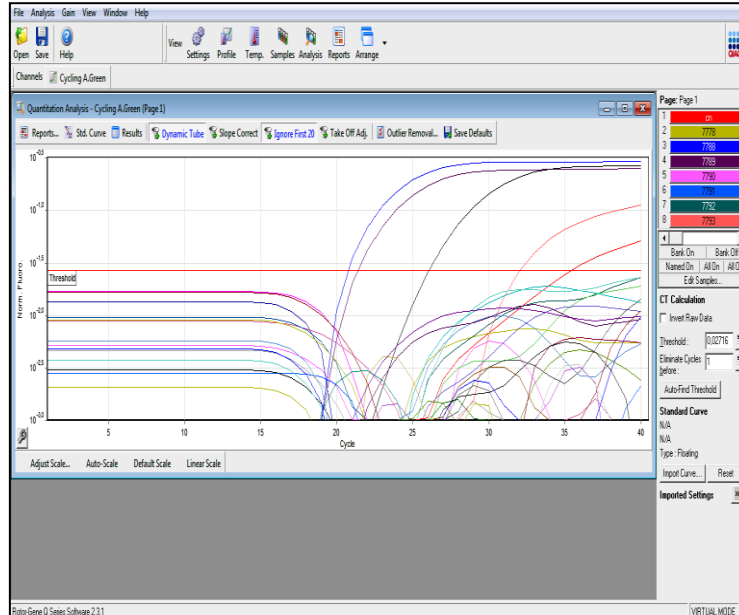


Figure16. Résultat RT-PCR (IP M'sila).

Selon SALOMON et WORMS (2020), généralement lorsque $Ct < 23$, la présence d'ARN viral détecté est compatible avec une forte excrétion virale, lorsque $23 < Ct \leq 33$, la présence d'ARN viral détecté est compatible avec une excrétion virale significative et lorsque $Ct > 33$, la présence d'ARN viral détecté est compatible avec une excrétion virale modérée voire très faible. Pour bien comprendre la figure 17, montre comment fait l'interprétation de résultats en retour à la valeur Ct.

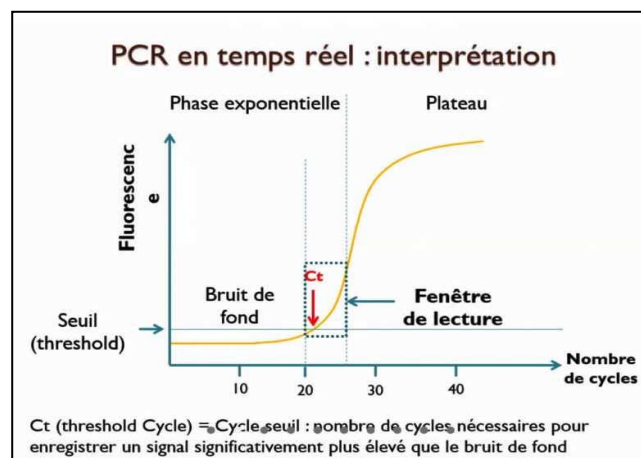


Figure 17. Interprétation d'un résultat RT-PCR (IP Alger).

Lorsque la courbe franchit le seuil Threshold, Le point d'intersection est appelé Ct comparez-le avec les données. A IP M'sila la technique RT-PCR ciblant l'ORF2, le gène de la protéine « Spike » de SARS-Cov2 et le gene N (deux cibles virales), et le résultat interprété comme suite:

- Résultat « *positif fort* », si deux cibles détectées avec: $Ct \leq 25$.
- Résultat « *positif* », si deux cibles détectées avec: $25 < Ct \leq 33$.
- Résultats à contrôler, si uniquement une cible détectée sur deux avec $Ct < 33$.
- Résultat « *positif faible* », si uniquement une cible détectée sur deux avec $33 < Ct < 37$.
- Résultat «à contrôler» ou « *néгатif* », si une ou deux cible(s) détectée(s) sur deux avec $Ct \geq 35$.



CHAPITRE 3
Evolution de
COVID-19 à M'sila



1. Présentation de la zone d'étude

Selon le site officiel de la wilaya de M'sila, M'sila comme wilaya occupe une position intermédiaire dans le nord algérien, elle est considérée comme un lien entre l'est et l'ouest du pays, et entre le nord et le sud de la patrie, car elle appartient à la région des hauts plateaux. Elle s'étend sur une superficie de 18 175 km² et compte une population d'environ 1 210 952 habitants, avec une densité de population de plus de 66 habitants par km². Limitée au Nord par les Wilayas de Sétif, Bordj Bou-Arréridj et Bouira, à l'Est par la Wilaya de Batna, au Sud-Est par la Wilaya de Biskra, à l'Ouest par la Wilaya de Médéa et au Sud par la Wilaya de Djelfa (Figure 18).

