



*République Algérienne Démocratique et Populaire*  
*Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique*  
*Université Abbès Laghrour Khenchela*  
*Faculté des sciences de la nature et de la vie*  
*Département de Biologie Moléculaire et Cellulaire*



**MEMOIRE**

**Présenté pour l'obtention du diplôme de**

**MASTER ACADEMIQUE**

**DOMAINE : Sciences de la nature et de la vie**

**FILIERE : Sciences Biologiques**

**OPTION: Microbiologie Appliquée**

**Thème**

**Le rôle des tests sérologiques dans  
le diagnostic biologique de la  
COVID-19**

**Présenté par :**

**BOUCHANA Asma, HAMIDANE Amani et ZOUINA Imene**

*Soutenu le 28/06/2022*

**Jury de soutenance**

<b>Présidente :</b>	<b>M<sup>me</sup> YAKHLEF W</b> <b>(M.C.B)</b>	<b>Univ. Abbès Laghrour – Khenchela</b>
<b>Encadreur :</b>	<b>M<sup>me</sup> CHORFI K. (M.A.A)</b>	<b>Univ. Abbès Laghrour – Khenchela</b>
<b>Examinatrice :</b>	<b>M<sup>me</sup> MELLAL H (M.A.B)</b>	<b>Univ. Abbès Laghrour – Khenchela</b>

**Année universitaire 2021/ 2022**

# **Le rôle des tests sérologiques dans le diagnostic biologique de la COVID-19**

## **Résumé**

Le SARS-CoV-2 est le nom officiel du nouveau coronavirus identifié le 9 janvier 2020 dans la ville de Wuhan, chef-lieu de la province du Hubei en Chine. Il est l'agent étiologique de l'épidémie de pneumopathie infectieuse qui s'est répandue en Chine et dans le monde à partir de la fin décembre 2019. Cette maladie a été nommée COVID-19 par l'OMS, le 11 février 2020.

La détection des anticorps IgM / IgG anti-SARS-CoV-2 par un test sérologique, permet de déterminer le statut immunitaire des individus. Cette sérologie permet d'identifier les patients ayant été en contact avec le SRAS-CoV-2.

Dans ce travail, nous avons étudié 1906 tests sérologiques IgM / IgG anti-SARS-CoV-2 aux laboratoires d'analyses médicales D<sup>r</sup> Boumâaraf et "Ettawfik" de la wilaya de Khenchela, les principaux résultats obtenus étaient : Une séroprévalence de 45,59 %, le facteur âge était un facteur important dans la séropositivité, vu la détection importante d'IgM / IgG anti-SARS-CoV-2 chez la population âgée de 40 à 50 ans. La distribution des cas de sérologie IgG et IgM positifs selon le sexe montre que les femmes (51.44%) sont plus infectés que les hommes (48.56%). Les différences entre les femmes et les hommes persistent aussi dans les catégories d'âge et suggère une cause biologique. En effet, il existe des différences de réponse immunitaire entre les femmes et les hommes tant au niveau moléculaire que cellulaire.

**Mots clés :** *COVID-19, SARS-COV-2, tests sérologiques.*

# **The role of serological tests in the biological diagnosis of COVID-19.**

## **Abstract**

SARS-CoV-2 is the official name of the new coronavirus identified on January 9, 2020 in the city of Wuhan, capital of Hubei province in China. It is the etiological agent of the epidemic of infectious lung disease which spread in China and around the world from the end of December 2019. This disease was named COVID-19 by the WHO on February 11, 2020.

The detection of anti-SARS-CoV-2 IgM / IgG antibodies by a serological test makes it possible to determine the immune status of individuals. This serology makes it possible to identify patients who have been in contact with SARS-CoV-2.

In this work, we studied 1906 anti-SARS-CoV-2 IgM / IgG serological tests at the Dr Boumâaraf and « Ettawfik » medical analysis laboratories in the wilaya of Khenchela, the main results obtained were : A seroprevalence of 45.59 %, the age factor was an important factor in seropositivity, given the significant detection of anti-SARS-CoV-2 IgM / IgG in the population aged 40-50 years. The distribution of positive IgG and IgM serology cases by sex shows that women (51.44%) are more infected than men (48.56%). Differences between women and men also persist across age categories and suggest a biological cause. Indeed, there are differences in immune response between women and men at both the molecular and cellular level.

**Keywords :** *COVID-19, SARS-CoV-2, Serological tests.*

## دور الاختبارات المصلية في التشخيص البيولوجي لـ COVID-19

### ملخص

SARS-CoV-2 هو الاسم الرسمي لفيروس كورونا الجديد الذي تم تحديده في 9 يناير 2020 في مدينة ووهان، عاصمة مقاطعة هوبي في الصين. إنه العامل المسبب لوباء الالتهاب الرئوي المعدي الذي انتشر في الصين وحول العالم اعتباراً من نهاية ديسمبر 2019. تم تسمية هذا المرض بـ COVID-19 من قبل منظمة الصحة العالمية في 11 فبراير 2020.

إن اكتشاف الأجسام المضادة IgG/IgM المضادة لـ SARS-CoV-2 عن طريق اختبار مصل يجعل من الممكن تحديد الحالة المناعية للأفراد. تتيح هذه الأمصال تحديد المرضى الذين كانوا على اتصال بـ SARS-CoV-2.

في هذا العمل، درسنا 1906 اختبارات مصلية لمضادات السارس في مخابر التحاليل الطبية (الدكتورة بومعروف و التوفيق) في ولاية خنشلة، وكانت النتائج الرئيسية التي تم الحصول عليها: معدل انتشار مصلي 45.59٪، العمر كان عاملاً مهماً في الإيجابية المصلية، نظراً لاكتشاف الكبير لمضادات السارس SARS-CoV-2-IgG / IgM في السكان الذين تتراوح أعمارهم بين 40-50 عاماً. يوضح توزيع حالات المصل الموجبة IgG / IgM حسب الجنس أن النساء (51.44٪) أكثر إصابة من الرجال 48.56٪. تستمر الاختلافات بين النساء والرجال أيضاً عبر الفئات العمرية وتشير إلى سبب بيولوجي. في الواقع، هناك اختلافات في الاستجابة المناعية بين النساء والرجال على المستويين الجزيئي والخلوي.

الكلمات المفتاحية: COVID-19, SARS-CoV-2, الاختبارات المصلية.

## *DÉDICACES*

LOUANGE A DIEU TOUT PUISSANT, QUI M' A PERMIS DE VOIR CE JOUR TANT ATTENDU

JE DEDIE CE TRAVAIL :

A MON TRES CHER PERE **ZOUINA SALIM,**

JE SUIS TRES FIERE D'ETRE VOTRE FILLE ET DE POUVOIR ENFIN REALISER, CE QUE VOUS AVEZ TANT  
ESPERE ET ATTENDU DE MOI.

VOUS AVEZ TOUJOURS ETE POUR MOI UN EXEMPLE DU PERE RESPECTUEUX, HONNETE, DE LA  
PERSONNE METICULEUSE, JE TIENS A HONORER L'HOMME QUE VOUS ETES.

VOUS N'AVEZ JAMAIS CESSE DE DEPLOYER TOUS VOS EFFORTS AFIN DE SUBVENIR A NOS BESOINS,  
NOUS ENCOURAGER ET NOUS AIDER A CHOISIR LE CHEMIN DE LA REUSSITE.

VOTRE PATIENCE, VOTRE BONNE VOLONTE, VOS CONSEILS PRECIEUX AINSI QUE VOTRE CONFIANCE  
EN MOI ONT ETE POUR BEAUCOUP DANS MA REUSSITE

GRACE A TOI PAPA J'AI APPRIS LE SENS DU TRAVAIL ET DE LA RESPONSABILITE. JE VOUDRAIS TE  
REMERCIER POUR TON AMOUR, TA GENEROSITE, TA COMPREHENSION... TON SOUTIEN FUT UNE  
LUMIERE DANS TOUT MON PARCOURS. AUCUNE DEDICACE NE SAURAIT EXPRIMER L'AMOUR  
L'ESTIME ET LE RESPECT QUE J'AI TOUJOURS EU POUR TOI.

CE MODESTE TRAVAIL EST LE FRUIT DE TOUS LES SACRIFICES QUE TU AS DEPLOYES POUR MON  
EDUCATION ET MA FORMATION. JE T'AIME PAPA ET J'IMPLORE LE TOUT-PISSANT POUR QU'IL  
T'ACCORDE UNE BONNE SANTE ET UNE VIE LONGUE ET HEUREUSE.

**MA CHERE MAMAN NOURA,**

SI DIEU A MIS LE PARADIS SOUS LES PIEDS DES MERES, CE N'EST PAS POUR RIEN.

AFFABLE, HONORABLE, AIMABLE : TU REPRESENTES POUR MOI LE SYMBOLE DE LA BONTE PAR  
EXCELLENCE, LA SOURCE DE TENDRESSE ET L'EXEMPLE DU DEVOUEMENT QUI N'A PAS CESSE DE  
M'ENCOURAGER ET DE PRIER POUR MOI. TA PRIERE ET TA BENEDICTION M'ONT ETE D'UN GRAND  
SECOURS POUR MENER A BIEN MES ETUDES. AUCUNE DEDICACE NE SAURAIT ETRE ASSEZ  
ELOQUENTE POUR EXPRIMER CE QUE TU MERITES POUR TOUS LES SACRIFICES QUE TU N'AS CESSE DE  
ME DONNER DEPUIS MA NAISSANCE, DURANT MON ENFANCE ET MEME A L'AGE ADULTE. TU AS FAIT  
PLUS QU'UNE MERE PUISSE FAIRE POUR QUE SES ENFANTS SUIVENT LE BON CHEMIN DANS LEUR VIE  
ET LEURS ETUDES. JE TE DEDIE CE TRAVAIL EN TEMOIGNAGE DE MON PROFOND AMOUR. PUISSE  
DIEU, LE TOUT PUISSANT, TE PRESERVER ET T'ACCORDER SANTE, LONGUE VIE ET BONHEUR

A MA CHERE SŒUR IKHLAS

A MES CHERS FRERES ADEM ET SALAH.

EN SOUVENIR AUX MOMENTS D'ENFANCE PASSES AVEC VOUS, EN GAGA DE MA PROFONDE  
ESTIME.POUR L'AIDE QUE VOUS M'AVEZ APPOREE. VOUS M'AVEZ TOUJOURS SOUTENUE,  
RECONFORTEE ET ENCOURAGEE. PUISSENT NOS LIENS FRATERNELS SE CONSOLIDER ST SE  
PERENNISER ENCORE PLUS..

A MES CHERS AMIES,JE NE PEUX TROUVER LES MOTS JUSTES ET SINCERES POUR VOUS EXPRIMER  
MON AFFECTION ET MES PENSEES, VOUS ETES POUR MOI DES SŒURS ET DES AMIES SUR QUI JE PEUX  
COMPTER. EN TEMOIGNAGE DE L'AMITIE QUI NOUS UNIT ET DES SOUVENIRS DE TOUS LES MOMENTS  
QUE NOUS AVONS PASSES ENSEMBLE, JE VOUS DEDIE CE TRAVAIL ET JE VOUS SOUHAITE UNE VIE  
PLEINE DE SANTE ET DE BONHEUR.

**ZOUINA IMENE**

## *Dédicaces*

Tout d'abord, je tiens à remercier Dieu tout puissant et miséricordieux, qui m'a donné la force et le courage de réaliser ce modeste travail.

Je dédie ce travail

À qui je porte son nom avec fierté, à mon honneur et ma dignité, à mon cher Père, à toi mon âme. Tes conseils et tes prières pour me voir ici aujourd'hui m'ont toujours accompagné, je ne trouverai assez de mots pour t'exprimer ma profonde gratitude pour les sacrifices consentis. Que dieu te bénisses et te gardes.

À mon paradis dont ces supplications ont été le secret de ma réussite. À mon âme, chère mama, tu t'es toujours intéressé de mon avenir en faisant tant de sacrifices, je ne pourrai jamais te remercier assez. Que ce modeste travail soit un prélude de l'immense bonheur que je compte te procurer.

À mon cher grand frère **Hichem**, tu m'as toujours encouragé tout au long de mon parcours, tu as attendu ma réussite avec des regards pleins d'espoir, merci sincèrement pour tout ce que tu m'avais donné.

À mon adorable sœur **Khouloud**, qui sait toujours comment procurer la joie et le bonheur pour moi et qui m'a toujours encouragé sans se lasser.

À la joie de la famille, et son petit, à mon cher frère gâté Akram.

À toute ma famille.

À mes collègues de promotion Microbiologie.

À tous mes amis surtout **Safa, Rahma, Meriem, Chorok, Rayen, Amira**, et à ceux qui m'ont aidé à réaliser ce travail : **Imen et Amani**.

En souvenir des bons moments, en souvenir de tout ce qu'on a vécu ensemble, j'espère de tout mon cœur que notre amitié durera éternellement.

À tous mes enseignants sans exception, que Dieu les bénisse tous.

À tous ceux qui ont été oubliés par ma plume mais pas oubliés dans mon cœur. Je vous dédie ce travail à tous.

**Asma**

## *DEDICACES*

Louange à Dieu tout puissant, qui m'a permis de voir ce jour tant attendu

Je dédie cette thèse :

A ma chère Maman **Nedjar khadidja**,

Si Dieu a mis le paradis sous les pieds des mères, ce n'est pas pour rien. Affable, honorable, aimable : tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi. Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études. Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte. Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ses enfants suivent le bon chemin dans Leur vie et leurs études. Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, letout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur

A mon très cher père **Hamidane Hanafi**,

Je suis très fière d'être votre fille et de pouvoir enfin réaliser, ce que vous avez tant espéré et attendu de moi . Votre patience, votre bonne volonté, votre encouragement et votre soutien, vos conseils précieux ainsi que votre confiance en moi ont été pour beaucoup dans ma réussite

A mes chères sœurs wissem, sabah, Leila et leurs maris ainsi que leurs enfants ; Nizar,

Moundhir, Louai, Alaa, Bâr , Jouri, Rinad, Adem .

A mes frères : Aymen, Mohamed, Tarek et son fils Idriss

A mes chères amies, Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des sœurs et des amies sur qui je peux compter.

Et sans oublier tous les professeurs que se soit du primaire, moyen, secondaire ou de l'enseignement Supérieur.

*Amani*

## REMERCIEMENTS

Tout d'abord, On remercie DIEU le tout puissant de nous avoir donné la santé et la volonté d'entamer et de terminer ce projet de fin d'études.

On remercie grandement nos chers parents qui nous ont soutenues moralement et matériellement et ont toujours été présents pour nous sans se plaindre.

En premier, on souhaite adresser nos remerciements les plus sincères aux personnes qui nous ont apportées leur aide et qui ont contribué à l'élaboration de ce mémoire.

Nous tenons aussi à adresser toute notre gratitude et remerciements à :

*Dr. YAKHLEF W. Maitre de conférences à l'Université Abbés Laghrour Khenchela qui a honoré ce travail en acceptant de présider le jury. On la remercie profondément.*

*Dr. MELLAL H, Maitre de conférences à l'Université Abbés Laghrour Khenchela, nous vous sommes très reconnaissantes d'avoir accepté d'examiner ce travail et de l'enrichir par vos remarques et propositions.*

*Nous tenons à exprimer notre reconnaissance à notre encadreur, Mme **CHORFI K** qui a bien voulu diriger ce travail de recherche. Nous tenons à la remercier pour sa présence et ses conseils pertinents, qui ont aidé de façon significative à l'amélioration de ce manuscrit.*

Nous tenons également à remercier l'ensemble des enseignants de la faculté de science de la nature et de la vie. Université Abbas Laghrour Khenchela qui ont contribué à notre formation pour leur travail acharné durant notre parcours universitaire.

Merci également à tous nos collègues et amis de promotion Master 2 Microbiologie Appliquée, pour tous les moments partagés, pour leurs mots de soutiens et d'encouragement et pour leur sincère amitié.

Nous tenons à remercier à remercier tous ceux qui ont contribué directement ou indirectement à la réalisation de ce modeste travail.

# Sommaire

Liste des figures.....	<i>i</i>
Liste des photographies.....	<i>ii</i>
Liste des tableaux.....	<i>iii</i>
Liste des abréviations.....	<i>iv</i>

## Introduction

Introduction .....	01
--------------------	----

### Partie : Synthèse bibliographique

#### Chapitre 1: SARS-CoV-2

I. Coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2) .....	04
I.1. Historique.....	04
I.2. Classification et taxonomie.....	05
I.3. Origine du Coronavirus SARS-CoV-2 .....	06
I.4. Structure et organisation génétique .....	06
I.4.1. Structure du Coronavirus SARS-CoV-2 .....	06
I.4.2. Organisation du génome.....	07
I.4.2.1. Rôle et expression des protéines virales structurales .....	08
I.4.2.2. Les protéines non structurales .....	09
I.5. Cycle virale .....	09
I.5.1. L'entrée du SARS-CoV-2 dans la cellule hôte .....	09
I.5.1.1. La voie d'entrée via la surface cellulaire .....	10
I.5.1.2. La voie d'entrée via les endosomes.....	11
I.5.2. La réplication du génome viral et synthèse des protéines virales .....	12
I.6. Mode de transmission.....	13
I.6.1. Transmission par aérosols.....	13
I.6.2. Transmission nosocomiale .....	14

#### Chapitre 2 : les maladies à coronavirus (COVID-19)

I. Les maladies à coronavirus (COVID- 19) .....	16
I.1. Épidémiologie du COVID-19 .....	16
I.1.1. Répartition mondiale.....	16
I.1.2. Répartition nationale.....	17
I.2. Les indicateurs épidémiologiques du COVID-19.....	18

<b>I.2.1. Le taux de létalité et le taux de mortalité</b>	<b>18</b>
<b>I.2.2. La période de contagiosité</b>	<b>18</b>
<b>I.3. Physiopathologie du COVID - 19</b>	<b>18</b>
<b>I.4. Clinique du COVID - 19</b>	<b>19</b>
<b>II. Évolution du SRAS-CoV-2</b>	<b>20</b>
<b>II.1. Les variations génétiques du SARS-CoV-2</b>	<b>21</b>
<b>II.2. Les nouveaux variants du SARS-CoV-2</b>	<b>21</b>
<b>II.3. Suivi et classification des variants du SARS-CoV-2</b>	<b>23</b>
<b>III. Mesures préventives contre la COVID-19</b>	<b>24</b>
<b>III.1. Les mesures de protection personnelle</b>	<b>25</b>
<b>III.2. Les mesures de protection de l'environnement</b>	<b>25</b>
<b>III.3. Les mesures de distanciation physique</b>	<b>25</b>
<b>IV. Traitement pharmacologique du COVID-19</b>	<b>25</b>
<b>V. Développement de vaccins</b>	<b>26</b>
<b>V.1. Classes de vaccins COVID-19</b>	<b>27</b>
<b>V.1.1. Vaccins contre le virus entier COVID-19</b>	<b>28</b>
<b>V.1.1.1. Vaccins inactivés</b>	<b>28</b>
<b>V.1.1.2. Vaccins vivants atténués</b>	<b>29</b>
<b>V.1.2. Vaccins sous-unitaires</b>	<b>29</b>
<b>V.1.3. Vaccins à vecteur viral</b>	<b>30</b>
<b>V.1.4. Vaccins contre la COVID-19 à base d'acide nucléique</b>	<b>30</b>
<b>V.1.4.1. Vaccins à ADN</b>	<b>31</b>
<b>V.1.4.2. Vaccins à ARN</b>	<b>31</b>
<b>VI. Diagnostic biologique de l'infection à SARS-CoV-2</b>	<b>31</b>
<b>VI.1. Diagnostic biologique direct du COVID-19</b>	<b>32</b>
<b>VI.1.1. Diagnostic moléculaire du COVID-19</b>	<b>32</b>
<b>VI.1.2. Tests antigéniques pour le diagnostic biologique du COVID19</b>	<b>32</b>
<b>VI.2. Diagnostic biologique indirect ou sérologique du COVID-19</b>	<b>33</b>
<b>VI.2.1. Dynamique sérologique du COVID-19</b>	<b>33</b>
<b>VI.2.2. Dosage immunoenzymatique (ELISA)</b>	<b>35</b>
<b>VI.2.3. Les tests de chimioluminescence (CLIA)</b>	<b>36</b>
<b>VI.2.4. Test immunochromatographique en flux latéral (test rapide)(LFIA).</b>	<b>36</b>
<b>VI.2.5. Avantages des tests sérologiques</b>	<b>36</b>

**Partie : Etude expérimentale**  
**Matériel et Méthodes**

I. Type, lieu et période d'étude .....	39
II. Mode opératoire .....	39
II.1. Phase pré-analytique .....	39
II.2. Phase analytique .....	40
II.2.1. VIDAS SARS-COV-2 IgG /Ig M .....	40
II.2.1.1. Principe opératoire.....	42
II.2.2. Elecsys Anti-SARS-CoV-2 COBAS® (Roche).....	43
II.2.2.1. Principe opératoire.....	44
II.2.3. MAGLUMI 2019-nCoV IgM/IgG.....	45
II.2.3.1. Principe opératoire .....	46
II.3. Phase post-analytique .....	47
III. Signification clinique d'un résultat de test sérologique IgM / IgG.....	48

**Résultats et Discussions**

I. Caractéristiques épidémiologiques .....	51
I.1. La population étudiée en Mars 2022 .....	51
I.1.1. Répartition des patients testés selon le sexe .....	51
I.1.2. Répartition selon la tranche d'âge .....	52
I.1.3. Interprétation clinique des tests sérologique.....	52
II. Analyse statistique .....	55
II.1. Répartition des patients testés par tranche d'âge.....	56
II.2. Répartition des patients testés par sexe .....	57
II.3. Répartitions des tests sérologiques.....	58
II.4. Répartition des résultats positifs par sexe .....	59
<b>Conclusion.....</b>	<b>64</b>
<b>Références bibliographiques.....</b>	<b>66</b>

## Liste des figures

<b>Figure 01</b>	Classification et taxonomie des coronavirus humains (HCoV). -----	<b>05</b>
<b>Figure 02</b>	La structure schématique du SARS-CoV-2.-----	<b>06</b>
<b>Figure 03</b>	Organisation génomique du SARS -CoV-2-----	<b>07</b>
<b>Figure 04</b>	Génome virale et protéines non structurales du SARS-CoV-2.-----	<b>09</b>
<b>Figure 05</b>	Les deux voies d'entrée du SARS-CoV-2. -----	<b>10</b>
<b>Figure 06</b>	L'entrée du SARS-CoV-2 par les endosomes-----	<b>11</b>
<b>Figure 07</b>	Cycle virale du SARS-CoV-2. -----	<b>13</b>
<b>Figure 08</b>	Transmission par aérosol.-----	<b>13</b>
<b>Figure 09</b>	Transmission du SARS-CoV-2. -----	<b>14</b>
<b>Figure 10</b>	Le nombre de cas de COVID-19 pour 100.000 habitants dans le monde entre le 8 et le 14 février 2022. -----	<b>17</b>
<b>Figure 11</b>	Les principaux symptômes de COVID-19. -----	<b>19</b>
<b>Figure 12</b>	Mutations constitutives des variants du SARS-CoV-2. -----	<b>24</b>
<b>Figure 13</b>	Les différents types de vaccins COVID-19. -----	<b>28</b>
<b>Figure 14</b>	Les différents types des tests sérologiques. -----	<b>33</b>
<b>Figure 15</b>	Différentes évaluations cliniques, cinétiques de la réponse immunitaire adaptative et l'élimination virale dans la COVID-19. -----	<b>34</b>
<b>Figure 16</b>	Principe d'ELISA et CLIA pour les anticorps COVID-19 IgM/IgG. -----	<b>35</b>
<b>Figure 17</b>	Réactifs SARS Covid 19 sur VIDAS biomérieux (Cartouches et cônes).-----	<b>41</b>
<b>Figure 18</b>	Les étapes réactionnelles réalisées automatiquement dans l'automate. -----	<b>42</b>
<b>Figure 19</b>	Principe du test ECLIA (Electrochemiluminescence I immunoAssay). -----	<b>44</b>
<b>Figure 20</b>	Modèle du compte rendu de résultat Ac anti-SARS-CoV-2.-----	<b>48</b>
<b>Figure 21</b>	Répartition par sexe des patients testés durant le mois de Mars 2022.-----	<b>52</b>
<b>Figure 22</b>	Répartition par tranche d'age des patients testés durant le mois de MARS 2022.-	<b>52</b>
<b>Figure 23</b>	Un compte-rendu de résultat AC anti-SARS-CoV-2 IgM/IgG négatif.-----	<b>54</b>
<b>Figure 24</b>	Un compte-rendu de résultat Ac anti-SARS-CoV-2 IgM/IgG positif. -----	<b>54</b>
<b>Figure 25</b>	Un compte-rendu Ac anti-SARS-CoV-2 IgM positif.-----	<b>55</b>
<b>Figure 26</b>	Distribution des patients testés par tranche d'âge. -----	<b>56</b>
<b>Figure 27</b>	Distribution des patients testés par sexe. -----	<b>57</b>
<b>Figure 28</b>	Résultats des tests sérologiques.-----	<b>58</b>
<b>Figure 29</b>	Résultats des tests sérologiques par année. -----	<b>59</b>
<b>Figure 30</b>	Distribution des tests sérologiques positifs par sexe.-----	<b>60</b>
<b>Figure 31</b>	Distribution des tests sérologiques positifs par sexe et par tranche d'âge.-----	<b>61</b>

## Liste des photographies

<b>Photographie 01</b>	Recueil des prélèvements sanguins. -----	<b>39</b>
<b>Photographie 02</b>	Centrifugation des échantillons. -----	<b>40</b>
<b>Photographie 03</b>	l'automate VIDAS SARS-CoV-2 IgM/IgG. -----	<b>41</b>
<b>Photographie 04</b>	Insertion des cônes et des barrettes dans l'automate. -----	<b>42</b>
<b>Photographie 05</b>	l'automate COBAS (Roche) Anti-SARS-CoV-2. -----	<b>44</b>
<b>Photographie 06</b>	Automate MAGLUMI 800 (Snibe).-----	<b>45</b>
<b>Photographie 07</b>	cassettes pour la détection des IgM / IgG codées avec un code à barre ----	<b>46</b>
<b>Photographie 08</b>	Insertion des cassettes et des 2chantillons de sang des patients. -----	<b>47</b>

## Liste des tableaux

<b>Tableau</b>	Médicaments antiviraux courants et puissants. -----	<b>26</b>
<b>Tableau</b>	Signification clinique d'un résultat de test sérologique IgM/IgG. -----	<b>49</b>
<b>Tableau</b>	Résultats et interprétations de taux d'anticorps IgM/IgG. -----	<b>53</b>

## Liste des abréviations

- 2019 - n Cov** : Nouveau Coronavirus 2019.
- AAk1** : Ap2 –Associated – Protéine – Kinase 1.
- ABEI** :Arkéa Banque Entreprises et Institutionnels.
- ACE 2**: Angiotensine converting Enzyme 2.
- AG 0301-Cavid-19** : Vaccin candidat développé par AnGes Inc.
- ARN m -1273** : Vaccin Moderna.
- ARN** : Acide Ribonucléique.
- ARNg** : Acide Ribonucléique génomique.
- ARNS** : Acide Ribonucléique Subgénomiques.
- CDC** : Centers for disease control.
- CHA DOX1-S** : Vaccin d’Oxford/AstraZeneca contre le COVID-19.
- CLIA** :Clinical Laboratory Imprivement Amendements.
- Co** : Corona.
- COG-UK** : COVID-19 Génomics UK consortium.
- Cône (SPR)** : Solid phase Receptade.
- Convigenix Vax-001** : Vaccin à ADN plasmidique codant pour la protéine de la nucléocapside.
- COV** : Coronavirus.
- Covid-19** : Co : corona, Vi : virus, D : disease et 19 pour l’année de son apparition.
- Covid-19** : Maladie à coronavirus -2.
- CRISPR** : Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats .
- CTD**: Domaine c-terminal.
- D 614 G** : La mutation du SARS-cov-2 qui est répandue en Europe.
- D** : Disease.
- DMV**: Vésicules à double membrane.
- E/S** : Échantillon/seuil.
- E**: Protéine d’enveloppe.
- ECA-2** : Récepteur de l’enzyme de conversion de l’angiotensine2.
- ECLIA** : Electro-chimiluminescence immuno Assay.
- ECMK** : Entreprise de construction mécanique de kenchela.
- EDTA** : Acide éthylène diamine tétra-acétique.
- ELFA** : Enzyme linked fluorescent Assay
- ELISA** : Enzyme-linked immuno Assay.
- ERGIC**: Compartiment intermédiaire Réticulum endoplasmique-golgi.

**FDA** : Food and Drug administration.

**HAT**: Human Airways Trypsine..

**H-Cov- NL63**: Espèce de coronavirus humains (classe "Betacoronavirus").

**H-Cov- oc43**: Forme humaine de l'espèce Betacoronavirus 1 genre (Betacoronavirus).

**H-COV** : Coronavirus humains.

**H-cov-229E**: Espèce de coronavirus humains (infecte les humains).

**H-Cov-HK U 1**: Espèce de coronavirus provenant de souris infectées.

**HE**: Hémagglutinine – Estérase.

**HR1** : Répétitions Heptadique (1).

**HR2**: Répétitions Heptadique (2).

**IC**: Intracellulaire.

**ICTV**: International Committee on Taxonomy of Viruses

**IgA** : Immunoglobulines A.

**IgG** : Immunoglobulines G.

**IgM** : Immunoglobulines M.

**IPA** : Institut Pasteur d'Algérie.

**IPITH**: Interferon-inducible transmembrane protéines.

**Kb**: Kilobase.

**LBA** : Liquide Bronchoalvéolaire.

**LFIA** : Lateral flow immuno Assay.

**M**: Membrane.

**MERS** : Syndrome Respiratoire de Moyen- Orient.

**MERS-CoV** : Coronavirus du syndrome Respiratoire du Moyen-Orient.

**MHRA** : Medicine and Health care Product Regulatory Agency.

**N** : Nucléocapside.

**NAAT** : Nucleic Acid Application tests

**NASBA** : Nucleic Acid séquence Based amplification

**NP** : Nasopharyngés

**NSP** : Protéines non structural

**NTD** : Domaine N-terminal

**OMS** : Organisation mondiale de la Santé

**OP** : Oropharyngés

**ORF** : Open Reading Frame

**ORP** : Open Reading frame nommé oRf1a et oRf 16

**P.1** : Variant Gamma est apparue à Manaus au Brésil

**PANG** : Phylogenetic assignment of named global out break

**PCR** : Polymérase chaîne réaction

**Pf** : Peptide de fusion

**PH** : Potentiel hydrogène

**Poly A**: Poly-Adénylée

**PP**: Polyprotéine

**PR** : Poly activité Rhumatoïde

**RBD** : Receptor – Binding – Domain

**RBD**: Receptor Binding Domain.

**RBM** : Receptor – Binding – Motif

**RdRP**: ARN polymérase ARN dépendante.

**RFV** : Relative fluorescence value

**RLU** : Relative light units

**RTC**: Complexe Réplicase – transcriptase

**RT-LAMP** : Reverse transcription Loop-mediated isothermal amplification

**RT-PCR** : Retrotranscription-polymerase chain réaction

**RT-qPCR** : Reverse transcription quantitative polymerase chaîne réaction

**S**: Protéine Spike ou spicule.

**S1**: Récepteur cellulaire "partie globulaire".

**S2** : Cellule cibles "partie en forme de tige".

**SARS – Cov – 2** : Severe Acute Respiratory syndrom coronavirus-2

**SARS-CoV**: Coronavirus lies à l’Orient syndrome Respiratoire aigu Sèvre.

**SD** : Sous - domaine.

**Sinopharm-BBIBP-cenv** : Beijing institute of Biological prochncts–Sinopharm Coronavirus in 2020.

**Sinopharm – WIBp** : wihan institue of Biological products – Sinopharm

**Sputnik V** : Vaccin Sputnik V

**SRAS** : Syndrome Respiratoire aigu sévère.

**TM**: Transmembranaire.

**TMPR SS 2** : transmembrane Serine protease 2.

**TRS** : Transcriptional regulatory sequence

**UTR** : Untranslated Transcribed Region (Région Non codante).

**Vi** : Virus.

**VIDAS®** : Vitek imunodiagnostic Assay système.

**VIH** : Virus de l’immunodéficiencie humaine.

**VOC** : Variantes of concern.

**VOI** : Variantes of interest (variantes d'intérêt).

**Zy -cov-D** : World's first plasma DNA Vaccine for covid -19.

# *Introduction*



### Introduction

Depuis la fin de l'année 2019, une série de cas de pneumonie virale due à un nouveau bêta-coronavirus est apparue en Chine dans la région de Wuhan (**Gilbert et al., 2020**), avant de se diffuser au monde entier, créant la plus grande pandémie infectieuse depuis la grippe espagnole de 1918. Ce coronavirus, nommé SARS-CoV-2 (pour *Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus-2*) est responsable d'un tableau clinique appelé COVID-19 par l'OMS (pour *COronaVirusDisease 2019*), associant plusieurs atteintes d'organes mais avant tout une atteinte des voies aériennes supérieures et inférieures (**Cao et al., 2020**).

Vu la non spécificité des symptômes cliniques liés au COVID-19, le diagnostic de ce dernier repose sur des outils biologiques. Ces derniers peuvent être directs basés sur l'identification du virus en détectant l'ARN viral (Diagnostic moléculaire) ou les protéines virales (Tests antigéniques), ou indirects basés sur la détection des anticorps d'isotype IgM et IgG anti SARS CoV 2 par différentes techniques (Tests sérologiques) (**Udugama et al., 2020**).

Ces différents outils sont complémentaires et leurs performances diagnostiques dépendent directement de la cinétique de l'évolution de la maladie, permettant, lorsqu'ils sont utilisés à bon escient, d'augmenter la sensibilité diagnostique du COVID-19 au laboratoire. Cette stratégie de diagnostic a été limitée par d'importantes contraintes logistiques et de capacité, allant de la courte période de niveaux élevés d'excrétion virale dans les sécrétions respiratoires à la faible disponibilité de laboratoires bien équipés, de personnel formé, de réactifs, d'écouvillons utilisés pour la collecte d'échantillons naso-pharyngés et d'équipements de protection individuelle pour les prestataires de soins de santé qui collectent les échantillons.

Contrairement aux tests basés sur la détection du génome viral, dont la fenêtre diagnostique est courte et liée à la période d'excrétion virale, les tests sérologiques ont l'avantage d'être des marqueurs plus durables de l'infection et ont été classiquement utilisés comme un outil d'évaluation de la dissémination des infections dans les populations.

La sérologie est plus facile à réaliser, elle nécessite moins d'expertise technique et d'équipement, et son coût unitaire est beaucoup plus faible que celui des tests RT-PCR. Les échantillons sont du sang recueilli dans des tubes, présentant un risque potentiel moindre pour le personnel de santé.

La sérologie peut être réalisée dans un laboratoire de biologie médicale ou dans les milieux communautaires, ce qui permet une application plus large. Ces avantages potentiels ont été suffisants pour encourager les gouvernements de plusieurs pays, en particulier ceux dont les ressources sont limitées, et employeurs du secteur privé, à acquérir et à utiliser des tests

sérologiques à grande échelle pendant la pandémie de COVID-19, comme outil de diagnostic et comme marqueur d'une infection antérieure.

### **Objectifs de l'étude**

Dans cette étude, nous sommes penchés sur la place de la sérologie dans la gestion de l'infection liée au SARS-CoV-2, malgré les problématiques que soulèvent la prise en charge d'un nouveau virus, avec très peu de données sur la cinétique des anticorps chez les malades et des études sur le terrain concernant les performances des nouveaux kits à un stade encore trop précoce pour pouvoir les exploiter.

Pour réaliser cette recherche, nous avons opté pour une démarche méthodologique composée de deux niveaux d'analyse, une recherche bibliographique dont l'objectif est de décrire tous les aspects théoriques de notre thème d'étude.

Dans le souci de compléter les aspects théoriques et de les étayer d'avantage, nous avons jugé utile de présenter une partie pratique en adaptant une méthodologie descriptive prospective menée au niveau de deux laboratoires d'analyses médicales : **Le laboratoire D<sup>r</sup> Boumâaraf et Le laboratoire "Ettawfik"** de la wilaya de Khenchela.

Enfin pour atteindre les objectifs escomptés, nous avons opté pour une démarche structurée, composée de trois chapitres qui sont:

- Le premier représente des généralités sur le Coronavirus SARS-CoV-2.
- Puis nous développerons dans une seconde partie les repères épidémiologiques du COVID-19 ainsi que les méthodes du diagnostic biologique de cette maladie infectieuse.
- Et enfin, le troisième chapitre représente les résultats obtenus et leur interprétation

*Chapitre 1*

*Coronavirus 2 du syndrome  
respiratoire aigu sévère  
(SARS-CoV-2)*



## I. Coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-COV-2)

Les coronavirus (CoV) sont des virus qui constituent la sous-famille *Orthocoronavirinae* de la famille *Coronaviridae*. Le nom "coronavirus", du latin signifiant « virus à couronne », est dû à l'apparence des virions sous un microscope électronique, avec une frange de grandes projections bulbeuses qui évoquent une couronne solaire (**Segondy, 2020**). Les coronavirus forment une vaste famille de virus qui peuvent être pathogènes chez l'animal ou chez l'homme. On sait que, chez l'être humain, plusieurs coronavirus peuvent entraîner des infections respiratoires dont les manifestations vont du simple rhume à des maladies plus graves comme le syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS) et le syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS). Le dernier coronavirus qui a été découvert est responsable de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19). (**OMS, 2019**).

La COVID-19 est la maladie infectieuse causée par le virus SRAS-CoV-2, le dernier coronavirus qui a été découvert. Ce nouveau virus et cette maladie étaient inconnus avant l'apparition de la flambée à Wuhan (Chine) en décembre 2019. La COVID-19 est maintenant pandémique et touche de nombreux pays dans le monde (**OMS, 2019**).

### .1. Historique

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a provisoirement nommé le virus du nouveau coronavirus 2019 (2019-nCoV) le 12 janvier 2020 et a officiellement nommé la maladie infectieuse : maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) le 12 février 2020. Le Comité de la taxonomie des virus (ICTV) a officiellement nommé le virus SARS-CoV-2 sur la base de la phylogénie, de la taxonomie et des pratiques établies (**Alexandre et al., 2020**). Par la suite, la transmission interhumaine du COVID-19 survenant à Hong Kong a été démontrée dans les données cliniques

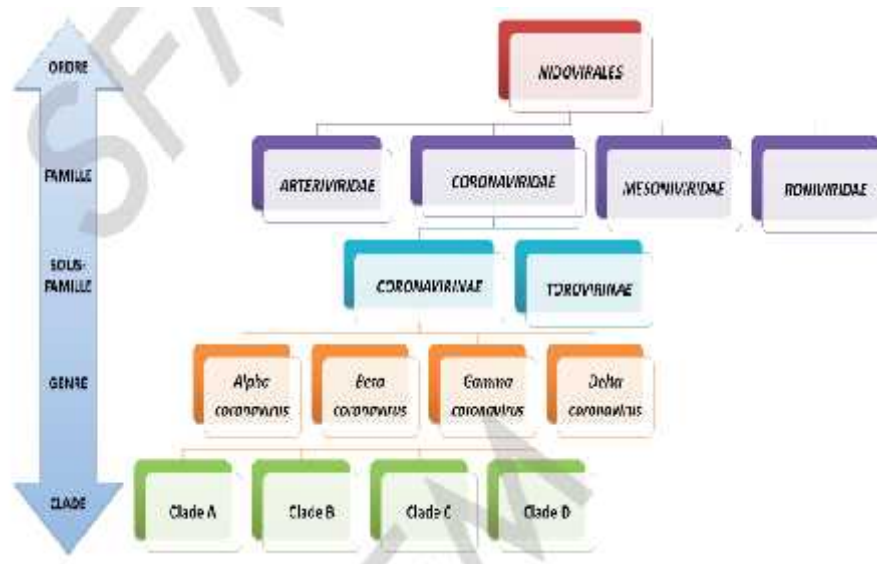
Depuis que le COVID-19 est apparu pour la première fois en Chine, le virus a évolué pendant quatre mois et s'est rapidement propagé à d'autres pays du monde en tant que menace mondiale. Le 11 mars 2020, l'OMS a finalement évalué que le COVID-19 pouvait être qualifié de pandémie. (**Chan et al., 2020**).