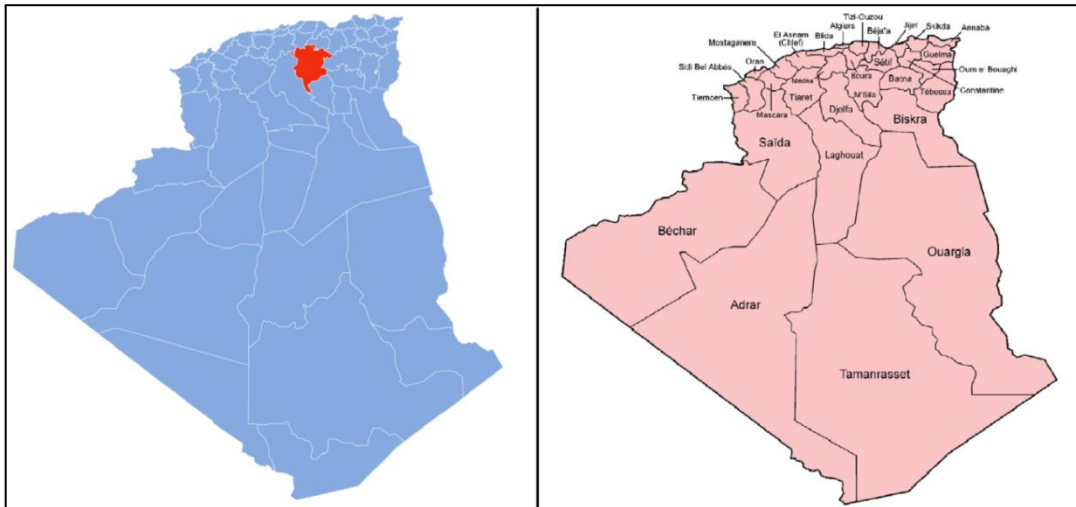


Figure 18. Localisation de la Wilaya de M'Sila (site officiel de la wilaya de M'sila)

La wilaya de M'sila compose de 15 Daïras (Figure 19) qui sont:

1. M'Sila 2. Hammam Dalaa 3. Ouled Derradj 4. Sidi Aissa 5. Aïn El Melh 6. Ben Srour 7. Bou Saada 8. Ouled sidi Brahim 9. Sidi Aneur 10. Magra 11. Chellal 12. Khoubana 13. Medjedel 14. Aïn El Hadjel 15. Djebel Messaad. Les Daïras sont composent des communes.

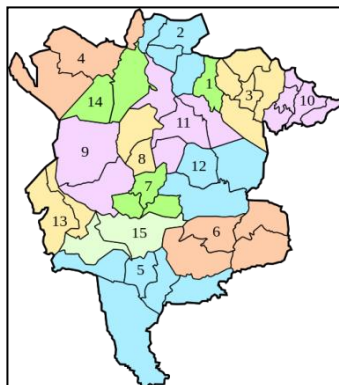


Figure 19. Localisation des 15 Daïras de la wilaya de M'sila (site officiel de la wilaya de M'sila)

2. Méthodologie

La méthode utilisée pour cette étude c'est une enquête sur terrain, qui a concerné la collecte des données épidémiologiques sur les analyses de COVID-19 par RT-PCR au niveau d'IP M'sila depuis la pandémie mars 2020 à mai 2021. Dans cette étude l'évaluation et la réalisation d'une étude statistique des résultats sont selon:

- Les nouveaux cas entre mars 2020 – mai 2021.
- Répartition des cas positifs et négatifs de test RT-PCR par Daïras de la wilaya de M'sila: M'sila, Boussaâda, Aïn El Melh, Sidi Aissa, Magra, Ben Srour.
- Répartition des cas positifs par sexe (masculin et féminin).

3. Résultat et discussion

La wilaya de M'sila est touchée par le virus SARS-Cov2 et le nombre de cas dépasse 1000 cas depuis le début de la pandémie. La carte infographique (figure18) représentant le taux d'incidence selon des indicateurs allant du gradient le moins élevé au plus élevé avec changement par dégradation de la couleur du moins foncé au plus foncé : elle montre que La wilaya de M'sila enregistré un taux plus élevé dépasse 1000 cas entre mars 2020 et mai 2021.