Les coronavirus humains (HCoV) sont à l'origine d'infections respiratoires plus ou moins sévères selon la population étudiée. À ce jour, six coronavirus humains sont décrits. Parmi eux, deux coronavirus dits « classiques », les HCoVOC43 et -229E ont été identifiés dans les années 1960 (**Hamre et al., 1967**). Les deux HCoV-NL63 et -HKU1, sont dits « nouveaux » car ils ont été identifiés plus récemment, au début des années 2000 (**Van Der Hoek et al., 2004**). Ces HCoV sont souvent associés à des infections respiratoires bénignes. Ils doivent être distingués des deux HCoV émergents, le SRAS-CoV (coronavirus lié au syndrome respiratoire aigu sévère) et le MERS-CoV (coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient), qui sont les seuls associés

au syndrome de détresse respiratoire aiguë ou virus lié au SDRA. (Peirisuen, 2004; Zaki *et al.*, 2012).

## . 2. Classification et taxonomie

La classification des coronavirus est régulièrement revue par l'ICTV (International Committee on Taxonomy of Viruses) depuis les années 2000. Actuellement, les coronavirus appartiennent à l'ordre des *Nestoviridae* et à la famille des *Coronaviridae*, et la famille des *Coronaviridae* elle-même est subdivisée en 2 sous-familles, les *Coronavirinae* et les *Torovirinae*. En 2009, les *Coronavirinae* ont été divisés en 4 genres appelés Alpha-, Beta-, Gamma- et *Deltacoronavirus*. Les Alpha-, Beta- et *Gammacoronavirus* ont remplacé les anciens types de CoV 1, 2 et 3. Le *deltacoronavirus* appartient à la définition de 2011, qui comprend principalement les virus aviaires. Selon les auteurs, le genre *Betacoronavirus* est subdivisé en 4 clades, nommés « a, b, c et d » ou « A, B, C et D ». (Figure 01).



**Figure 01** : Classification et taxonomie des coronavirus humains (HCoV). (Vabret et Gouilh, 2019).

Leur tropisme est de nature respiratoire et entérique. Il existe actuellement six coronavirus connus pour infecter les humains. Quatre sont prévalent et provoquent des infections des voies respiratoires supérieures et inférieures, généralement bénignes chez les individus immunocompétents, les HCoV dits « classiques » : HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43 et HCoV-HKU1. Deux virus hautement pathogènes sont apparus récemment en 2003 et 2012 : le SARS-CoV et le MERS-CoV. Ces deux phénomènes récents ont suscité un intérêt important pour cette famille de virus dans la communauté médicale et scientifique, et depuis 2003, les publications et les connaissances sur ces virus ont considérablement augmenté, et jusqu'à présent ont été peu étudiées en médecine humaine. (Vabret et Gouilh, 2019).

### .3. Origine du Coronavirus SARS-CoV-2

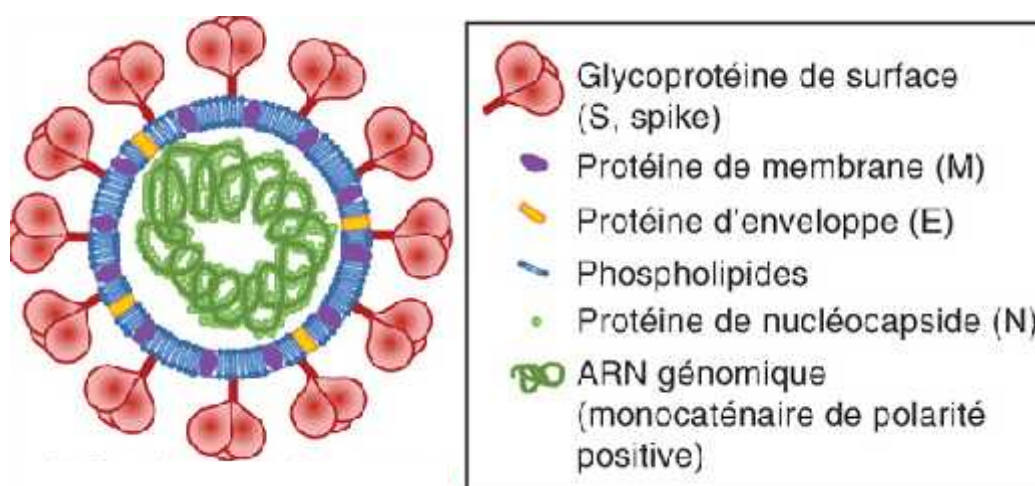
Les coronavirus humains (HCoV) sont des agents pathogènes zoonotiques qui proviennent d'animaux sauvages. (Forni *et al.*, 2017). Toutes les séquences nucléotidiques du SARS-CoV-2 qui ont été isolées chez l'homme sont très similaires, et sont étroitement liées à celles isolées des coronavirus des populations de chauves-souris fer à cheval (*Rhinolophus*). (Ludwig et Zarbock, 2020).

Les coronavirus se révèlent particulièrement fréquents chez les chauves-souris, le SARS-CoV-2 présente une homologie de 96 % avec cette espèce. Ils ne franchissent qu'épisodiquement la barrière d'espèces pour infecter l'homme. Les chercheurs pensent que la transmission a eu lieu par le biais d'un hôte intermédiaire : le pangolin qui présente une similitude de 91 % avec le SARS-CoV-2. (Zhang *et al.*, 2020; Kakodkar *et al.*, 2020).

### .4. Structure et organisation génétique

#### .4.1. Structure du Coronavirus SARS-CoV-2

Les coronavirus sont des virus enveloppés sphériques dont la taille varie de 80 à 200 nanomètres (Lefevre *et al.*, 2020). La capsid virale est formée par la nucléoprotéine (N) et le génome (ARNg) est contenu dans l'enveloppe virale. Trois protéines structurales sont incrustées à la surface des particules virales : la protéine de membrane (M), la protéine d'enveloppe (E) et la protéine *Spike* (S) qui est responsable non seulement de l'aspect en couronne visible en microscopie électronique mais aussi de la dénomination de cette famille virale (Figure 02). (Bonnin, 2018).



**Figure 02** : La structure schématique du SARS-CoV-2. (Lim et Gautheret-Dejean, 2021).

La nucléocapside est entourée d'une bicouche lipidique dérivée de la cellule hôte, dans laquelle sont enchâssées les trois protéines d'enveloppe S, M et E et on note l'absence de l'hémagglutinine-estérase (HE) ; une protéine de surface qui n'est présente que chez certains coronavirus comme *Betacoronavirus*. (Tratner, 2003).

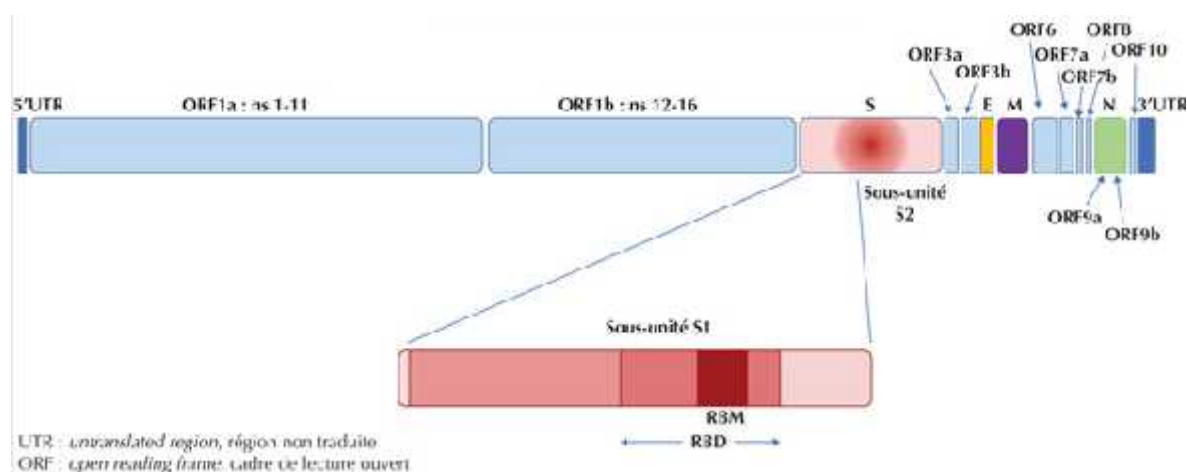
#### .4.2. Organisation du génome

Le génome du SARS-CoV-2 a une taille qui varie de 29,8 kb à 29,9 kb. Il s'agit d'ARN monocaténaire linéaire non segmentée, positivement polarisé,

Le génome du SARS-CoV-2 possède une extrémité 5' coiffée et une queue polyadénylée (polyA) en 3'

L'extrémité 5' contient également une séquence régulatrice de la transcription (TRS) et une région non traduite (UTR) contenant plusieurs structures secondaires nécessaires à la réplication et à la transcription, qui sont également présentes dans l'UTR 3'.

La séquence génique de tous les membres de la famille des coronavirus était inchangée, sous la forme de 5'-réplicase-S-E-M-N-3'. Chaque gène est précédé d'une séquence régulatrice transcriptionnelle (*transcriptional regulatory sequence* TRS) qui est requise pour l'expression de chaque gène. (Wallet, 2021).



**Figure 03** : Organisation génomique du SARS-CoV-2. (Wallet, 2021).

La région codante est divisée en deux tiers : (Figure 03).

Les deux tiers 5' soit environ 18 à 20kb du génome codent pour un vaste gène réplicase qui sera traduit en deux polyprotéines clivées par la suite en 16 protéines non structurales indispensables à la réplication virale.

Les deux tiers 3' restant du génome code essentiellement pour les protéines de structures du virus dont 4 glycoprotéines membranaires. (Lefevre et al., 2020)

D'une part, les deux-tiers 5' de l'ARN viral du SARS-CoV-2 sont constitués de deux cadres de lecture ouverts ou ORF (*Open Reading Frame*), nommés ORF1a et ORF1b (Figure 03) :

L'ORF1a : produit le polypeptide 1a (pp1a, 440-500 kDa) qui est clivé en 11 protéines non structurales (nsp). Le décalage de cadre de -1 ribosome se produit en amont du codon stop de l'ORF1a, permettant la poursuite de la traduction de l'ORF1b (Kim et al., 2020).

*L'ORF1b* : produit un grand polypeptide (pp1ab, 740-810 kDa) qui est coupé en 5 nsps, ce clivage protéolytique est médié par les protéases virales nsp3 et nsp5 qui abritent respectivement un domaine protéase de type papaine et un domaine protéase de type 3C. D'ailleurs, l'ORF1b code le complexe de réplication-transcription qui est médié par nsp12, possédant une activité ARN polymérase ARN-dépendante (RdRP).

*L'ORF1ab* : est le plus grand ORF, il correspondant à la fusion des ORF1a et ORF1b, et permet la traduction de la polyprotéine pp1ab grâce à un nœud. Cette polyprotéine est ensuite clivée par des protéases virales en 16 nsp nommées nsp1 à nsp16 impliquées dans le complexe de réplication et de transcription des coronavirus (**Juckel et al., 2020**).

D'une autre part, le tiers 3' restant du génome est constitué par au moins quatre cadres de lecture ouverts : *L'ORF2, ORF4, ORF5, ORF9*: codent respectivement les gènes des protéines structurales (S, E, M et N). *L'ORF3, ORF6, ORF7, ORF8 et ORF10* : codent les gènes des protéines accessoires du SARS-CoV-2. (**Kim et al., 2020**).

#### **.4.2.1. Rôle et expression des protéines virales structurales**

La première protéine structurale, la protéine Spike (S), est une protéine de 180-200 kDa, très fortement glycosylée, qui s'assemble sous forme de trimères et est ancrée à la surface de l'enveloppe virale. C'est cette protéine qui donne cette apparence en forme de couronne aux coronavirus en microscopie électronique. Elle est constituée de deux domaines, S1 et S2, et permet à la particule virale de se fixer à un récepteur membranaire exprimé par la cellule hôte afin d'engager son entrée dans cette dernière. La liaison au récepteur cellulaire repose sur le domaine S1 de la protéine S, qui contient un domaine de liaison au récepteur (*receptor-binding domain, RBD*). Le domaine S2 est, quant à lui, un domaine de fusion nécessaire pour la fusion de l'enveloppe virale avec la membrane de la cellule (**Juckel et al., 2020**).

La seconde protéine structurale, codée par le génome, est la protéine d'enveloppe E. Petite protéine de 8 à 12 kDa, elle est la moins abondante des protéines de l'enveloppe virale, mais elle n'est pourtant pas la moins importante. Elle se compose en N-terminal d'un court ectodomaine hydrophile, d'un long et unique domaine transmembranaire et d'un segment hydrophile en C-terminal, formant l'endodomaine. La découverte d'une activité de canal ionique suggère que cette protéine intervient dans la sécrétion des nouveaux virions. Cette protéine semble également indispensable à l'assemblage de l'enveloppe virale. En effet, plusieurs études ont montré que la protéine E, ainsi que la protéine M, étaient nécessaires pour produire des particules sub-virales, c'est-à-dire des particules dépourvues de génome et qui ont les mêmes taille et forme qu'une particule virale complète (**Bos et al., 1996**).

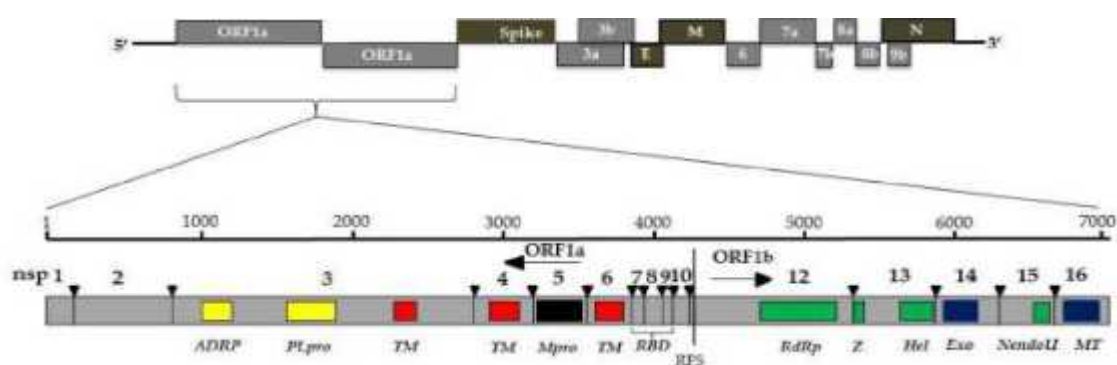
La protéine membranaire M est la troisième protéine structurale codée par le génome. Elle est la plus abondante des protéines constituant l'enveloppe virale. Protéine de 25 à 35 kDa, elle possède au moins un site de glycosylation (O- ou N-glycosylation selon le genre du virus) localisé au niveau

d'un très court ectodomaine. Ce domaine est suivie de trois domaines transmembranaires, eux-mêmes suivis d'une longue séquence C-terminale qui représente plus de la moitié de la protéine. La protéine M est considérée comme le moteur de l'assemblage des particules virales, en raison des diverses interactions intermoléculaires qu'elle établit avec les autres protéines (M-S, M-E, M-N, M-M), les interactions M-M et M-E étant les plus importantes pour l'assemblage (Juckel et al., 2020).

La quatrième et dernière protéine structurale est la protéine de nucléocapside (N), une phosphoprotéine de 43-50 kDa associée à l'ARN génomique pour former la nucléocapside hélicoïdale (De Haan et al., 2005).

#### .4.2.2. Les protéines non structurales

Les protéines non structurales des coronavirus sont composées des ORF1a et ORF1b chevauchantes, ces derniers sont traduits en deux polyprotéines (pp1a et pp1ab) (Figure 04) qui vont être clivées par des protéases pour former le complexe ARN réplicase-transcriptase, constitué de 16 nsp (ORF1a : nsp1 à 11, ORF1b: nsp12 à 16) (Bonnin, 2018).



**Figure 04** : Génome viral et protéines non structurales du SARS-CoV-2. (Astuti and Ysrafil, 2020)

### .5. Cycle virale

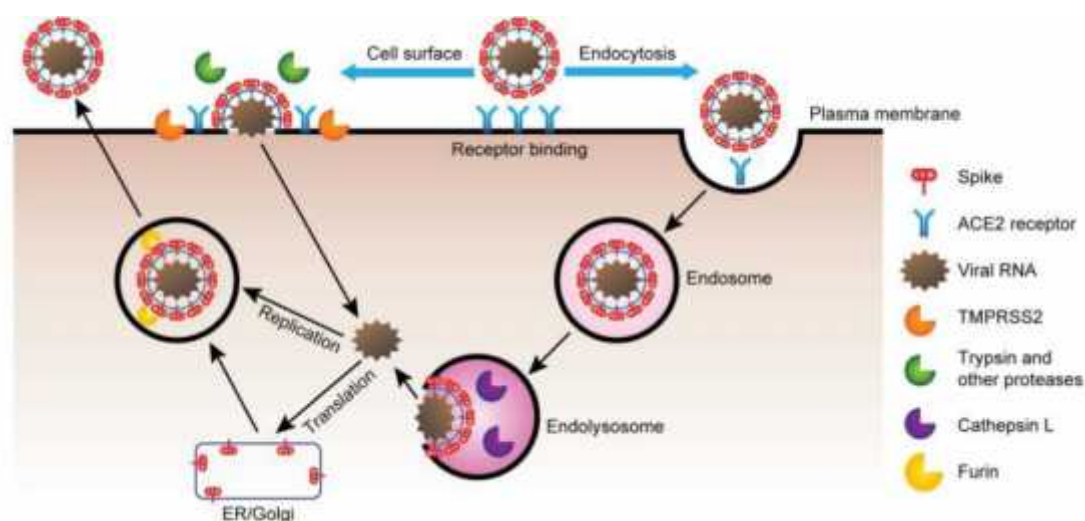
#### .5.1. L'entrée du SARS-CoV-2 dans la cellule hôte

Il a été confirmé que le SARS-CoV-2 pénètre la cellule hôte par deux voies distinctes; (i) la voie de la surface cellulaire, (ii) la voie endocytique dans les compartiments endosomal-lysosomal (Murgolo et al., 2021).

D'ailleurs, la contribution de chaque voie dans un type de cellule donné dépend largement de l'expression de certaines protéases.

Généralement, la voie d'entrée des virus est définie par les interactions entre les particules virales et les récepteurs à la surface cellulaire. Et étant donné que le SARS-CoV-2 est un virus enveloppé donc après sa liaison initiale au récepteur, l'enveloppe virale doit fusionner avec les membranes de la cellule hôte pour libérer la nucléocapside dans la cellule cible. Cette fusion est

stimulée par la protéine S qui subit de larges réarrangements conformationnels en raison du clivage protéolytique médiée par des protéases de surface cellulaire ou des protéases endosomales. (Figure 05).



**Figure 05 :** Les deux voies d'entrée du SARS-CoV-2. (Astuti et Ysrafil. 2020)

En fait, l'entrée cellulaire du SARS-CoV-2 dépend essentiellement de la protéine S qui s'attache spécifiquement au récepteur cellulaire **ACE2** (*Angiotensine Converting Enzyme 2*), grâce à une interaction de haute affinité, ce qui peut faciliter l'invasion du virus dans les cellules et permettre sa propagation dans divers tissus L'ACE2 est une métalloprotéase impliquée dans la dégradation de l'angiotensine 2 en angiotensine 1-7 (Bonny et al., 2020). C'est une protéine très courante sur les membranes cellulaires et se trouve dans les cellules des alvéoles, de l'œsophage, de l'intestin, du pancréas, des parois artérielles et du cœur. (Rousseau et al., 2020).

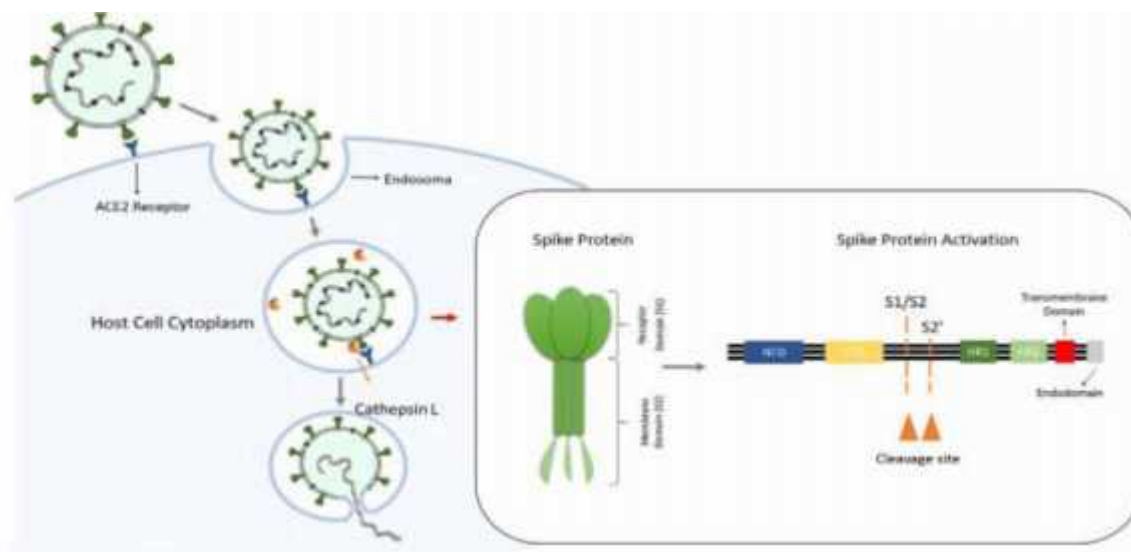
### .5.1.1. La voie d'entrée via la surface cellulaire

La liaison de la sous unité S1 (partie globulaire) au récepteur ACE2 entraîne un changement de conformation qui expose la sous unité S2 (partie en forme de tige) et permet la fusion membranaire qui nécessite l'activation de la protéine S par le clivage protéolytique réalisée à la surface cellulaire grâce à la protéase membranaire **TMPRSS2** (*TansembraneProtease, Serine SubfamilyMember 2*) au niveau de deux sites (Astuti et Ysrafil. 2020): un premier situé au niveau de l'arginine 667 à la jonction entre S1/S2 qui semble faciliter le second clivage au niveau de l'arginine 797 du site de clivage S2' (Murgolo et al., 2021). En plus de TMPRSS2, d'autres protéases peuvent également activer la protéine *spike* telles que la trypsine et la **HAT** (*Human Airway Trypsin*) pour favoriser la fusion à travers la voie cellulaire. Cependant, seule la TMPRSS2 est capable d'induire l'infection des cellules à la surface cellulaire tandis que la HAT pourrait jouer un rôle dans la propagation du virus.

Outre, l'activation par TMPRSS2 protège la protéine S de l'inhibition par les IFITM (*Interferon-Inducible Transmembrane Proteins*), des protéines cellulaires induites par l'interféron qui inhibent l'entrée cellulaire de plusieurs virus enveloppés (Bonnin, 2018).

### .5.1.2. La voie d'entrée via les endosomes

Après avoir interagi avec l'ACE2 dans la cellule hôte, le virus peut également entrer dans la cellule via les endosomes c'est-à-dire de vésicules intracellulaires dont l'activité dépend du pH interne (Rousseau *et al.*, 2020). (Figure 06).



**Figure 06 :** L'entrée du SARS-CoV-2 via les endosomes. S. (Shang *et al.*, 2020)

Tout d'abord, la partie S1 de la protéine S se lie à l'ACE2 au niveau de la membrane cellulaire, puis la partie S2 sert de médiateur à la fusion. Cette fusion se produit après que la protéine S est activée par la protéase endosomale *cathepsine L* à travers un clivage de la frontière S1/S2 et de la position de la S2' (Figure 06).

En outre, la protéine *spike* de SARS-CoV-2 comprend un site de clivage compatible avec l'action de la furine une pro-protéine convertase qui permet aux sous-unités S1/S2 d'être clivée dès la biosynthèse virale et avant la libération des nouveaux virus dans l'environnement extracellulaire ce qui pourrait majorer le potentiel infectant du virus (Figure 06) (Murgolo *et al.*, 2021).

### .5.2. La réplication du génome viral et synthèse des protéines virales

La stratégie de réplication des coronavirus est différente des autres virus à ARN simple brin de polarité positive. En effet, l'ensemble des étapes de la réplication (transcription de l'ARN, synthèse des protéines virales et assemblage des virions) se déroulent dans le cytoplasme des cellules infectées.

La pénétration du virus dans la cellule résulte en la décapsidation et le largage de la nucléocapside dans le cytosol de la cellule hôte, ainsi le génome viral sert de matrice pour la machinerie cellulaire dans le but de la synthèse d'un ARN de polarité négative, de même taille que l'ARNg (Collomb, 2018). Et donc, pour la réplication de son génome et la transcription de ses gènes, le SARS-CoV-2 utilise un large complexe réplicase-transcriptase (RTC) formée dans des vésicules à double membrane (DMV). (Bonnin, 2018)

Ce complexe est principalement composé d'un assemblage de sous-unités contenant une ARN polymérase ARN-dépendante (RdRp) ou nsp12, nsp7 et nsp8, ces deux dernières augmentent la liaison et la processivité du modèle RdRp. Après l'assemblage du RTC, la synthèse d'un ARN viral de polarité négative (-) est utilisée comme matrice pour la synthèse de nouveaux ARN génomiques de polarité positive (+) et d'ARN subgénomiques messagers. Ainsi, au cours du processus de la transcription, 7 à 9 ARNs subgénomiques sont produits, incluant ceux des protéines structurales (Figure 07). (Juckel et al., 2020.)

Par conséquent, le RTC permet de reproduire l'ARN viral et d'autre part, par le biais de la formation d'ARN subgénomiques, la production de protéines de structure des nouveaux virions (Bonny et al., 2020). Une fois que le génome viral est répliqué et que les ARNs subgénomiques sont synthétisés, ils sont par la suite traduits en protéines structurelles telles que les protéines S, M, et E. Ces protéines sont insérées dans la membrane du RE puis déplacées vers le compartiment intermédiaire réticulum endoplasmique-Golgi (ERGIC) où les particules virale sont assemblées. Pendant ce temps, le programme génomique préalablement répliqué peut directement joindre la protéine N à la forme de la nucléocapside et se déplacer dans l'ERGIC. Dans ce compartiment, la nucléocapside va s'assembler avec les glycoprotéines d'enveloppe ce qui permet aux nouvelle particules virales de bourgeonner et de former de petites vésicules qui sont expulsées hors de la cellule par exocytose (Figure 07) (Astuti et Ysrafil, 2020).

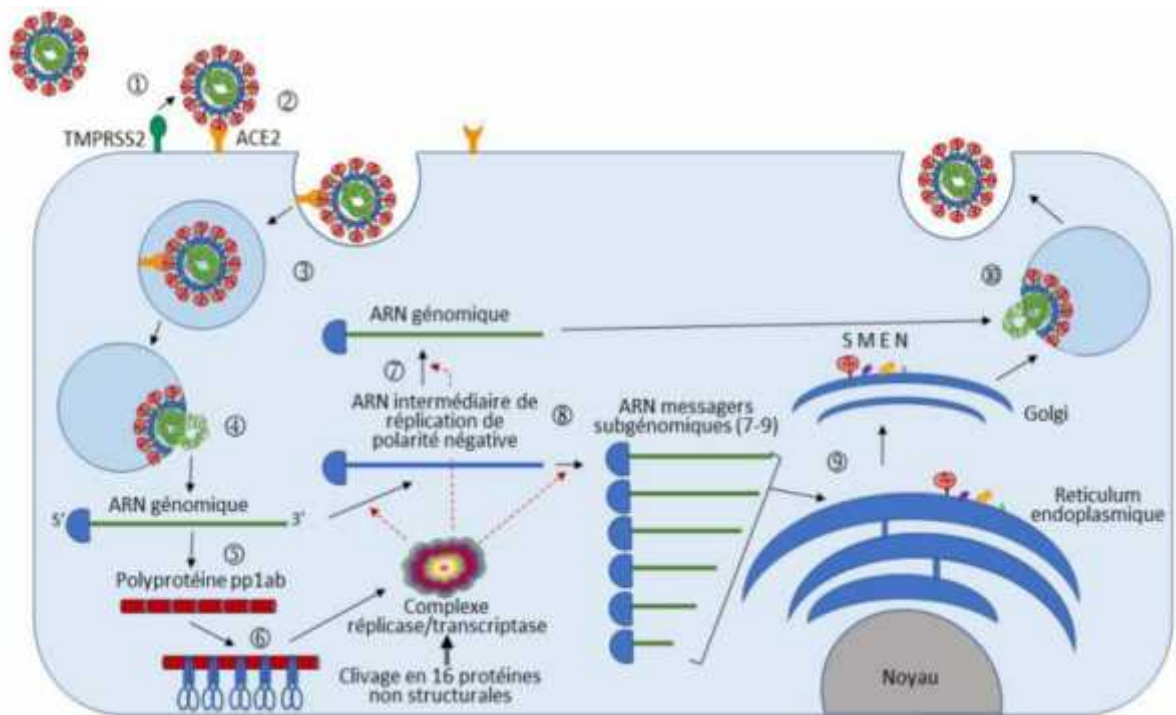


Figure 07: Cycle viral du SARS-CoV-2. (Shang et al., 2020)

.6. Mode de transmission

I.6.1. Transmission par aérosols

Il est admis que la principale voie de transmission du SARS-CoV-2 est **interhumaine** (Amir et Lebar. 2020). Le virus est excrété par les voies respiratoires et peut se retrouver dans des aérosols expulsés par la personne infectée. Selon leur taille, ces particules pourront se déposer dans le nez, la gorge, les bronches ou se rendre jusqu’aux alvéoles pulmonaires. Ces aérosols de proximité sont émis en quantité variable quand la personne respire, parle, tousse, éternue, etc. (Peter et al., 2021). (Figure 08).

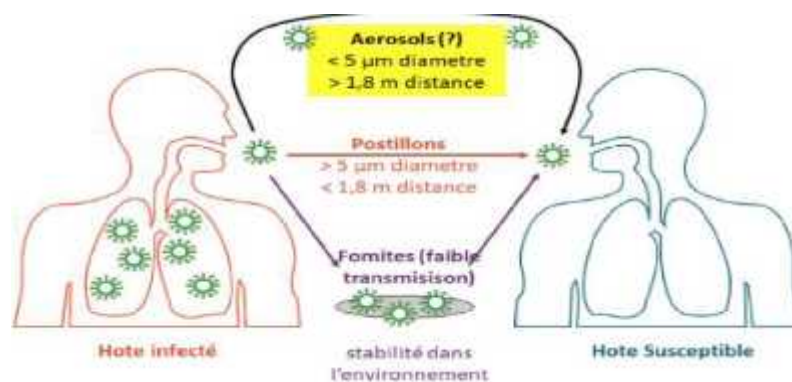


Figure 08 : Transmission par aérosol. (Galbadage et al., 2020)

### I.6.2. Transmission nosocomiale

Au début de l'épidémie de Wuhan, la transmission a été signalée à la fois dans les hôpitaux et parmi les travailleurs de la santé. Dans la plupart des cas, le statut infectieux des patients témoins était inconnu et la transmission était liée à des procédures d'urgence telles que l'intubation. (Achouri, 2020). (Figure 09)



**Figure 09 :** Transmission du COVID-19. <https://mobile.inspq.qc.ca/covid-19/environnement/modes-transmission>

*Chapitre 2*  
*Les maladies à Coronavirus*  
*(COVID-19)*



## I. Les maladies à coronavirus (COVID- 19)

Covid-19 est le nom donné par l'OMS le 11 février 2020 à une nouvelle maladie infectieuse respiratoire apparue en décembre 2019, en Chine, et causée par le coronavirus SARS-CoV-2. "Co" pour "corona", "vi" pour "virus", "D" pour "disease" ("maladie" en anglais) et 19 pour l'année de son apparition : 2019.

### I.1. Épidémiologie du COVID-19

La pandémie de maladie à coronavirus (COVID-19) est toutefois sans précédent pour ces 100 dernières années en termes d'impacts sur l'activité humaine.

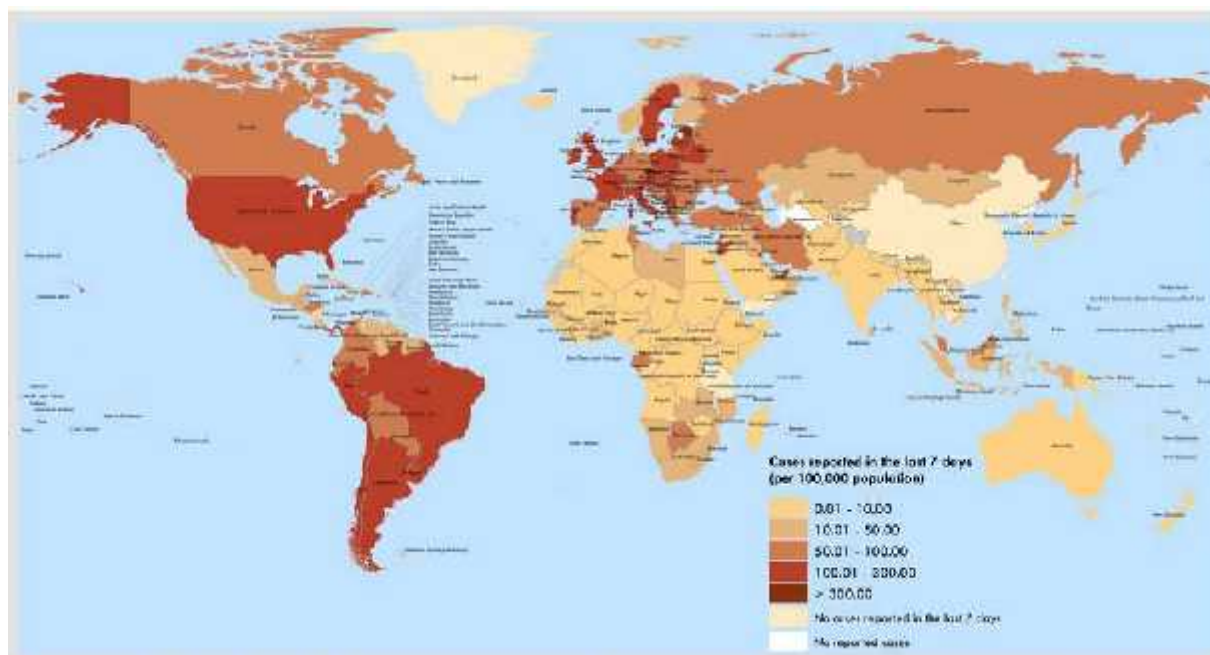
#### I.1.1. Répartition mondiale

Les cas de COVID-19 se sont propagés rapidement dans le monde, c'est pourquoi l'OMS a déclaré la maladie COVID-19 comme une pandémie. En fait, certains pays comme la Chine, la Corée, le Vietnam et la Thaïlande ont adopté des mesures de contrôle strict pour contenir l'épidémie, néanmoins vers la fin d'avril 2020, 3 millions de cas, 200 000 décès avaient été signalés dans le monde, et fin août 2020, plus de 25 millions d'infection et 800 000 décès étaient survenus. Dans la plupart des pays, la tranche d'âge comprise entre 20 et 59 ans compte le nombre de cas le plus élevé. (Achouri, 2020).

Dans la plupart des pays, au pic de l'épidémie le nombre de cas confirmés a augmenté de façon exponentielle. Actuellement, le SARS-COV2 est présent dans plus de 217 pays. À ce jour 17/03/2022, 465 911 880 cas ont été rapportés à travers le monde. 6 064 624 personnes en sont décédées. (OMS, 2022)

L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) suit la progression de l'épidémie de la Covid-19 à l'échelle mondiale grâce aux données recueillies par les pays adhérents. Elle publie chaque semaine un point épidémiologique résumant la situation et le dernier en date apporte une nouvelle encourageante : l'épidémie recule à l'échelle mondiale.

La semaine du 8 février 2021, 2,7 millions de nouveaux cas de Covid-19 ont été recensés, leur répartition à travers le monde est représentée sur la (Figure 10). Un chiffre qui fait froid dans le dos, mais qui est en baisse de 16 % par rapport à la première semaine de février. Le nombre de morts est également en baisse de 10 % avec 81.000 décès dénombrés dans le monde. (OMS , 2021)



**Figure 10 :** Le nombre de cas de COVID-19 pour 100.000 habitants dans le monde entre le 8 et le 14 février 2022 (OMSa, 2022)

### I.1.2. Répartition nationale

En Algérie, le premier cas de COVID-19 a été déclaré le 25 février 2020, il s'agit d'un ressortissant italien, travaillant dans un champ pétrolier à Ouargla (région sud), venant de la Lombardie, une des régions d'Italie les plus touchées par la pandémie.

Le premier foyer de contamination au coronavirus est apparu le 1<sup>er</sup> mars, dans la wilaya de Blida, région centre, suite à l'accueil de deux ressortissants algériens, résidant en France, un des pays les plus touchés par la pandémie. Cette contamination s'est produite lors d'une fête de mariage à laquelle ont participé ces deux personnes. A cette occasion, seize membres de la même famille ont été contaminés et ont propagé l'infection à travers plusieurs wilayas. (Hannoun *et al.*, 2020)

Les premiers cas déclarés provenaient soit de ressortissants algériens ayant effectué un séjour dans un pays d'endémie ou de personnes proches du cas index. Rapidement, la contamination est devenue autochtone et le 22 mars, l'entrée en phase 3 de l'épidémie était proclamée. (APS : communiqué de presse du 22 mars 2020.).

L'analyse de la situation épidémiologique s'est appuyée sur les déclarations émanant du Ministère de la Santé. Ce dernier, par le biais du Comité scientifique, précise quotidiennement le nombre de nouveaux cas confirmés ainsi que leur cumul. (MSPRH : site web dédié au coronavirus – [www.covid19.sante.gov.dz/](http://www.covid19.sante.gov.dz/)).

À partir du 14 mars, on observe une élévation du nombre de cas notifiés avec extension vers d'autres wilayas et une accélération du nombre de déclarations dès le 31 mars avec 44 cas

cumulés. L'évolution va être émaillée d'un nombre croissant de cas notifiés et de plusieurs pics épidémiques. Le dernier, et le plus important, a été enregistré le 29 avril avec 199 nouveaux cas déclarés en 24 heures, évoquant une circulation toujours active du virus. (**Hanoun et al., 2020**)

La confirmation de l'infection Covid-19 est basée sur la PCR. Ce diagnostic a été effectué initialement, exclusivement par l'Institut Pasteur d'Algérie (IPA), situé à Alger puis, devant le nombre croissant de malades, d'autres centres de diagnostic ont été mis en service. Dans un premier temps, ce sont les annexes de l'IPA qui sont venues renforcer ce laboratoire (Oran, Constantine et Ouargla) et ce, au cours de la dernière semaine de mars. . (**MSPRH : site web dédié au coronavirus – [www.covid19.sante.gov.dz/](http://www.covid19.sante.gov.dz/)**).