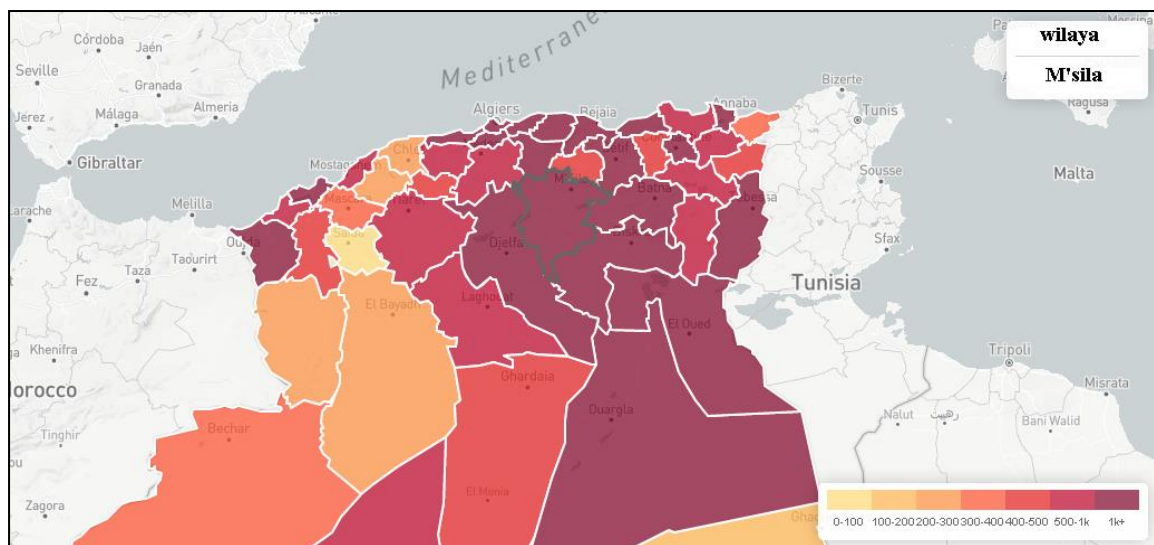


Figure 20. Répartition de COVID-19 dans les wilayas de nord de l'Algérie (site COVID-19 en Algérie, 2021)

En Algérie, depuis le 25 février 2021 il y a 180 nouveaux cas de la variante britannique du SARS-COV-2 (APS, 2021a). IP d'Alger confirme qu'il y a 111 nouveaux cas confirmés dont 96 cas du variant britannique « Alpha » dans les deux semaines dernière de mai et 15 cas du variant indienne « Delta » avec 4 cas confirmés du variant « Alpha » à M'sila (APS, 2021b).

3.1. Répartition de la pandémie de COVID-19 à la wilaya de M'sila entre mars2020-mai2021

Le premiers cas de COVID-19 confirmé à M'sila était le 29 Mars 2020, exactement à la commune de Hammam Dalaa puis à Magra. Au début de la pandémie, le nombre des cas confirmés est faible (de moyen 4-5 cas sur 7 jours) puis le nombre augmente selon la contamination et la période d'incubation virale. La plus longue période qui a connu plus des cas confirmé c'était entre le mois d'août et novembre 2020, dont la grande valeur enregistré des cas contaminés par le SARS-Cov 2 est 50 cas/jour. La cause c'est le manque de conscience, le non-respect des règles sanitaires et du confinement. Le taux d'infection a diminué à partir de décembre 2020, aucun cas n'a été enregistré (Figure 21).

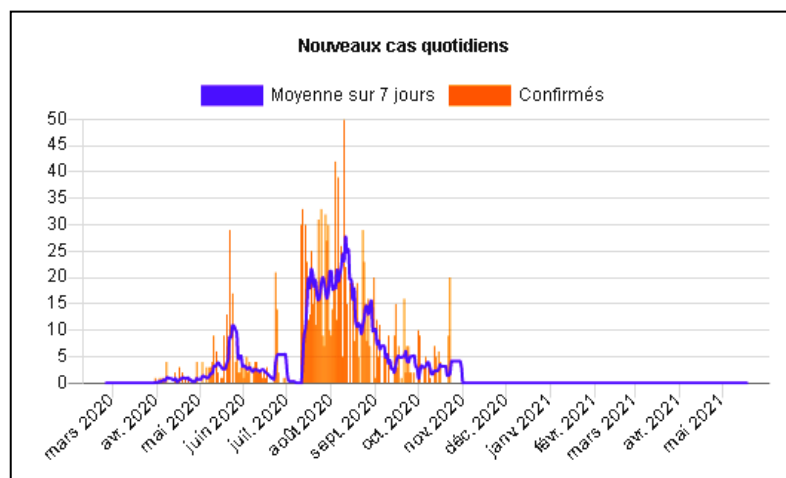


Figure 21. Evolution de cas confirmé de COVID-19 entre mars 2020 et mai 2021 à M'sila (siteCOVID-19 en Algérie)

Selon l'établissement public hospitalier (EPH) El-Zahraoui M'Sila, depuis la pandémie 5450 des cas sont contaminés, dont 305 des cas sont morts, tandis que au cours de la période mars 2020 jusqu'à septembre 2020, 1933 personnes sont des cas confirmées par le SRAS-Cov2 selon la direction de la santé et de population. Ce qui montre que il y a 3571 nouveaux cas confirmées dans la période de septembre 2020 jusqu'à mai 2021. Ce chiffre montre qu'il y a une augmentation des cas contaminés par la maladie. La population de la wilaya de M'sila estimée à 1 210 952 habitants. Tableau3

Tableau 3. Nombre de cas, décès (entre mars 2020- mai 2021) et de population Totale de la wilaya de Msila jusqu'à mai 2021.