## **I.2. Les indicateurs épidémiologiques du COVID-19**

### **I.2.1. Le taux de létalité et le taux de mortalité**

Le taux de létalité de l'infection représente la probabilité qu'une personne soit infectée décède, qu'ils soient allés à l'hôpital ou non, tandis que le taux de mortalité représente la probabilité que la personne infectée meure dans l'hôpital. Par conséquent, ce taux est plus élevé que le taux de létalité de l'infection, parce que les personnes atteintes de COVID-19 qui viennent à l'hôpital sont généralement plus malades. (**Verity et al., 2020**).

### **I.2.2. La période de contagiosité**

La période de contagiosité est la durée pendant laquelle la personne infectée peut transmettre la maladie à une autre personne. En effet, la période de contagiosité maximale du SARS-CoV-2 se situe approximativement autour de la journée d'apparition des symptômes, débutant quelques jours avant et décline de manière graduelle pendant les jours suivants (**Mahieu et Dubée. 2020**).

## **I.3. Physiopathologie du COVID - 19**

Le processus physiopathologique de la COVID-19 est complexe et n'est pas encore entièrement décrit. Lors d'une infection par le SRAS-CoV-2, une réponse immunitaire est déclenchée par l'hôte afin de permettre la multiplication et la migration des leucocytes (globules blancs) vers le tissu pulmonaire. Cette réponse inflammatoire permet à la plupart des personnes atteintes par le virus d'éliminer celui-ci de leur organisme. Toutefois, tel que précédemment noté chez des patients infectés par le SRAS et le MERS, certains développent une réponse immunitaire inappropriée et hors de contrôle, entraînant une réponse inflammatoire sévère et la mort de cellules épithéliales et endothéliales au niveau pulmonaire.

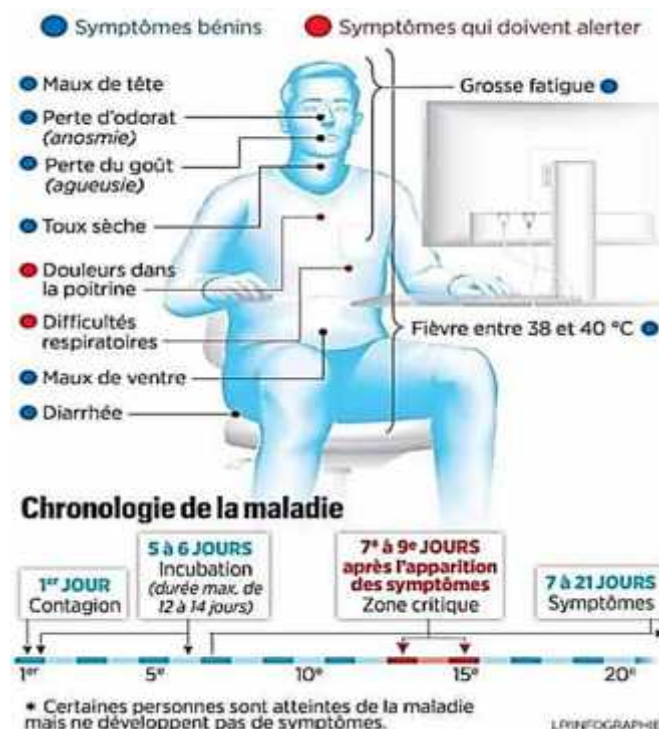
Le tout provoque notamment une perméabilité vasculaire augmentée et un œdème pulmonaire, entravant sévèrement l'échange gazeux et expliquant l'hypoxémie, parfois sévère, observée chez les personnes infectées. (Li et al., 2020), (Jin et al., 2020).

#### I.4. Clinique du COVID - 19

La période d'incubation est l'intervalle entre la date de la première exposition potentielle d'un patient suspect ou confirmé de COVID-19 et la date de l'apparition des symptômes. Elle varie de 4 à 4 jours. Elle peut durer jusqu'à 17 jours chez les personnes âgées et les enfants. (Backer et al., 2020).

Les symptômes de l'infection à COVID-19 apparaissent après une période d'incubation d'environ 5 jours. La période allant du début des symptômes de COVID-19 au décès variait de 6 à 41 jours avec une médiane de 14 jours (Abduljalil et al., 2020).

Les symptômes de la COVID-19 ne sont pas spécifiques et la présentation de la maladie peut varier de l'absence de symptômes (patients asymptomatiques), à la pneumonie sévère et la mort. Les signes et symptômes typiques sont représentés sur la (figure 11) et incluent des symptômes bénins et des symptômes plus graves :



**Figure 11:** Les principaux symptômes du COVID-19. (Clinique Gamkalley-Niger. Situation COVID-19).

La majorité des personnes infectées présentent une maladie bénigne et se rétablissent. Environ 80% des patients présentent des symptômes légers à modérés, 13,8% ont des symptômes

sévères (dyspnée, hypoxémie...) et 6% des cas sont critiques (Insuffisance respiratoire, choc septique...) (**Abirached, 2020**)

La majorité des personnes atteintes du COVID-19 se rétablissent complètement en quelques semaines. D'autres, par contre, continuent de ressentir des symptômes, longtemps après leur guérison initiale, même celles qui ont développé une forme bénigne de la maladie. Ces personnes se désignent comme étant de « longs courriers ». Cet état a d'ailleurs été appelé le syndrome post-COVID-19 ou encore long COVID-19 (COVID-19 long).

Les personnes âgées et celles souffrant de conditions médicales graves sont les plus susceptibles de présenter des symptômes persistants du COVID-19. Mais, même les personnes jeunes et en bonne santé peuvent se sentir mal pendant des semaines à des mois après l'infection. Ainsi, la fatigue, l'essoufflement, la toux, les douleurs articulaires et/ou thoraciques figurent notamment au nombre des symptômes les plus courants qui persistent après l'infection. D'autres symptômes à long terme peuvent inclure des douleurs musculaires ou des maux de tête, une tachycardie, la perte de l'odorat ou du goût, des problèmes de mémoire, de concentration ou de sommeil, une éruption cutanée ou une chute de cheveux. (**Abirached, 2020**)

Les personnes les plus à risque de maladies graves et de décès comprennent les personnes âgées de plus de 60 ans et les personnes souffrant d'affections sous-jacentes telles que l'hypertension, le diabète, les maladies cardiovasculaires, les maladies respiratoires chroniques et le cancer. (**Dembélé, 2021**).

## II. Évolution du SRAS-CoV-2

Parmi les nombreux aspects sans précédent de la pandémie de SRAS-CoV-2, il y a la surveillance virologique intense qui s'est produite, avec plus de deux millions d'isolats de virus ayant subi un séquençage génomique partiel ou complet. Initialement, le séquençage génétique a suggéré que le SRAS-CoV-2 était exceptionnellement bien adapté à l'homme, se propageant rapidement avec peu de preuves de sélection naturelle parmi les virus en circulation. Cela a changé au cours des derniers mois de 2020, avec les premiers rapports de variants émergents du SRAS-CoV-2 associés à une transmissibilité accrue, à la gravité de la maladie et à l'évasion de l'immunité humorale. (**Tao et al., 2021**).

Tous les virus, y compris le SARS-CoV-2, le virus responsable de la COVID-19, mutent avec le temps. La plupart des mutations n'ont que peu ou pas d'incidence sur les propriétés du virus. Cependant, certaines mutations peuvent affecter les propriétés du virus et influencer, par exemple, sur la facilité avec laquelle il se propage, la gravité de la maladie qu'il entraîne ou l'efficacité des vaccins, des médicaments, des outils de diagnostic ou des autres mesures sociales

et de santé publique. (**Organisation Mondiale de la Santé. Suivie des variants du SARS-COV-2**).

### II.1. Les variations génétiques du SARS-CoV-2

Les coronavirus possèdent une enzyme exonucléase (ARN-polymérase-ARN dépendante) qui réduit leur taux d'erreur de réplication d'environ 15 à 20 fois *in vitro*, ce qui entraîne un taux de mutation virale *in vivo* environ 10 fois inférieur à celui de la grippe (**Minskaia et al., 2006**). Néanmoins, ils accumulent des mutations et génèrent une plus grande diversité par le processus de recombinaison lorsque des variants avec différentes mutations infectent le même hôte (**Graham et Baric. 2010**). La recombinaison entre différents coronavirus liés au SRAS est susceptible d'avoir conduit à l'émergence du SRAS-CoV-2 et, bien qu'elle puisse être difficile à détecter en raison de la similitude de la plupart des séquences, une recombinaison se produit dans une certaine mesure entre les variantes du SRAS-CoV-2 en circulation (**Jackson et al., 2021**).

Le taux d'évolution du SRAS-CoV-2 a été estimé entre 0,0004 et 0,002 mutations par nucléotide par an. Ces mutations peuvent être des insertions, des délétions ou des substitutions de nucléotides, qui peuvent soit entraîner une mutation dite synonyme (effet synonyme car pas de changement d'acide aminé) ou non-synonyme (changement d'acide aminé). Elles ont donc sur le virus soit un impact neutre, soit négatif (virus ne supporte pas), soit un impact positif qui va favoriser la sélection du variant. (**Tegally et al., 2021**).

### II.2. Les nouveaux variants du SARS-CoV-2

La notion de variant ou mutant est due à la présence d'une (ou plusieurs) mutation tout au long du génome du virus et qui sera transmise dans les générations virale suivantes en provoquant une diffusion épidémiologique avérée mais sans incidences sur les propriétés pathologiques du virus. (**Tao et al., 2021**).

La première indication de la pression de sélection évolutive génétique du SRAS-CoV-2 est devenue évidente lorsqu'un nouveau variant viral contenant la mutation de la protéine spike ou spicule D614G est apparue au début de 2020 et a atteint une prévalence de près de 100 % en juin 2020. À la fin de 2020 et au début de 2021, plusieurs variants avec des mutations récurrentes (en plus de D614G) se produisant principalement, mais pas exclusivement, dans la protéine spike ou spicule ont également été signalées. En décembre 2020, B.1.1.7, une lignée en croissance rapide au Royaume-Uni associée à un nombre étonnamment élevé de changements génétiques, a été signalée. Des analyses rétrospectives ont déterminé que le premier échantillon clinique de ce variant avait été obtenu au Royaume-Uni fin septembre 2020. (**Korber et al., 2020**).

En l'espace d'un mois, deux lignées supplémentaires à croissance rapide avec un grand nombre de modifications génétiques ont été signalées en Afrique du Sud et au Brésil. Le variant B.1.351 a augmenté en prévalence en Afrique du Sud, passant de 11 % en octobre à 87 % le 28 décembre. Le variant P.1 est apparue à Manaus, au Brésil, une région qui aurait atteint un taux d'infection proche de 75 % en octobre 2020, mais qui a connu une augmentation du nombre de nouveaux cas à partir de novembre 2020. (**Tegally et al., 2021; Faria et al., 2021**). Par la suite, un nouveau variant (B.1.617.2) a augmenté sa prévalence de 2 % en février 2021 à 87 % en mai 2021 dans le Maharashtra, en Inde, alors que l'Inde a connu une augmentation spectaculaire des cas. Depuis lors, le variant B.1.617.2 s'est largement propagé dans plusieurs pays et a montré qu'il était encore plus transmissible que le variant B.1.1.7, et est susceptible de provoquer une maladie plus grave que les variantes virales antérieures. (**Salvatore et al., 2021**).

Le variant B.1.1.529 a été détecté pour la première fois dans des spécimens collectés le 11 novembre 2021 au Botswana et le 14 novembre 2021 en Afrique du Sud. Il a été signalé pour la première fois à l'OMS le 24 novembre. Le 26 novembre, l'OMS l'a défini comme le cinquième variant préoccupant (VOC) et l'a nommé Omicron. Le variant Omicron est la souche la plus mutée parmi les nombreux variantes du SRAS-CoV-2 (y compris les COV et les VOI) pendant la pandémie de COVID-19. Les mutations d'acides aminés du variant Omicron sont largement distribuées sur quatre protéines structurales, notamment les protéines Spike (S), Enveloppe (E), Membrane (M), Nucleocapsid (N) et les protéines non structurales (NSP) (NSP3, NSP4, NSP5, NSP6, NSP12, NSP1). Cette combinaison de mutations n'a jamais été observée chez un autre variant. (**Gu et al., 2022**).

L'émergence du variant Omicron a suscité de sérieuses inquiétudes quant à l'augmentation de l'infectiosité, de la capacité d'évasion immunitaire et du risque de réinfection. Par conséquent, de nombreux pays ont imposé des restrictions de voyage pour empêcher la propagation rapide de la variante Omicron. (**He et al., 2021**).

La particularité d'Omicron est la présence de 62 mutations sur son génome (par rapport à la souche originelle Wuhan), dont 11 rarement ou jamais observées jusque-là. Environ 75% de ces mutations impactent des protéines structurales (dont plus de 50 % concernent la protéine Spike), les 25 % restant portant sur les protéines non structurales (NSP, de régulation). De plus, 3 délétions et 1 insertion sont également présentes. Plusieurs de ces mutations peuvent avoir des impacts sur la contagiosité, la virulence ou la résistance à l'immunité de ce variant. L'impact des mutations observées pour les virus Omicron sur la contagiosité est confirmé, tant du fait d'un échappement immunitaire lié aux mutations localisées sur la protéine de spicule, que de sa capacité

répliquative augmentée. La transmission est nettement augmentée par rapport au variant Delta. (Tian *et al.*, 2022).

### II.3. Suivre et classification des variants du SARS-CoV-2

L'OMS suit et évalue l'évolution du SARS-CoV-2 depuis janvier 2020, en collaboration avec ses partenaires, des réseaux d'experts, des autorités nationales, des institutions et des chercheurs. L'apparition, fin 2020, de variants qui présentaient un risque accru pour la santé publique mondiale a conduit à caractériser des variants à suivre et des variants préoccupants, afin de hiérarchiser les activités de surveillance et de recherche au niveau mondial pour orienter la riposte à la pandémie de COVID-19. (**Organisation Mondiale de la Santé. Suivre des variants du SARS-CoV-2**).

La classification phylogénétique des lignées émergentes du SRAS-CoV-2 a été difficile car les nouvelles lignées diffèrent souvent les unes des autres de quelques nucléotides seulement. La classification géographique a été difficile car la plupart des variants ont été détectés dans plusieurs pays et il existe des disparités marquées dans la proportion de virus subissant un séquençage dans différents pays. Deux systèmes couramment utilisés ont été développés pour la surveillance épidémiologique : la lignée PANGO (Phylogenetic Assignment of Named Global Outbreak) et NextStrain systèmes. (**Rambaut *et al.*, 2020; Hodcroft. 2021**).

Le système de lignée PANGO offre une plus grande spécificité et est utilisé plus fréquemment. Il contient un préfixe alphabétique et un suffixe contenant jusqu'à trois nombres séparés par des points indiquant des sous-lignées (comme B.1.1.7). Cependant, comme le système ne permet que trois niveaux hiérarchiques, l'introduction d'un nouveau suffixe de lignée peut rendre difficile l'identification de la lignée ancestrale d'un variant. De plus, la lignée d'un virus ne correspond pas toujours à ses mutations constitutives, car un virus peut acquérir des mutations biologiquement pertinentes supplémentaires sans être affecté à une nouvelle lignée. (**Rambaut *et al.*, 2020**).

Les variants qui se sont largement propagés et ont montré qu'ils étaient plus transmissibles, qu'ils provoquaient une maladie plus grave et/ou qu'ils réduisaient la neutralisation par les anticorps générés lors d'une infection ou d'une vaccination antérieure ont été classés comme variants préoccupants (**variants of concern, VOC**) par l'Organisation mondiale de la santé (OMS), Centers for Disease Control and Prevention (CDC) des États-Unis et COVID-19 Genomics UK Consortium (COG-UK). (**Tao *et al.*, 2021**). Le 31 mai 2021, l'OMS a étiqueté les COV en utilisant l'alphabet grec, les COV actuels étant désignés comme Alpha (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gamma (P.1), Delta (B.1.617 .2) et Omicron (B.1.1.529) (**Figure 12**).

Les variants qui se sont propagés moins largement mais qui contiennent des mutations similaires à celles présentes dans les VOC ont été classés comme **variants d'intérêt** (variants of interest **VOI**). Ils sont surveillés de près car ils présentent des mutations connues pour entraîner des diminutions de neutralisation des convalescents ou vaccinés, comme les variants Lambda ou Mu par exemple. (Tao et al., 2021).

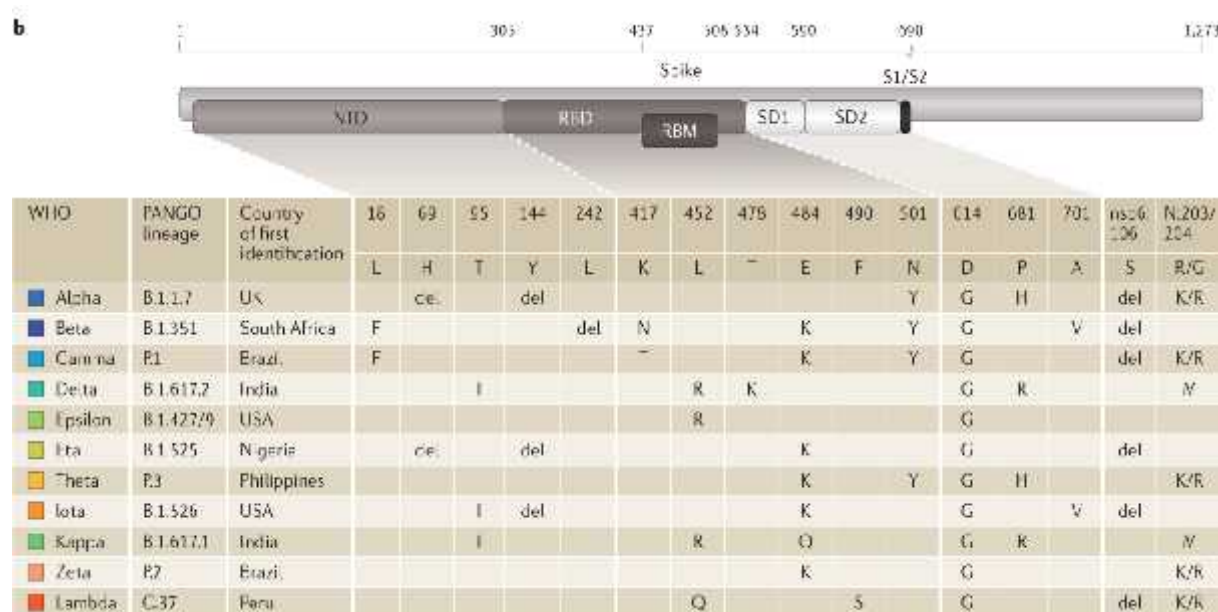


Figure 12 : Mutations constitutives des variants du SARS-CoV-2. (Tao et al., 2021).

Les en-têtes de colonne numériques indiquent les positions des protéines spike, à l'exception de deux mutations sans spike dans les gènes nsp6 et nucléocapside (N). La deuxième ligne indique le résidu trouvé dans la séquence de référence. Les suppressions sont indiquées 'del'. Plusieurs mutations supplémentaires dans d'autres protéines virales semblent également avoir surgi plus d'une fois, notamment orf3a:Q57H et nsp2:T85I. NTD, domaine amino-terminal; RBD, domaine de liaison aux récepteurs ; RBM, motif de liaison au récepteur ; SD, sous-domaine ; S1/S2, jonction entre le domaine d'attachement S1 exposé et le domaine de fusion S2 partiellement enterré.

Par facilité, on les a appelé par le nom du pays où ils avaient été identifiés la première fois (variant anglais, brésilien etc....). Cette dénomination est abandonnée par l’OMS. À l’heure actuelle, un groupe consultatif technique sur l’évolution du virus réunis par l’OMS a recommandé de nommer les variants à l’aide du nom des lettres de l’alphabet grec (alpha, bêta, gamma, delta...), plus accessible à un public non scientifique. **Organisation Mondiale de la Santé. Suivre des variants du SARS-CoV-2).**

### III. Mesures préventives contre la COVID-19

Les principes pour la prévention de la transmission de la COVID-19 se divisent en trois catégories : les mesures de protection personnelle ; les mesures de protection de l’environnement et les mesures de distanciation physique.