	Cas positifs	Cas décès	Population totale
Le nombre	5450	305	1 210 952

3.1.1. Le taux de létalité

Le taux de létalité (TL) est la proportion cumulée des cas meurent par la maladie (COVID-19) depuis le début de l'épidémie par le nombre de cas positif d'une zone donnée (M'sila) (Astagneau et Ancelle, 2011).

$$TL = \frac{\text{nombredecasmeurent pendant une période}}{\text{nombredecaspendant la même période}} \times 100$$

$$TL = \frac{305}{5450} \times 1000 = 5,596 \%$$

3.1.2. Le taux de mortalité brut

Le taux de mortalité brut (TMB) est la proportion cumulée des cas décès par la maladie (COVID-19) depuis le début de l'épidémie par le nombre totale de la population d'une zone donnée (M'sila) (Astagneau et Ancelle, 2011).

$$TMB = \frac{\text{nombredecasmeurent pendant une période}}{\text{population totale exposé}} \times 100$$

$$TMB = \frac{305}{1\ 210\ 952} \times 100 = 0,025 \%$$

3.2. Répartition de cas malades testés selon les Daïras de la Wilaya de M'sila (mars-2020-mai2021).

La population étudiée chez IP M'sila, est constituée de 6557 patients âgés entre 23 et 70 ans, dont 4169 des sujets d'étude avaient une RT-PCR positive (2431 hommes et 1738 femmes) au SARS-CoV-2 et 2388 patients ayant la RT-PCR négative (1385 hommes et 1003 femmes) (tableau4).

Tableau 4. Statistiques selon le sexe et les Daïras de la Wilaya de M'sila (mars2020-mai2021).

REGION	HOMME		FEMME		TOTAL
	POSITIF	NEGATIF	POSITIF	NEGATIF	
MSILA	834	602	615	510	2561
BOUSSAADA	745	312	620	253	1930
EIN ELMELH	123	38	59	22	242
SIDI AISSA	274	109	152	68	603
MAGRA	382	287	249	121	1039
BEN SEROUR	73	37	43	29	182
TOTAL	2431	1385	1738	1003	6557

On constate que le nombre des cas positifs pour le test covid est supérieur au cas négatif dans toutes les Daïras de M'sila, représenté dans la figure 22. La Daira de M'sila est la plus touchée parmi les Daïras de la wilaya, la raison est due au manque de sensibilisation et au manque de respect des mesures d'hygiène surtout au début de la pandémie où les gens ont ni l'existence de ce virus et ils n'ont pas respecté les mesures de precaution ce qui a conduit à la propagation du virus.

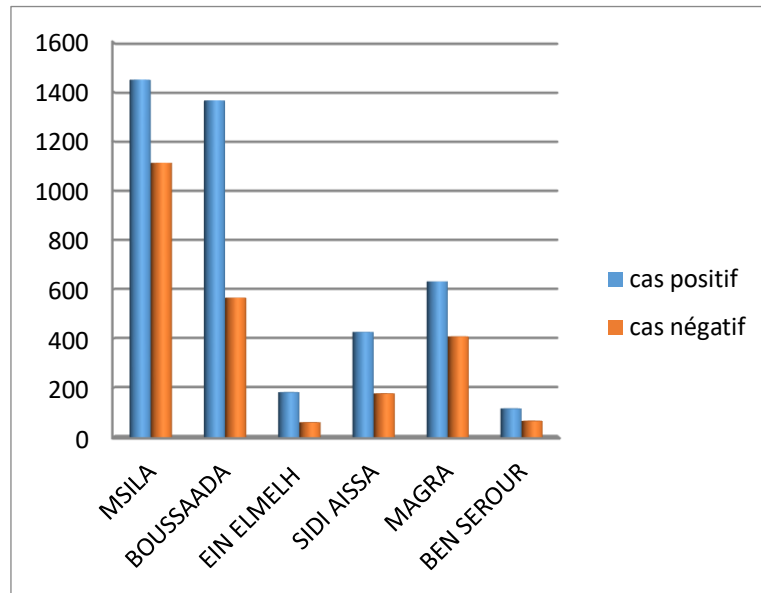


Figure 22. Nombre des cas positifs et négatif selon les Daïras

3.3. Répartition des cas positifs confirmés selon sexe

Il existe une prédominance des hommes par rapport les femmes toute longue de la période d'étude, le sexe masculin avec 58% (2431) cas positif (RT-PCR positif). Alors que les femmes 42% (1738) (Figure23).

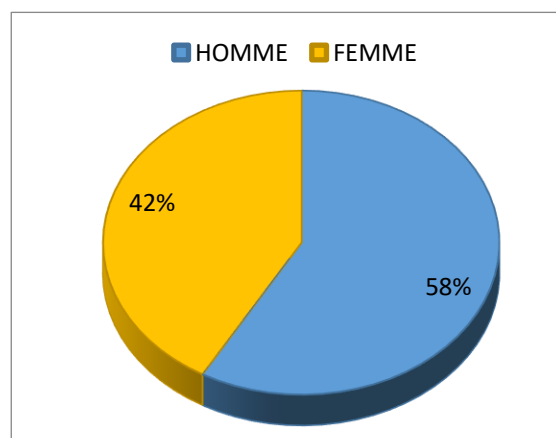


Figure 23. Répartition des cas positifs selon le sexe

Les statistiques de distributions des cas positifs selon les Dairas montrent aussi qu'il ya une prédominance du sexe masculin que le féminins. Cependant, les raisons de cette différence de sexe n'est pas clair, mais il suppose que il y a une relation entre les hormones et l'immunité des femmes avec reduction de leur vulnérabilité aux infections virales (**Rahman et al., 2020**).