### III.1. Les mesures de protection personnelle

Pour prévenir la transmission du COVID-19, des mesures d'hygiène de base sont Conseillé. En effet, il est important de se laver souvent les mains à l'eau et Savonnez-vous pendant au moins 20 secondes et couvrez toujours la bouche et le nez avec le bras ou un mouchoir en cas de toux pour réduire sa propagation. (**Lapierre et al., 2020**).

La technique la plus efficace consiste à utiliser un désinfectant portatif, à se laver les mains, à éviter toute interaction avec le visage et la bouche après s'être engagé dans des zones contaminées (**Amawi et al., 2020**). Le port du masque autre fois jugé nécessaire uniquement pour les malades de COVID-19 est, désormais recommandé au grand public. (**OMS, 2020**).

### III.2. Les mesures de protection de l'environnement

Pour l'environnement, il est important de nettoyer et de désinfecter fréquemment les objets et toutes surfaces, potentiellement contaminés, tels que poignées de porte, robinets et téléphones portables..... (**Lapierre et al., 2020**).

### III.3. Les mesures de distanciation physique

La distanciation physique comprend la limitation du nombre de contacts étroits avec d'autres personnes. Il faut donc éviter les déplacements et les rassemblements inutiles, quelle que soit l'occasion. (**Lapierre et al., 2020**). Lors des déplacements essentiels, il est important de maintenir une distance d'au moins un mètre par rapport aux autres. Les personnes présentant des symptômes doivent observer l'auto-isolément et les personnes non malade mais ayant été exposées à la COVID-19 doivent être mises en quarantaine (**OMS, 2020**).

## IV. Traitement pharmacologique du COVID-19

À l'heure actuelle, la gestion clinique comprend la prévention des infections, les mesures de contrôle et les soins de soutien, y compris l'oxygène supplémentaire et la ventilation mécanique, lorsqu'il y a lieu (**Abd El-Aziz et al., 2020**), l'apport en liquides conservateurs, les médicaments antimicrobiens empiriques, les antipyrétiques/analgésiques et les corticostéroïdes si cela est indiqué pour d'autres raisons. L'oxygénothérapie est indiquée à un débit de 5 L / min pour lutter contre la détresse respiratoire et une ventilation mécanique doit être administrée aux patients présentant une détérioration grave des fonctions respiratoires. La mise au point de nouveaux composés ou vaccins qui fonctionnent correctement contre le SRAS-CoV-2 est un processus qui prend du temps. Ainsi, les efforts se concentrent sur la réutilisation de médicaments disponibles sur le marché pour agir contre le SRAS-CoV-2.

Malheureusement, aucun médicament n'a encore été officiellement approuvé pour traiter les pathologies associées à la COVID-19. La connaissance du cycle viral permet de déterminer les

cible thérapeutiques inhibant sa réplication. Un bref tour d'horizon des principales stratégies antivirales proposées aujourd'hui comme traitement potentiel de la COVID-19 est présenté sur le **tableau II**.

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

Médicaments	Catégories de stratégies de thérapie	Mécanismes de thérapie	Statut
Phosphate de chloroquine / hydroxychloroquine	Anti-paludisme anti-viral anti-inflammatoire	Augmentation du pH endosomal, interférant avec la glycosylation des récepteurs cellulaires du SARS-CoV-2, immunomodulateur	Approuvé par la FDA pour être utilisé dans une situation d'urgence, mis en œuvre dans de nombreux protocoles de traitement
Remdesivir	Médicament antiviral (analogue nucléosidique)	Interférer avec la réplication virale	Antiviral expérimental, des essais cliniques sont en cours
Baricitinib	Médicament contre la polyarthrite rhumatoïde (PR), inhibiteur de la protéine kinase 1 associée à l'AP2 (AAK1)	Interférer avec l'entrée virale en inhibant l'un des régulateurs de l'endocytose	Approuvé par la FDA (Food and Drug Administration)
Ilopinavir/ritonavir	inhibiteur de la protéase du VIH	Pourrait agir en inhibant la protéase du SRAS-CoV-2 pour le clivage des protéines, interférant avec la réplication du virus	Approuvé par la FDA
Darunavir	inhibiteur de la protéase du VIH	Pourrait agir en inhibant la protéase du SRAS-CoV-2 pour le clivage des protéines, interférant avec la réplication du virus	Approuvé par la FDA
Mésylate de Camostat	Inhibiteur de la protéase transmembranaire, sérine 2 (TMPRSS2)	Interférer avec l'entrée virale	Japon approuvé
Favipiravir	Analogue nucléosidique	Se lie au RdRp viral et réduit sa reproduction	Enquête
Cepharanthie, Selamectin et chlorhydrate de méfloquine	Activités anti-virales anti-inflammatoires	Réduction significative des effets cytopathiques du SRAS-CoV-2 et diminution de la charge virale	Enquête
Ivermectine	Antiparasitaire	Inhibe la réplication du SRAS-CoV-2 in vitro	Approuvé par la FDA

## V. Développement de vaccins

Le début de l'ère de la vaccination moderne est attribué au médecin anglais Edward Jenner, datant de 1796, qui est considéré comme ayant fait l'une des percées les plus importantes en matière de santé publique. Avant Jenner, cependant, il existait une technique appelée « inoculation » ou « greffage » qui était largement pratiquée en Asie Mineure et en Extrême-Orient. Jenner n'a pas été le premier scientifique à déterminer que les personnes qui avaient contracté la cowpox ne

développaient pas d'infection par la variole; cependant, il a été le premier à démontrer qu'en utilisant le pus de cowpox d'une personne infectée, un autre individu pouvait être immunisé, créant ainsi le premier vaccin. Cette découverte a conduit de nombreux chercheurs du monde entier à concentrer leurs recherches sur la vaccination, favorisant les avancées dans le domaine de l'immunologie. (Willis, 1997).

Le vaccin stimule une réponse immunitaire et permet au corps de «mémoriser» une maladie spécifique, sans la transmettre. L'immunité dure en général des années et parfois même toute une vie. Sa durée varie en fonction du type de maladie et de vaccin. L'immunité que confère la vaccination protège non seulement l'individu immunisé, mais également les personnes non vaccinées de la communauté, telles que les nourrissons, trop jeunes pour se faire vacciner. Cette "immunité collective" ne peut fonctionner que si un nombre suffisant d'individus sont vaccinés. (Eroglu et al., 2021).

Historiquement, le développement d'un vaccin sûr et efficace a nécessité une dizaine d'années, à partir des premières études précliniques et suivies des essais cliniques humains de phase 1 à 3, puis du processus d'autorisation par les organismes de réglementation nationaux et internationaux. La phase 1 consiste à déterminer l'efficacité et à évaluer l'innocuité de base du vaccin dans un petit groupe (20 à 200) d'individus en bonne santé. La phase 2 implique un échantillon plus large de plusieurs centaines d'individus et vise à collecter des informations supplémentaires sur la sécurité, l'immunogénicité, l'efficacité et le dosage approprié du candidat vaccin. La phase 3 implique des milliers d'individus et évalue l'innocuité et l'efficacité du vaccin dans des populations plus importantes, identifie les réactions réelles au vaccin et détermine son efficacité en comparant les groupes vaccinés et non vaccinés. Si ces résultats démontrent collectivement une innocuité et une efficacité acceptables, les fabricants peuvent alors soumettre des demandes d'autorisation à différentes juridictions réglementaires. (Plotkin et al., 2017).

### V.1. Classes de vaccins COVID-19

Dès les premiers jours de la pandémie, il était clair pour les scientifiques/chercheurs sur les vaccins, les agences de santé publique et les dirigeants politiques du monde entier que le moyen le plus efficace de lutter contre la pandémie était de développer des vaccins efficaces. Une coordination et une collaboration mondiales concertées, et l'injection de ressources financières importantes de la part des gouvernements ainsi que d'individus et d'institutions philanthropiques, ont conduit à l'approbation du premier vaccin contre le COVID-19 pour une utilisation d'urgence par MHRA le 2 décembre 2020 et par la FDA le 11 décembre 2020, moins d'un an après le début de la pandémie. (Eroglu et al., 2021).

Au 15 novembre 2021, 23 vaccins ont été autorisés ou approuvés pour une utilisation d'urgence dans au moins un pays, la plupart recevant une autorisation d'utilisation d'urgence, 122 vaccins candidats sont à différentes phases (1 à 3) d'essais cliniques et 194 vaccins candidats sont en phase de développement préclinique. (OMS a, 2022).

Les vaccins COVID-19 peuvent être classés en quatre groupes en fonction de leur technologie de développement. Outre les plateformes traditionnelles de développement de vaccins telles que les vaccins inactivés et vivants atténués, de nouvelles méthodes, notamment les vaccins à base d'acide nucléique et les vaccins à vecteur viral, sont également utilisées dans le développement de vaccins contre la COVID-19.

Les quatre grands groupes de vaccins COVID-19 sont résumés à la (figure 13), suivie d'une brève description de ces types de vaccins

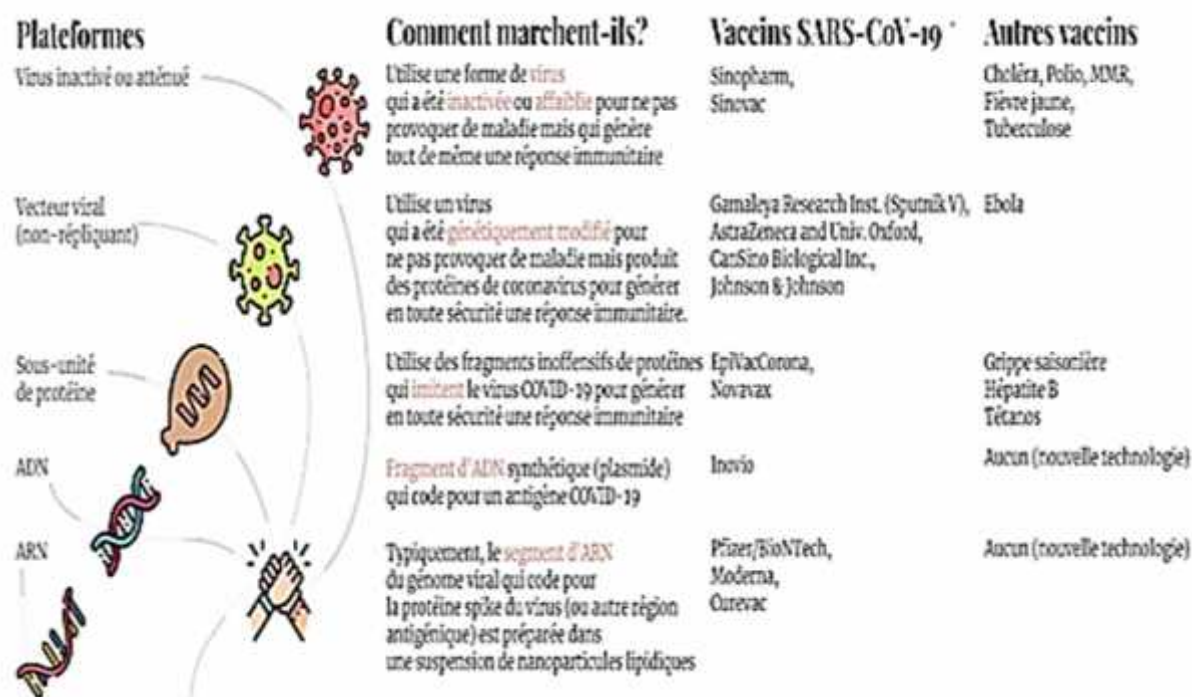


Figure 13 : Les différents types de vaccins COVID-19 (The InterAcademy Partnership (IAP), 2021)

### V.1.1. Vaccins contre le virus entier COVID-19

#### V.1.1.1. Vaccins inactivés

Les vaccins inactivés sont produits en utilisant de la chaleur, des radiations ou des produits chimiques, tels que le formaldéhyde ou la  $\beta$ -propiolactone, pour décomposer la structure virale et/ou le matériel génétique (Sabbaghi et al., 2019). Ces vaccins contiennent toujours toutes les parties du virus, mais sous une forme inactive rendant le virus incapable de provoquer une maladie humaine. Les vaccins inactivés sont généralement considérés comme sûrs, faciles à développer et à fabriquer et sont moins immunogènes ; en tant que tels, ils peuvent ne pas induire une réponse

immunitaire suffisamment forte, ce qui nécessiterait l'ajout d'adjuvants et/ou de doses multiples. (Sanders *et al.*, 2015).

Au 15 novembre 2021, 17 vaccins inactivés contre la COVID-19 étaient testés dans différentes phases d'essais cliniques. Cependant, seuls trois de ces vaccins, Sinopharm-BBIBP-CorV (Chine), Sinopharm-WIBP (Chine) et CoronaVac (Chine), ont été inclus dans la liste d'utilisation d'urgence de l'OMS publiée le 12 novembre 2021 (OMS a, 2022).

#### V.1.1.2. Vaccins vivants atténués

Les vaccins à virus vivants atténués sont développés en atténuant les virus, généralement par des cultures répétées. Ces vaccins génèrent une forte réponse immunitaire et dans la plupart des vaccins atténués, l'immunité est produite avec une seule dose. Cette forte réponse immunitaire peut toutefois provoquer des effets indésirables entraînant une utilisation limitée de ces vaccins chez les personnes dont le statut immunitaire est affaibli. Cette méthode de développement de vaccins est la moins préférée des méthodes existantes et au 15 novembre 2021, seuls deux vaccins COVID-19, qui sont en phase 3 et 1 d'essais, ont été développés à l'aide de cette méthode (Hansson *et al.*, 2000).

#### V.1.2. Vaccins sous-unitaires

Contrairement aux plateformes traditionnelles, un vaccin sous-unitaire n'utilise qu'une partie du virus, comme antigène, pour stimuler la réponse immunitaire. Ce type de vaccin est développé à l'aide de protéines recombinantes ou de peptides synthétiques ciblant un épitope spécifique, éliminant ainsi le risque potentiel de pathogénicité et minimisant ainsi les effets secondaires (Hansson *et al.*, 2000). Malgré ces avantages, la capacité des vaccins sous-unitaires à déclencher une réponse immunitaire est inférieure à celle des vaccins contenant le virus entier. Ainsi, plusieurs doses et adjuvant(s) sont souvent nécessaires. (Christensen, 2016).

La protéine S est utilisée comme cible centrale pour le développement de vaccins sous-unitaires contre le SRAS-CoV-2, car elle joue un rôle clé dans la liaison aux récepteurs et sert d'antigène majeur qui déclenche la réponse des anticorps neutralisants protecteurs (Dai *et al.*, 2021).

Au 15 novembre 2021, huit vaccins à sous-unités protéiques contre le SRAS-CoV-2 ont été approuvés pour une utilisation d'urgence dans au moins un pays, comme RBD-Dimer, développé par Anhui Zhifei Longcom Biopharmaceutical, qui utilise une forme dimère de la protéine S RDB. EpiVacCorona, développé par le Vektor State Research Center of Virology and Biotechnology en Russie, utilise un antigène peptidique synthétique du SRAS-CoV-2 contenant une protéine porteuse et un adjuvant. (Eroglu *et al.*, 2021).

### V.1.3. Vaccins à vecteur viral

Les vecteurs viraux sont des virus qui ont été génétiquement modifiés pour créer des vaccins. Ils sont totalement inoffensifs et sont utilisés comme supports pour fournir l'information génétique que la cellule hôte utilise pour produire l'antigène qui déclenche la réponse immunitaire de l'organisme (Ura *et al.*, 2014).

L'idée d'utiliser un virus comme vecteur remonte à 1972; cependant, ce n'est qu'en 2019 que le premier vaccin à vecteur viral, le vaccin ERVEBO®<sup>contre</sup> le virus Ebola, a été homologué pour un usage humain (Vrba *et al.*, 2020). Plusieurs virus tels que les rétrovirus, les lentivirus, les cytomégalovirus et les adénovirus ont été utilisés comme porteurs. L'adénovirus est le vecteur viral le plus fréquemment utilisé en raison de son profil de sécurité bien établi et de ses effets déclencheurs sur le système inflammatoire et immunitaire (Ura *et al.*, 2014).

Cette plateforme de développement de vaccins est l'une des technologies les plus couramment utilisées pour le développement de vaccins COVID-19 ; un certain nombre de vaccins développés avec cette approche sont approuvés pour une utilisation d'urgence dans plusieurs pays et cette méthode restera une voie prometteuse de développement de vaccins pour la recherche vaccinale en cours (Eroglu *et al.*, 2021).

Au 15 novembre 2021, 21 vaccins à vecteur viral sont entrés dans les essais cliniques et quatre de ces vaccins ; ChAdOx1-S (Oxford-AstraZeneca, Cambridge, Royaume-Uni et Stockholm, Suède), Sputnik V (Gamaleya Research Institute, Moscou, Russie), Ad26.COV2.S (Johnson & Johnson, Nouveau-Brunswick, NJ, États-Unis) et Convidecia (CanSino Biologics, Shanghai, Chine) ont été approuvés pour une utilisation d'urgence ou complète dans différents pays (Hansson *et al.*, 2000).

### V.1.4. Vaccins contre la COVID-19 à base d'acide nucléique

Les vaccins à base d'acide nucléique utilisent une partie du matériel génétique sous forme d'ADN (sous forme de plasmides) ou d'ARN (sous forme d'ARNm) qui codent et sont traduits dans les cellules en une protéine spécifique pour stimuler les réponses immunitaires. Ils présentent des avantages significatifs par rapport aux méthodes conventionnelles en termes de sécurité (le virus vivant et l'adjuvant ne sont pas nécessaires), d'efficacité (exprimant l'antigène in situ et imitant une véritable infection, induisant ainsi à la fois des réponses des lymphocytes B et T) et une spécificité élevée (induisant une réponse immunitaire à l'antigène d'intérêt uniquement) (Rodríguez-Gascón *et al.*, 2014). De plus, il est relativement bon marché et nécessite moins de temps pour développer et fabriquer ce type de vaccin par rapport aux vaccins traditionnels.

#### V.1.4.1. Vaccins à ADN

Les vaccins à ADN sont formulés sous forme de plasmides exprimant la protéine cible spécifique (antigène). Ce processus nécessite les étapes intermédiaires de traduction de l'ADN en ARN messager qui transporte l'information génétique spécifique (code) jusqu'aux ribosomes où a lieu la synthèse protéique (**Silveira et al., 2021**).

Au 15 novembre 2021, un vaccin candidat à ADN contre le SRAS-CoV-2, le ZyCoV-D, a été approuvé pour une utilisation d'urgence en Inde et plusieurs autres sont en cours de développement et entrent dans des essais cliniques, comme AG0301-COVID -19 (Phase 2/3—AnGes, Tottori, Japon) et Covigenix VAX-001 (Phase 1—Entos Pharmaceuticals Inc, Edmonton, AB, Canada). (**Eroglu et al., 2021**).

#### V.1.4.2. Vaccins à ARN

Le vaccin à ARN sous forme d'ARNm implique un processus intermédiaire entre la traduction de l'ADN et des protéines par les ribosomes. Actuellement, deux principaux types de vaccins à ARNm sont à l'étude : l'ARNm non répliatif et l'ARN auto-amplifié. L'ARNm non répliatif conventionnel contenant les régions non traduites (UTR) 5' et 3' fonctionne en codant pour la protéine d'intérêt, tandis que l'ARN auto-amplifié code non seulement la protéine/antigène, mais également la machinerie de réplication virale permettant l'amplification intracellulaire de l'ARN. et de grandes quantités d'expression de protéines. (**Pardi et al., 2018**).

Bien qu'ils fonctionnent de manière similaire, les vaccins à base d'ARN semblent être plus efficaces et plus sûrs que les vaccins à ADN ; l'injection d'ARN ne présente aucun risque (ou minime) de perturber les séquences d'ADN d'origine dans les cellules puisqu'il n'a pas besoin de pénétrer dans le noyau cellulaire (**Liu, 2019**). Les vaccins à ARNm sont devenus l'un des principaux vaccins à être développés contre le SRAS-CoV-2.