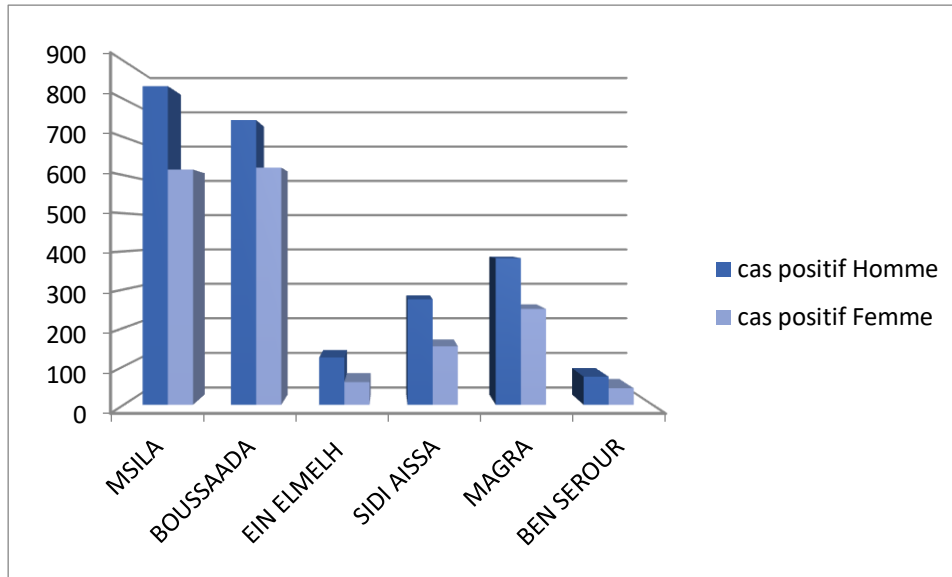


Figure 24. Répartition des cas positifs selon le sexe dans les Dairas de la wilaya de M'sila



Conclusion générale

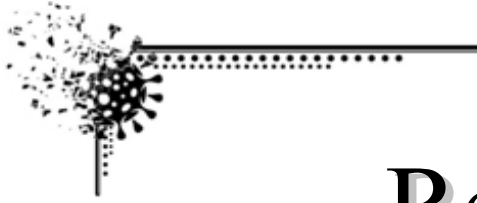


Conclusion générale

La COVID-19 est une maladie infectieuse causée par le nouveau virus SRAS-Cov2, cette maladie se propage dans le monde entier et se transmet directement ou indirectement entre les personnes. La wilaya de M'sila est parmi les wilayas d'Algérie qui sont touchées par la pandémie, ce qui permet de réaliser ce travail pour l'objectif de déterminer la méthode de détection et l'évolution du COVID-19 à M'sila.

La méthode de détection de COVID-19 à M'sila est basée sur un test moléculaire RT-PCR réalisé chez IP M'sila, après un prélèvement nasopharyngé. Les résultats de test RT-PCR à IP M'sila montrent que les hommes sont plus contaminés que les femmes (58% contre 42%), et selon EPH M'Sila, 5450 des cas sont contaminés, dont 305 des cas décès. Le niveau réel de contamination du COVID-19 est souvent sous-estimé car un grand nombre de personnes infectées ne sont pas détectées, de plus la Daïra la plus contaminée par ce virus c'est M'sila dû au manque de respect des mesures de précaution. Donc il est important de suivre les mesures d'hygiène pour protéger le soi-même et les autres.

Pour empêcher la propagation de virus, l'OMS à déterminer les recommandations nécessaires; il faut laver les mains fréquemment en utilisant du savon et de l'eau ou une solution hydroalcoolique, éloigner de toute personne qui tousse ou éternue et respecter la distanciation physique (1 mètre), porter un masque surtout dans les lieux publics, rester chez vous si vous ne vous sentez pas bien et consulter un professionnel de santé si vous souffrez de l'un des symptômes de la maladie (**OMS, 2021**). La vaccination contre COVID-19 est aussi un moyen de prévention et permet de réduire les complications graves de la maladie et le nombre des décès, et de réduire son incidence, donc de minimiser la propagation du virus dans la population.



Références bibliographiques



Références bibliographiques

- **Algérie presse service (APS), 2021a.** Covid-19: 37 nouveaux cas de variant britannique et 06 cas de variant indien. Consulté le 11/06/2021. Disponible sur: <https://www.aps.dz/sante-science-technologie/121318-coronavirus-37-nouveaux-cas-du-variant-britannique-et-06-cas-du-variant-indien-detectes-en-algerie>
- **Algérie presse service (APS), 2021a.** Covid-19: 37 nouveaux cas de variant britannique et 06 cas de variant indien. Consulté le 11/06/2021. Disponible sur: <https://www.aps.dz/sante-science-technologie/122037-coronavirus-111-nouveaux-cas-des-variants-britannique-et-indien-confirmer-en-algerie>
- **Astagneau, P., & Ancelle, T, 2011.** Surveillance épidémiologique: Principes, méthodes et applications en santé publique. Lavoisier.
- **Beavis, K. G., Matushek, S. M., Abeleda, A. P. F., Bethel, C., Hunt, C., Gillen, S., ... & Tesic, V, 2020.** Evaluation of the EUROIMMUN Anti-SARS-CoV-2 ELISA Assay for detection of IgA and IgG antibodies. Journal of Clinical Virology, 129, 104468.
- **BENCHIKH, A., BENZAAZA, H,2020.** Prévalence des mesures de protection personnelle, des problèmes potentiels et des symptômes associés au COVID-19 pendant le confinement en Algérie. (Mémoire). Département des Sciences Biologiques, Université Mohamed El bachir El Ibrahimi B.B.A.
- **BERKANI, L., BELAID, B., DJIDJIK, R, 2020.** COVID-19: Outils diagnostiques au laboratoire. Revue Algérienne d'allergologie, 05(1),(pp. 53-67).
- **Biocomma, 2021a.** M32 Nucleic Acid Extraction System. Consulté le 27/05/2021. Disponible sur:<http://www.biocomma.com/Manifold/286.html>
- **Biocomma, 2021b.** CommaPrep® RNA Extraction Columns. Consulté le 27/05/2021. Disponible sur:<http://www.biocomma.com/nucleic-acid-purification-columns/rna-extraction-columns-225.html>
- **Biron, 2020.** Laboratoire, prélèvements et soins: Dépistage et autres analyses: Test sérologique d'anticorps IgM / IgG pour la COVID-19. Consulté le 27/04/2021. Disponible sur: <https://www.biron.com/fr/laboratoire/covid-19/test-serologique-pour-la-covid-19/>
- **Bonnin, A, 2018.** CARACTÉRISATION DE LA PROTÉINE DU CORONAVIRUS HUMAIN 229E (thèse doctorat). École Doctorale Biologie –Santé de Lille.
- **Bonny, V., Maillard, A., Mousseaux, C., Plaçais, L., & Richier, Q, 2020.** COVID-19: physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages. La Revue de médecine interne, 41(6), (pp.375-389).
- **CHAIB, R, 2020.** Les risques liés aux agresseurs biologiques.

Références bibliographiques

- **CliniSciences, 2020.** SARS-CoV-2 (COVID-19): Test Rapide IgG/IgM pour le diagnostic, COVID-19.Consulté le 27/04/2021. Disponible sur:
<https://www.clinisciences.com/lire/newsletter-26/sars-cov-2-covid-19-test-rapide-2264.html>
- **Comité international de taxonomie des virus, Taxonomie de coronavirus (ICTV).** Consulté le 27/04/2021. Disponible sur: <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/>
- **Corman, V. M., Landt, O., Kaiser, M., Molenkamp, R., Meijer, A., Chu, D. K., ... &Drosten, C, 2020.** Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. Eurosurveillance, 25(3), 2000045.
- **Crowther, J. R, 2001.** The ELISA guidebook (Vol. 149). Springer Science & Business Media.
- **De Greef, J., Pothén, L., Yildiz, H., Poncin, W., Reyhler, G., Brilot, S., ... & Yombi, J. C, 2020.** COVID-19: infection par le virus SARS-CoV-2. Louvain médical, (pp. 139, 290).
- **Delfraissy, J., Atlani-Duault, L., Benamouzig, D., Bouadma, L., Cauchemez, S., Chauvin,F..... &Yazdanpanah,Y, 2021a.** Avis du Conseil scientifique COVID-19, VARIANT «SUD-AFRICAINE»501Y.V2 ETDEPARTEMENTS DE L'EST DE LA France.
- **Delfraissy, J., Atlani-Duault, L., Benamouzig, D., Bouadma, L., Cauchemez, S., Chauvin,F..... &Yazdanpanah,Y, 2021b.** Avis du Conseil scientifique COVID-19, LE VARIANT « BRESILIEEN » P1:ANTICIPER POUR L'ETE.
- **Delfraissy, J., Atlani-Duault, L., Benamouzig, D., Bouadma, L., Cauchemez, S., Chauvin, F..... &Yazdanpanah, Y, 2021c.** Note d'éclairage du Conseil scientifique COVID-19, SITUATION EPIDEMIOLOGIQUE EN INDE: LE VARIANT B.1.617.
- **Doctissimo, 2021.** Variant Covid-19: symptômes, cas en France, virus indien, COVID-19. Consulté le 03/05/2021. Disponible sur: <https://www.doctissimo.fr/sante/news/mutation-coronavirus-contagieuse>
- **Dorak, M. T, 2006.** Real-time PCR. Taylor & Francis.(pp.1-5).
- **Editorial board, 2020.** Prevention and treatment of Corona Virus Disease 2019, Global Health Journal,vol4,(pp.1-5).
- **Erlich, H. A, 1989.** PCR technology. New York: Stockton press,vol. 246 (pp.1-5).
- **Gala, JL., Nyabi, O., Durant, J., Chibani, N., Bentahir, M, 2020.**Méthodes diagnostiques du COVID-19. Louvain Med mai-juin, 139(05-06), (pp.228-235).
- **Hantz, S, 2020.** Diagnostic biologique de l'infection à Sars-CoV-2: stratégies et interprétation des résultats. Revue Francophone des Laboratoires, 2020(526), (pp. 48-56).