Deux vaccins à ARNm : BNT162b2 (Pfizer/BioNTech, New York, NY, États-Unis/Berlin, Allemagne) et ARNm-1273 (Moderna, Cambridge, MA, États-Unis) ont été approuvés pour une utilisation d'urgence dans le monde entier. Récemment, le vaccin BNT162b2 (Pfizer/BioNTech, New York, NY, USA/Berlin, Allemagne) a reçu l'approbation complète de la FDA. (**Eroglu et al., 2021**).

### VI. Diagnostic biologique de l'infection à Sars-CoV-2

L'utilisation de tests de diagnostic pour identifier les personnes infectées par le virus SRAS-CoV 2 est essentielle pour contrôler l'épidémie mondiale qui a commencé fin 2019. Ce dernier continue d'affecter une grande partie du globe. Dans quelques pays, l'utilisation à grande échelle de ces tests est devenue la pierre angulaire des stratégies de confinement réussies. Dans d'autres

cas où la capacité de dépistage était limitée, une stratégie de priorisation de l'utilisation de ces tests pour un groupe de personnes a été adoptée. Les tests diagnostiques continuent d'évoluer et il est essentiel de comprendre la nature de ces tests, leurs indications d'utilisation et l'interprétation des résultats obtenus.

Compte tenu de la non-spécificité des symptômes cliniques associés au COVID19, ce dernier diagnostic repose sur des outils radiologiques (Tomodensitométrie) (TDM) et biologiques. Cette dernière peut reposer directement sur l'identification du virus par détection d'ARN viral (diagnostic moléculaire) ou de protéines virales (détection d'antigène), ou indirectement sur la détection d'anticorps anti-SARS CoV2 produits après infection (test sérologique). (**Berkani et al., 2020**)

## **VI.1. Diagnostic biologique direct du COVID-19**

### **VI.1.1. Diagnostic moléculaire du COVID-19**

Le diagnostic moléculaire du COVID-19 repose sur des tests d'amplification des acides nucléiques (Nucleic Acid Amplification Tests ou NAAT), dont la technique de RT-PCR (Retrotranscription - Polymerase Chain Reaction) en temps réel ou RT-qPCR est recommandée (gold standard) (**Chu et al., 2020**). En dépit de sa grande sensibilité et spécificité, cette technique n'est pas épargnée des résultats faussement négatifs.

En se basant sur la biologie du virus SARS CoV2 chez l'Homme, les principaux prélèvements effectués à visée diagnostique sont issus des voies respiratoires supérieures : Ecouvillons nasopharyngés (NP), oropharyngés (OP), aspiration nasale,... ou inférieures comme les crachats, le liquide bronchoalvéolaire (LBA), l'aspiration endotrachéale et la biopsie bronchique. Le recours à d'autres types de prélèvements comme les selles est envisageable. (**Tang et al., 2020**).

En dehors de la RT PCR en temps réel, d'autres méthodes moléculaires ont été développées et évaluées dans le monde pour la détection du SARS CoV2, incluant la technique RT-LAMP (Reverse Transcription Loop-mediated isothermal Amplification), NASBA (Nucleic Acid Sequence Based Amplification), amplification recombinaise polymérase, caractérisées par une amplification isotherme des acides nucléiques, ainsi que la technique CRISPR (clustered regularly interspaced short palindromic repeats).(**Udugama et al., 2020**).

### **VI.1.2. Tests antigéniques pour le diagnostic biologique du COVID-19**

Des tests immunologiques ont été développés pour permettre une détection rapide des tests immunochromatographiques les plus courants pour les antigènes du SARS-CoV2. Théoriquement,

ces tests ont l'avantage de fournir des résultats rapides avec à moindre coût mais manquent de sensibilité, tout comme le virus de la grippe. (Berkani et al., 2020).

Comme pour le test PCR, le test antigénique est réalisé à partir d'un prélèvement nasopharyngé, ou nasal. Il s'agit d'une technique rapide qui vise à détecter des protéines spécifiques du virus SARS-CoV-2 (ou antigènes), et non son ARN. Des anticorps monoclonaux spécifiques du SARS CoV2 (Glycoprotéine spike « S » ou protéine de la nucléocapside « N ») ont été produits et différents tests rapides antigéniques ont été développés. Vu la variabilité de la charge virale d'un patient à l'autre, de faux négatifs peuvent être obtenus avec ces tests en fonction de la charge virale du patient et de l'échantillon prélevé. (Diao et al., 2020).

## VI.2. Diagnostic biologique indirect ou sérologique du COVID-19

Les tests sérologiques sont définis comme une analyse du sérum ou du plasma sanguin et ont été étendus sur d'autres fluides biologiques pour la détection de la présence d'anticorps IgM, IgA et IgG. Ils peuvent être soit automatisables, soit des tests unitaires (Figure 14)

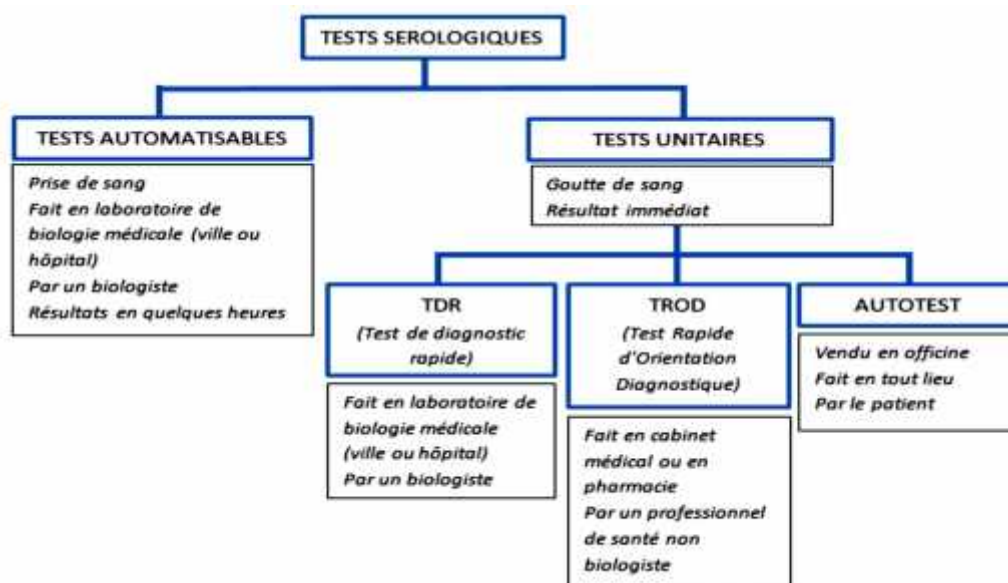
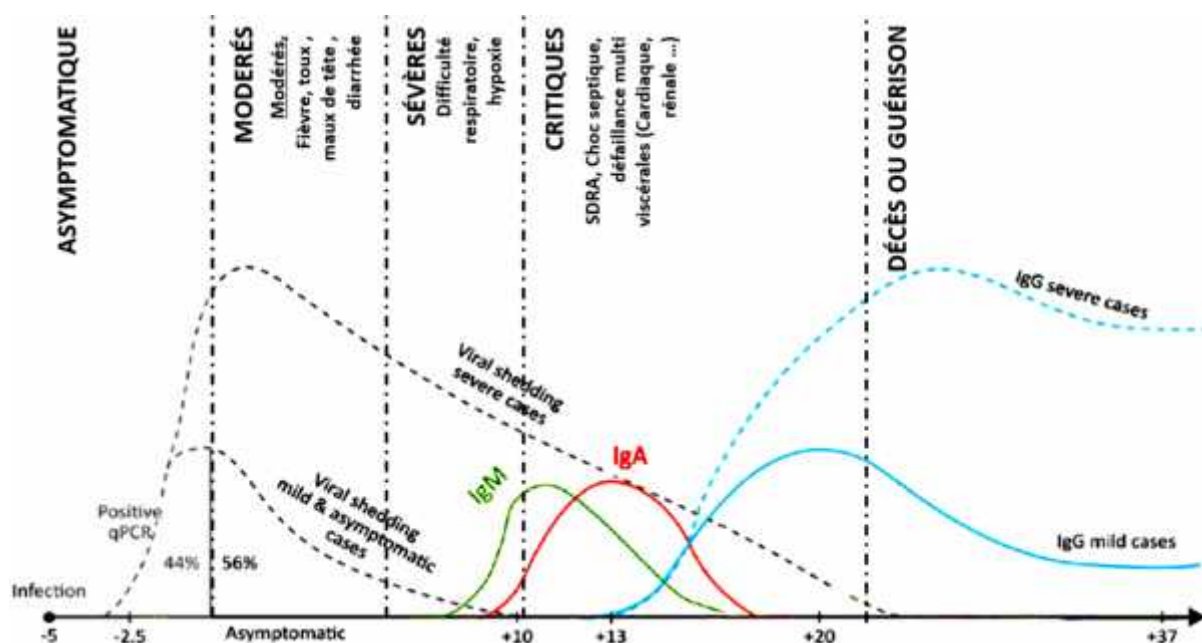


Figure 14 : Les différents types des tests sérologiques (HAS, 2020)

Plusieurs tests sérologiques, notamment les tests immuno-enzymatiques (ELISA), les tests de chimioluminescence (CLIA), Test immunochromatographique en flux latéral (test rapide) (LFIA) de détection des anticorps par immunochromatographie ou immunofluorescence ont été mis au point depuis le début de la pandémie de SARS-CoV-2. Selon le test utilisé, ils peuvent détecter des IgM, des IgA, des IgG ou des anticorps totaux (Mekonnen et al., 2021).

### VI.2.1. Dynamique sérologique du COVID-19

La Haute Autorité de la Santé (HAS) résume les connaissances actuelles sur la dynamique sérologique de COVID-19 : "La production d'immunoglobulines M (IgM) débute à partir du 5<sup>ème</sup> jour suivant l'apparition des symptômes, deviendrait détectable chez certains patients à partir du 7<sup>ème</sup> jour et chez la totalité des patients au cours de la 2<sup>ème</sup> semaine après l'apparition des symptômes. La production des d'immunoglobulines G (IgG) survient légèrement en décalé par rapport celle des IgM, mais peut également être fréquemment quasi concomitante de cette dernière. La production d'IgM et/ou d'IgG est donc détectable chez les patients symptomatiques à partir de la 2<sup>ème</sup> semaine suivant l'apparition des symptômes. Les taux d'anticorps semblent plus élevés pour les cas les plus sévères (Figure 15) (Grangeot-Keros, 2020).



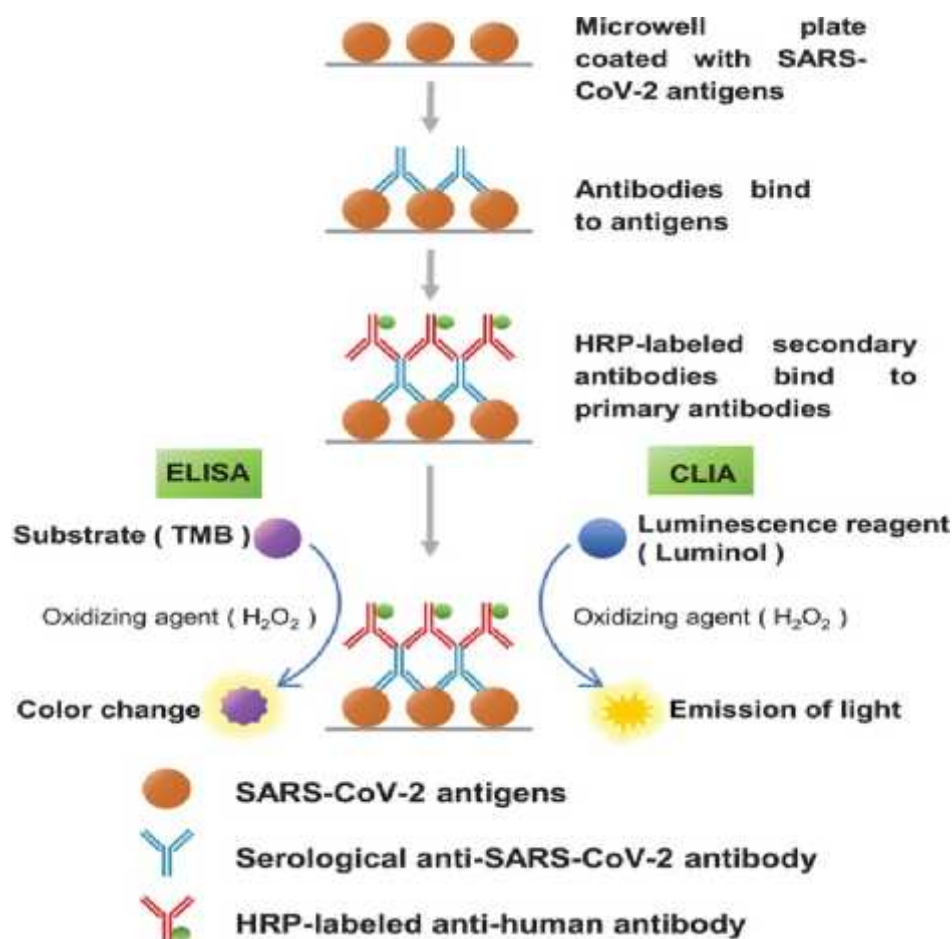
**Figure 15 :** Différentes évolutions cliniques, cinétique de la réponse immunitaire adaptative et l'élimination virale dans le COVID-19 (Matricardi et al., 2020).

Il a également été rapporté des cas avec des productions d'anticorps plus tardives, au-delà du 15<sup>ème</sup> jour après l'apparition des symptômes, et jusqu'à 30 jours après l'infection, notamment chez des patients asymptomatiques ou pauci symptomatiques. Les taux d'IgG sériques semblent cependant proportionnels à l'intensité de la charge virale et à la sévérité des symptômes. (Grangeot-Keros, 2020).

D'après l'analyse de l'épitope antigénique du SARS-CoV et du SARS-CoV-2, les protéines N et S devraient être des cibles potentielles d'antigène avec un grand nombre d'épitopes pour l'induction de la réponse des lymphocytes T et de la réponse des lymphocytes B, ce qui pourrait montrer des perspectives prometteuses pour le développement de vaccins et l'induction de réponses immunitaires à long terme. (Ahmed et al., 2020).

### VI.2.2. Dosage immunoenzymatique (ELISA)

L'ELISA est une technique de micropuits sur plaque conçue pour détecter et quantifier des substances telles que des peptides, des protéines, des anticorps et des hormones. Le test peut être qualitatif ou quantitatif, et le délai d'obtention des résultats est généralement de 1 à 5 heures.



**Figure 16 :** Principe d'ELISA et CLIA pour les anticorps COVID-19 IgM/IgG (Xu et al., 2020).

Dans le cas du SRAS-CoV-2 comme le montre la (figure 16), les puits de plaque sont généralement recouverts d'une protéine virale. S'ils sont présents, les anticorps antiviraux dans les échantillons de patients se lieront spécifiquement, et le complexe anticorps-antigène lié peut être détecté avec un anticorps conjugué supplémentaire pour produire une lecture colorimétrique. La quantité de changement de couleur est une mesure quantitative du nombre d'anticorps présents dans l'échantillon.

Le test ELISA est rapide et a la capacité de tester plusieurs échantillons et est adaptable à l'automatisation pour un débit accru. (Berkani et al., 2020).

Le test "Vidas SARS-CoV-2" de Biomerieux®, disponible au laboratoire, utilise le principe de l'enzyme linked fluorescent assay ou ELFA, proche de l'ELISA. C'est une méthode

immunoenzymatique automatisée de type sandwich en 2 étapes à une détection finale en fluorescence.

### VI.2.3. Les tests de chimioluminescence (CLIA)

Les tests CLIA utilisent la chimioluminescence pour quantifier le niveau d'anticorps présents dans l'échantillon et ont une sensibilité et une spécificité élevées. C'est un test similaire à l'ELISA, bien que l'anticorps lié au substrat soit détecté par luminescence (**Figure 16**). Les antigènes du SRAS-CoV-2 sont conjugués à de l'isothiocyanate de fluorescéine et liés à des particules magnétiques. Les anticorps dans l'échantillon se lient aux antigènes et sont ensuite visualisés par chimioluminescence à l'aide d'un anticorps de détection. Les avantages de CLIA incluent la large plage dynamique, l'intensité élevée du signal, l'absence d'émissions interférentes et la grande stabilité des réactifs. (**Martín et al., 2021**).

De plus, le processus de laboratoire est entièrement automatisé afin que des centaines d'échantillons puissent être examinés par jour. Dans l'ensemble, les délais les plus courts pour la détection des IgM et des IgG après l'apparition des symptômes sont de 1,5 et 2 jours, atteignant des taux de détection de 100 % entre 8 et 14 jours après l'apparition des symptômes.

### VI.2.4. Test immunochromatographique en flux latéral (test rapide) (LFIA)

LFIA est une méthode basée sur l'immunochromatographie rapide, qui utilise des antigènes SARS-CoV-2 conjugués à l'or colloïdal (**Li et al. 2020**). Habituellement, il ne nécessite que quelques gouttes de sang total provenant d'une piqûre au doigt placée sur la bandelette réactive, après quoi l'échantillon migre vers des bandes fixes d'antigènes SARS-CoV-2 liés. Si l'échantillon contient des anticorps spécifiques du SRAS-CoV-2, ceux-ci se lieront aux antigènes, ce qui donnera une bande visible. Les avantages des LFIA incluent leur rapidité (~15 minutes) et leur facilité d'utilisation. (**Peeling et al., 2020**).

### VI.2.5. Avantages des tests sérologiques

Les tests sérologiques offrent certains avantages par rapport à la RT-PCR (**Carter et al., 2020**):

- Les tests sérologiques détectent les anticorps qui sont connus pour être beaucoup plus stables que l'ARN viral. En conséquence, les échantillons sérologiques IgM/IgG sont moins sensibles à la détérioration pendant le prélèvement, le transport, le stockage que les échantillons destinés à la RT-PCR.

- Les anticorps sont généralement uniformément distribués dans le sang, les échantillons sérologiques ont des variations beaucoup moins importantes que les échantillons d'ARN viral issus

des prélèvements nasopharyngés et peuvent être facilement collectés avec une gène mineure liée au prélèvement pour le patient.

- Contrairement à la RT-PCR, les tests sérologiques peuvent détecter une infection ancienne car les anticorps spécifiques du virus (contrairement à l'ARN viral) peuvent persister dans le sang pendant plusieurs semaines / mois après le début des symptômes.

# *Matériel et méthodes*



## I. Type, lieu et période d'étude

En vue de déterminer la place des tests sérologiques dans le diagnostic biologique du Covid-19, une étude descriptive prospective a été menée au niveau de deux laboratoires d'analyses médicales : **Le laboratoire D<sup>r</sup> Boumâaraf** et **Le laboratoire "Ettawfik"** de la wilaya de Khenchela. Note population d'étude sont toutes les personnes qui se sont présentées au laboratoire d'analyses médicales D<sup>r</sup> Boumâaraf pour un test sérologique du Covid -19 durant le mois de Mars 2022. Chaque personne est priée de répondre au questionnaire de dix questions comportant les informations suivantes :

- Les caractéristiques épidémiologiques : Nom, prénom, âge, sexe.
- Le profil (Patient hospitalisé, personnel de santé, etc...).
- Les facteurs de comorbidité (diabète, maladies respiratoires, etc...)
- Le statut vaccinal anti-COVID (type de vaccin administré, nombre d'injections, dates)
- Les résultats des tests sérologiques (Type de test et résultat).

Nous avons ensuite réalisé une étude statistique de tous les tests sérologiques du Covid-19 qui ont été réalisés depuis le début de cette pandémie précisément depuis Mars 2020 jusqu'au Mars 2022 au niveau de deux laboratoires d'analyses médicales : **Le laboratoire D<sup>r</sup> Boumâaraf** et **Le laboratoire "Ettawfik"** de la wilaya de Khenchela. Pour réaliser automatiquement ce test sérologique, les deux laboratoires disposent d'automates de type **VIDAS, MAGLUMI et COBAS**. Ces tests permettent actuellement de détecter différentes types d'immunoglobuline ; IgM, IgG et autres, séparément ou simultanément chez les personnes atteintes ou pas par la COVID-19 avec ou sans symptômes.