Références bibliographiques

- **Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., ... & Cao, B, 2020.** Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The lancet*, 395(10223), (pp.497-506).
- **Institut national de santé publique du Québec (INSPQ), 2020.** Caractéristiques des vaccins candidats contre la COVID-19 et enjeux relatifs à leur utilisation au Québec.
- **Kannan, S. P. A. S., Ali, P. S. S., Sheeza, A., & Hemalatha, K, 2020.** COVID-19 (Novel Coronavirus 2019)- recent trends. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci*, 24(4).
- **Kashongwe, I. M., Lepira, F. B., Tuma, H. N., Situakibanza, J. R. R. M., Sumaili, E. K., Ntumba, J. M., & Murhula, I. K, 2020.** Manifestations cliniques de l'infection à Coronavirus SARS-Cov-2 (COVID-19) Clinical characteristics of coronavirus infection disease (COVID-19). *Ann. Afr. Med*, 13(3).
- **Kumar, S., Nyodu, R., Maurya, V.K., Saxena, S.K, 2020.** Morphology, Genome Organization, Replication, and Pathogenesis of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) BT - Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Epidemiology, Pathogenesis, Diagnosis, and Therapeutics, in: Saxena, S.K. Ed., Springer Singapore, Singapore, (pp. 23–31).
- **Le page, M, 2021.** What are the new coronavirus variants?. *New scientist*, 249(3318). (pp.9).
- **Mackay, I. M., & Arden, K. E, 2015.** MERS coronavirus: diagnostics, epidemiology and transmission. *Virology journal*, 12(1), (pp.1-21).
- **Matthew, B, 2021.** Le cycle viral de SARS-CoV-2. Institut Mondor de Recherche Biomédicale – Université Paris-Créteil, sur L'arbre des connaissances. (pp. 1-8).
- **McPherson, M., Møller, S, 2006.** Pcr. Taylor & Francis. (pp. 1-9).
- **Ministre de la santé de la population et de la réforme hospitalière (MSPRH), 2020.** Prévention, Questions et réponses Sur le vaccin contre la COVID-19 à l'usage du personnel de santé, Consulté le 27/04/2021. Disponible sur:
https://www.sante.gov.dz/images/Prevention/FAQ_vaccination-contre-la-Covid-19_version-18-janv2021_18h30.pdf
- **Ministre de la santé de la population et de la réforme hospitalière (MSPRH), 2021a.** MODULE 4: Vaccin contre la COVID-19, Consulté le 27/04/2021. Disponible sur:
<https://www.sante.gov.dz/images/Prevention/cornavirus/formationsvaccinocovid19/4--Module-4---vaccins-.pdf>
- **Ministre de la santé de la population et de la réforme hospitalière (MSPRH), 2021b.** Protocole de la vaccination COVID19 en Algérie, Consulté le 27/04/2021. Disponible

Références bibliographiques

- sur:<https://www.sante.gov.dz/images/Prevention/coronavirus/formationsvaccinocovid19/5-Module-5-2-droulement-de-la-sance-de-vaccination.pdf>
- **Moleculardevices, 2020.** Dosage d'immunoabsorption enzymatique (ELISA). Consulté le 27/04/2021. Disponible sur: <https://fr.moleculardevices.com/applications/enzyme-linked-immunosorbent-assay-elisa#gref>
 - **Mutabazi, E, 2020.** La pandémie COVID19 remet-il en question la citoyenneté des personnes vulnérables?. Recherches&éducations, (HS).
 - **Nowotny, N., &Kolodziejek, J, 2014.** Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) in dromedary camels, Oman, 2013. *Eurosurveillance*, 19(16), 20781.
 - **Organisation mondiale de la santé (OMS), 2020a.** COVID-19 – Chronologie de l'action de l'OMS. Consulté le 27/04/2021. Disponible sur: <https://www.who.int/ar/news/item/04-09-1441-who-timeline---covid-19> .
 - **Organisation mondiale de la santé (OMS), 2020b.** COVID-19: ce qu'il faut savoir, Quels sont les symptômes de la COVID-19. Consulté le 27/04/2021. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19> .
 - **Organisation mondiale de la santé (OMS), 2020c.** SARS-CoV-2 Variants. Consulté le 15/05/2021. Disponible sur:<https://www.who.int/csr/don/31-december-2020-sars-cov2-variants/en/>
 - **Organisation mondiale de la santé (OMS), 2021.** Maladie à coronavirus 2019 (COVID-19): conseils au grand public. Consulté le 15/06/2021. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public>
 - **Panizza, D, 2020.** L'armoise annuelle contre le coronavirus. Consulté le 29/05/2021. Disponible sur: <https://docteurpanizza.com/blog-conseils-sante-nutrition-minceur/mon-approche/les-mesures-biologiques/94-l-armoise-annuelle-contre-le-coronavirus>
 - **Poïtras, E., & Houde, A, 2002.** La PCR en temps réel: principes et applications. *Reviews in biology and biotechnology*, 2(2), (pp.2-11).
 - **Rahman, M. R., Islam, A. H., & Islam, M. N, 2020.** Geospatial modelling on the spread and dynamics of 154 day outbreak of the novel coronavirus (COVID-19) pandemic in Bangladesh towards vulnerability zoning and management approaches. *Modeling earth systems and environment*, (pp.1-29).
 - **SALOMON, J., & WORMS, B, 2020)** Avis du 25 septembre 2020 de la Société Française de Microbiologie (SFM) relatif à l'interprétation de la valeur de Ct (estimation de la charge virale) obtenue en cas de RT-PCR SARS-CoV-2 positive sur les prélèvements cliniques réalisés à des fins diagnostiques ou de dépistage Version 3_ 07/10/2020.

Références bibliographiques

- **Shen, X., Tang, H., McDanal, C., Wagh, K., Fischer, W., Theiler, J., ... & Montefiori, D. C, 2021.** SARS- CoV-2 variant B. 1.1. 7 is susceptible to neutralizing antibodies elicited by ancestral Spike vaccines. *Cell host & microbe*, 29(4), (pp.529-539).
- **Shereen, M. A., Khan, S., Kazmi, A., Bashir, N., & Siddique, R, 2020.** COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *Journal of advanced research*, 24, (pp.91-98).
- **Site officiel de la wilaya de M'sila**, Consulté le 20/05/2021. Disponible sur:<http://www.wilaya-msila.dz/?action=formunik&type=menu&idformunik=19>
- **Site de consultation de Covid-19 en Algérie**, Consulté le 20/05/2021. Disponible sur:<https://corona-dz.live/>
- **Vabret, A., Dina, J., Brison, E., Brouard, J., & Freymuth, F, 2009.** Coronavirus humains (HCoV) Human coronaviruses. *Pathol. Biol*, 57, (pp.149-160).
- **Van Doremalen, N., Bushmaker, T., Morris, D. H., Holbrook, M. G., Gamble, A., Williamson, B. N., ... & Munster, V. J, 2020.** Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *New England journal of medicine*, 382(16), (pp.1564-1567).
- **Vicidomini, C., Roviello, V., & Roviello, G. N, 2021.** Molecular Basis of the Therapeutical Potential of Clove (*Syzygium aromaticum* L.) and Clues to Its Anti-COVID-19 Utility. *Molecules*, 26(7), 1880.
- **Vroh, B. T. A, 2020.** Diversité des plantes utilisées dans la médecine traditionnelle contre les principaux symptômes de la COVID-19 en Afrique subsaharienne: revue de littérature. *Ethnobotany Research and Applications*, 20, 1-14.
- **Ye, Z. W., Yuan, S., Yuen, K. S., Fung, S. Y., Chan, C. P., & Jin, D. Y, 2020.** Zoonotic origins of human coronaviruses. *International journal of biological sciences*, 16(10), 1686.
- **Yoshimoto, F. K, 2020.** The proteins of severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS CoV-2 or n- COV19), the cause of COVID-19. *The protein journal*, 39, (pp.198-216).
- **Zhu, N., Zhang, D., Wang, W & Li, X, 2020.** « A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019 », *New England Journal of Medicine*, vol. 382, no 8, (pp. 727–733).

Annexes

Protocol Habillage/Déshabillage

Habillage en dehors de la salle PCR COVID-19

- 1- Frictionner les mains à la solution hydro-alcoolique.
- 2- Porter le masque FFP2.
- 3- Porter la charlotte qui doit cacher tous les cheveux.
- 4- Porter des lunettes de protection.
- 5- Porter la sur-blouse.
- 6- Enfiler les gants.

Déshabillage

Dans la salle PCR COVID-19

- 1- Retirer la sur-blouse, par l'arrière en l'enroulant en boule et les gants. Les jeter dans le sac DASRI.
- 2- Frictionner les mains à la solution hydro-alcoolique.

En dehors de la salle COVID-19

- 3- Retirer les lunettes, les mettre dans un container pour désinfecter.
- 4- Frictionner les mains à la solution hydro-alcoolique.
- 5- Retirer la charlotte et le masque FFP2. Les jeter dans le sac DASRI.
- 6- Frictionner les mains à la solution hydro-alcoolique.

Bonnes pratiques microbiologiques

1. Ne jamais stocker de nourriture ou d'objets personnels dans le laboratoire, et éviter les activités de manger, boire, fumer.
2. Ne mettre jamais le matériel a utilisé dans la bouche et désinfecter soigneusement les mains.
3. Assurer que les lésions sont couvertes avant d'entrer dans le laboratoire, et le matériel sont suffisamment approvisionnées.
4. Assurer que les réactifs sont stockés en toute sécurité et conformément aux instructions de stockage.
5. Le travail doit effectuer avec soin et sans précipitation, garder la zone de travail bien rangée.
6. Enlever tout bijou qui pourrait déchirer les gants et s'abstenir d'utiliser les appareils électroniques portables.
7. Eviter l'inhalation d'agents biologiques.
8. Minimiser la formation d'aérosols lors de manipulation des échantillons.
9. Eviter tout contact de mains gantées avec le visage et porter toujours des gants jetables.
10. Jeter les échantillons en vue de leur élimination dans des conteneurs étanches dont le couvercle est correctement fixé avant leur élimination dans des conteneurs à déchets dédiés.