## II. Mode opératoire

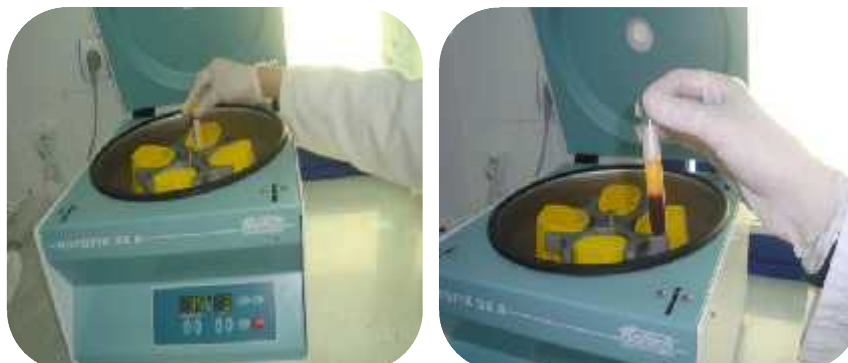
### II.1. Phase pré-analytique

Les prélèvements sanguins ont été faits à 08 heures du matin, chaque personne a été prélevée par ponction veineuse au pli du coude. Le sang total (3 ml) a été collecté dans des tubes en plastique avec héparinate de lithium (héparinés) ou des tubes secs.



**Photographie 01** : Recueil des prélèvements sanguins

Sur les tubes sont mentionnés le nom et prénom du patient puis sont centrifugés à l'aide d'une centrifugeuse de paillasse pour récupérer le sérum ou le plasma (20 minutes à 2000 g ou 10 minutes à 3900 g).



**Photographie 02 :** Centrifugation des échantillons

Les échantillons peuvent être conservés dans les tubes primaires bouchés à +18 °C/+25 °C pendant 6 heures au maximum ou aliquotés +2 °C/+ 8 °C pendant deux jours. Au-delà, congeler le sérum ou le plasma à -19 °C/-31 °C.

### II.2. Phase analytique

Le sérum ou le plasma obtenu après centrifugation sera utilisé par les automates pour le dosage d'IgG et IgM spécifiques du SARS-COV-2, nous allons exposer dans les paragraphes ci-dessous le principe opératoire de chaque automate.

#### II.2.1. VIDAS SARS-COV-2 IgG /Ig M

Lancé il y a 30 ans, VIDAS® a transformé le domaine des immunoessais en offrant aux laboratoires un accès universel à une technologie simple, automatisée et robuste fournissant des résultats rapides et fiables. Aujourd'hui, VIDAS® est toujours le système d'immunoessais le plus utilisé dans les laboratoires cliniques du monde entier.

VIDAS® SARS-COV-2 IgG /IgM est un dosage qualitatif automatisé destiné à être utilisé sur la gamme d'instruments VIDAS®, pour la détection des immunoglobulines G/M (IgG/IgM) spécifiques du SARS-CoV-2 dans le sérum ou le plasma humain (héparine de lithium) en utilisant la technique ELFA (Enzyme Linked Fluorescent Assay).



**Photographie 03** : L'automate VIDAS SARS-COV-2 IgG/IgM

Le coffret des réactifs contient :

- **Les cônes (SPR)** sont identifiés par le code « 9COG » pour la détection des IgG et le code « 9COM » pour la détection des IgM.
- **La cartouche** composée de 10 puits recouverts d'une feuille d'aluminium scellée et étiquetée. L'étiquette comporte un code à barres reprenant principalement le code du dosage. Le premier puits comporte une partie prédécoupée pour faciliter l'introduction de l'échantillon. Le dernier puits est une cuvette permettant la lecture en fluorimétrie. Les différents réactifs nécessaires à l'analyse sont contenus dans les puits intermédiaires.
- **Un standard, un control positif et un control négatif.**



**Figure 17** : Réactif SARS Covid 19 sur VIDAS biomérieux (Cartouches et cônes)

### II.2.1.1. Principe opératoire

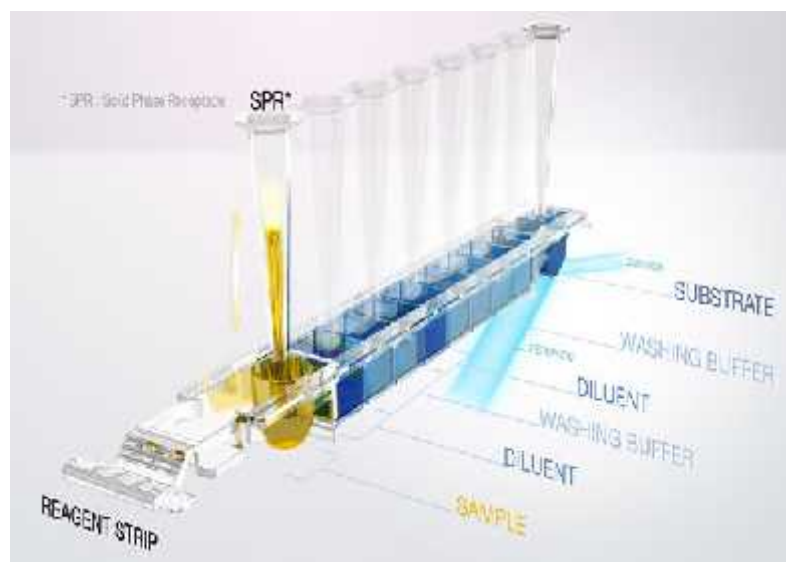
Le principe du dosage associe la méthode immunoenzymatique par sandwich en deux étapes à une détection finale en fluorescence (ELFA).

Le cône (SPR) à usage unique sert à la fois de phase solide et de système de pipetage. Les réactifs de la cartouche à usage unique sont prêts à l'emploi et pré-répartis. (**Photographie 04**)



**Photographie 04** : Insertion des cônes et des barrettes dans l'automate.

Les étapes réactionnelles sont réalisées automatiquement dans l'instrument. Le milieu réactionnel est aspiré, puis refoulé plusieurs fois dans le cône. Après l'étape de dilution des échantillons, les IgG du SARS-CoV-2 sont capturées par l'antigène recombinant du SARSCoV-2 enrobé à l'intérieur de la paroi des cônes (SPR). Des étapes de lavage éliminent les composés non fixés. Dans un deuxième temps, les IgG sont spécifiquement détectées par les anticorps anti-IgG humains marqués à la phosphatase alcaline. Des étapes de lavage éliminent les composés non fixés.



**Figure 18** : Les étapes réactionnelles réalisées automatiquement dans l'automate.

Lors de l'étape finale de recherche, le substrat (4-méthyl-ombelliferyl phosphate) est aspiré, puis refoulé dans le cône. L'enzyme du conjugué catalyse la réaction d'hydrolyse de ce

substrat en un produit (4-Méthyl-ombelliférol) dont la fluorescence émise est mesurée à 450 nm. L'intensité du signal de fluorescence est proportionnelle au niveau d'anticorps présent dans l'échantillon.

À la fin du test, les résultats sont calculés automatiquement par l'instrument, conformément à l'étalon S1 mémorisé et une valeur test est obtenue. Puis les résultats peuvent être imprimés.

**Remarque : Le même principe opératoire est utilisé pour la détection d'IgM (VIDAS SARS-COV-2 IgM).**

### **Calcul des résultats**

Une fois le test terminé, les résultats sont analysés automatiquement par le système informatique. L'instrument effectue deux mesures de fluorescence dans la cuvette de lecture pour chacun des tests. La première lecture prend en compte le bruit de fond dû à la cuvette substrat avant mise en contact du substrat avec le cône.

La seconde lecture est effectuée après incubation du substrat avec l'enzyme éventuellement présente dans le cône.

Le calcul de la RFV (Relative Fluorescence Value) est le résultat de la différence des deux mesures. Il apparaît sur la feuille de résultats.

La RFV du patient est interprétée par le système VIDAS® de la manière suivante :

Valeur du test = RFV patient / RFV standard

Cette valeur du test ainsi que l'interprétation figurent également sur la feuille de résultat.

### **Interprétation des résultats**

L'interprétation des résultats en fonction de la valeur du test (i) est la suivante :

<b>Indice</b>	<b>Interprétation</b>
<b>i &lt; 1,00</b>	<b>Négatif</b>
<b>i ≥ 1,00</b>	<b>Positif</b>

#### **II.2.2. Elecsys Anti-SARS-CoV-2 COBAS® (Roche)**

Elecsys Anti-SARS-CoV-2 est un test immunologique pour la détection qualitative in vitro des anticorps IgG/ IgM dirigés contre le coronavirus 2 responsable du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2) dans le sérum et le plasma humains. Le test est une aide à la détermination de la réaction immunitaire au SARS-CoV-2.

Ce test par électro-chimiluminescence « **ECLIA** » s'utilise sur les systèmes ou automates d'immunoanalyse **COBAS e**.

Pour cette technique un plasma recueilli sur EDTA dipotassique et EDTA tripotassique peut aussi être utilisé.



**Photographie 05 :** L'automate COBAS® (Roche) Anti-SARS-CoV-2

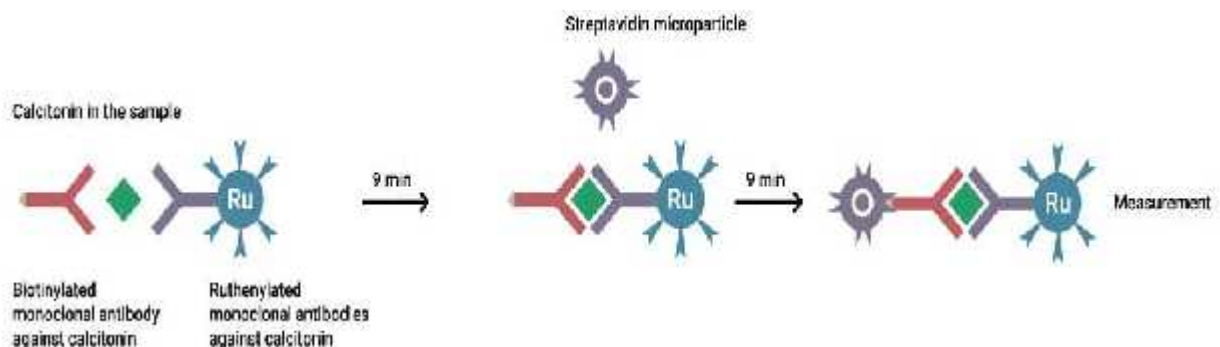
### II.2.2.1. Principe opératoire

Méthode « sandwich ». Durée totale du cycle analytique : 18 minutes.

1<sup>ère</sup> incubation : 20 µL d'échantillon sont mis en présence d'un antigène recombinant spécifique au SARS-CoV-2 biotinylé et d'un antigène recombinant spécifique au SARS-CoV-2 ruthénylé. Il se forme un « sandwich ».

2<sup>ème</sup> incubation: les microparticules tapissées de streptavidine sont ajoutées dans la cuvette réactionnelle. Le complexe immunitaire est fixé à la phase solide par une liaison streptavidine-biotine.

Le mélange réactionnel est aspiré dans la cellule de mesure où les microparticules sont maintenues au niveau de la surface de l'électrode par un aimant. L'élimination de la fraction libre est effectuée par le passage de ProCell ou ProCell M.



**Figure 19 :** Principe du test ECLIA (Electro Chemi Luminescence Immuno Assay)

Une différence de potentiel appliquée à l'électrode déclenche la production de luminescence qui est mesurée par un photomultiplicateur. (Figure 19)

Le logiciel détermine automatiquement les résultats en comparant le signal électrochimiluminescent généré par la réaction avec la valeur seuil ayant été obtenue lors d'une calibration.

**Calcul des résultats**

L'analyseur calcule automatiquement le rapport échantillon/seuil (E/S) à partir des mesures du **Contrôle négatif** (ACOV2 Cal1) et du **Contrôle positif** (ACOV2 Cal2).

Le résultat d'un échantillon est présenté comme « réactif » ou « non réactif » ou sous forme de rapport échantillon/seuil (rapport E/S).

**Interprétation des résultats**

Les résultats obtenus avec le test Elecsys Anti-SARS-CoV-2 peuvent être interprétés de la façon suivante :

<b>Résultat numérique</b>	<b>Alerte résultat</b>	<b>Interprétation</b>
E/S < 1.0	Non réactif	Négatif pour les anticorps anti-SARS-CoV-2
E/S ≥ 1.0	Réactif	Positif pour les anticorps anti-SARS-CoV-2

**II.2.3. MAGLUMI 2019-nCoV IgM/IgG**

Le MAGLUMI 2019-nCoV IgM/IgG est un test immunologique par chimioluminescence de capture pour les IgM et un test par chimioluminescence indirecte pour les IgG.



**Photographie 06 :** Automate MAGLUMI 800 (Snibe).

Deux cassettes de réactifs sont utilisées séparément, l'une pour détecter les anticorps IgG contre le SRAS-CoV-2 et l'autre pour détecter les anticorps IgM à partir de bandelettes contenant des échantillons du sérum des patients (160µL) codées «code à barres ». Une fois le test terminé le système génère un rapport avec les résultats des tests IgM et IgG.

### **II.2.3.1. Principe opératoire**

#### **Cassette pour la détection des IgM**

Les complexes immuns sont formés en mélangeant soigneusement et en incubant l'échantillon, un tampon et des billes magnétiques recouvertes d'anticorps monoclonal anti-IgM humain. Après précipitation dans un champ magnétique, le surnageant est décanté et soumis à un cycle de lavage.

Ensuite, des antigènes recombinants 2019-nCoV exprimant la protéine de pointe S et la protéine de nucléocapside N ont été ajoutées, marqués avec ABEI (N-(4-Aminobutyl)-N-ethylisoluminol), et incubés pour former des complexes immuns. Après précipitation dans un champ magnétique, le surnageant est décanté et soumis à un autre cycle de lavage. Par la suite, le tampon de départ est ajouté pour initier la réaction de chimiluminescence. Le signal lumineux est mesuré par le photomultiplicateur en unités lumineuses relatives (RLU) qui est proportionnel à la concentration d'IgM présente dans l'échantillon.



**Photographie 07 :** Cassettes pour la détection des IgM et des IgG codées avec un code à barres.

#### **Cassette pour la détection des IgG**

Pour la détection des IgG le même principe que celui des IgM est utilisé avec une seule différence. Dans la première étape les billes magnétiques sont recouvertes d'antigènes recombinants 2019-nCoV.



**Photographie 08 :** Insertion des cassettes et des échantillons de sang des patients.

### Calcul des résultats

L'analyseur calcule automatiquement la sortie numérique de chaque échantillon au moyen d'une courbe d'étalonnage générée par une procédure d'étalonnage en deux points. Les résultats sont exprimés en unité d'absorbance AU/mL. A la fin les résultats sont reportés comme « réactif » et « non réactif ».

### Interprétation des résultats

- Non-réactif : un résultat inférieur à 1.00 AU/mL (<1.00 AU/mL) est considéré comme non- réactif.
- Réactif : un résultat supérieur ou égal à 1.00 AU/mL ( 1.00 AU/mL) est considéré comme réactif.

Analyse	Résultats	Interprétation	Description
SARS-CoV-2 IgG	<1.00 AU/mL	SARS-CoV-2 IgG Non-Réactif	IgG anti SARS-CoV-2 non détectés
	1.00 AU/mL	SARS-CoV-2 IgG Réactif	Ig Ganti SARS-CoV-2 détectés
SARS-CoV-2 IgM	<1.00 AU/mL	SARS-CoV-2 IgM Non-Réactif	IgM anti SARS-CoV-2 non détectés
	1.00 AU/mL	SARS-CoV-2 IgM Réactif	IgM anti SARS-CoV-2 détectés.

### II.3. Phase post-analytique

C'est l'étape de validation biologique des analyses réalisée par les biologistes Elle fait suite à la vérification analytique réalisée par les techniciens ou les biologistes. Elle précède le rendu des résultats au patient et/ ou au prescripteur.

La validation biologique est une opération de contrôle de la vraisemblance et de la cohérence de l'ensemble des résultats d'une demande d'examen, dans le contexte du dossier patient, confrontant cet ensemble de résultats avec les résultats antérieurs disponibles et avec les

éléments cliniques pertinents disponibles (état clinique du patient, motif de la demande d'examens, traitements mis en œuvre ...). Le résultat validé est finalement imprimé et rendu au patient, un modèle du compte-rendu de résultat Ac anti-SARS-CoV-2 est représenté sur la (figure 20).

40000

Éditée le : 19/05/2021  
Echantillon prélevé le : 19/05/2021 à 12:28  
Né(e) le : Age : 52 Ans

116520 Dossier : 19/05/2021-129 Page 1 sur 1  
Au Laboratoire

**SEROLOGIE**

**SEROLOGIE COVID-19 ( IGG / IGM )**  
Technique: Dosage immunologique par chimiluminescence (CLIA) Snibe.

**Ac anti-SARS-CoV-2 IGG:** ..... 13.82 Ua / ml ( 0 à 1 )\*

Ua/ml <1.00 ..... Serologie NEGATIVE  
Ua/ml >1.00 ..... Serologie POSITIVE.

**Ac anti-SARS-CoV-2 IGM:** ..... 0,01 Ua / ml ( 0 à 1 )

Ua/ml <1.00 ..... Serologie NEGATIVE  
Ua/ml 1.00 - 4.00 ..... Serologie equivoque a controler apres 7 jrs si IGG est négative.  
Ua/ml >4.00 ..... Serologie POSITIVE.

**Interpretation:**

IgM+ / IgG+ : Infection en cours si symptomatologie récente, ou contact antérieur avec le virus si asymptomatique.  
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, A controler apres 7 a 10 jours selon l'evolution clinique

\* Ce test renseigne uniquement sur un contact antérieur avec le virus.

**Caracteristiques de Performance:**  
Sensibilité: 95.6%  
Spécificité: 96.0%

Figure 20 : Modèle du compte-rendu de résultat Ac anti-SARS-CoV-2

- 1 : Technique et automate utilisés
- 2 : Type de test réalisé
- 3 : Résultat du test
- 4 : Seuil de positivité
- 5 : Interprétation du résultat.
- 6 : Conclusion.

### III. Signification clinique d'un résultat de test sérologique IgM / IgG.

Le tableau I montre l'interprétation clinique de toutes les situations possibles qui peuvent être rencontrées lors du test d'un patient avec un test sérologique IgM / IgG.

Tableau I : Signification clinique d'un résultat de test sérologique IgM / IgG.

Résultats obtenus		Signification clinique
Ig M	Ig G	
-	-	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Il n'y a pas évidence d'une infection actuelle ou antérieure.</li> <li>2. Il faut se rappeler qu'un minimum de 4 jours depuis le début des symptômes ou de 7 jours après l'exposition au virus est nécessaire pour qu'apparaissent les anticorps comme positifs. Ceci signifie que le test des anticorps ne peut pas détecter une infection dans la phase initiale de la contagion.</li> <li>3. Si un doute d'infection récente existe, en dépit de ce résultat, un test de PCR peut être réalisé. Une autre option étant de refaire un test d'anticorps quelques jours plus tard.</li> </ol>
+	-	<p>Ce résultat suggère une infection dans un stade précoce.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Si le résultat ne coïncide pas avec la réalité clinique du patient (par exemple s'il n'y a pas de symptômes) il se pourrait que se soit un faux positif. Le résultat peut être confirmé par un test de PCR</li> </ol>
+	+	Patient dans la phase active de l'infection
-	+	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Il a une guérison de la maladie et le patient n'est plus infectieux.</li> <li>2. Un certain niveau d'immunité au Covid 19 est possible, bien qu'il n'est pas possible d'affirmer dans quelle mesure ni pour combien de temps. Il est donc recommandé de continuer à être prudent.</li> </ol>

# *Résultats et Discussion*



## I. Caractéristiques épidémiologiques

### I.1. La population étudiée en Mars 2022

Durant notre période de stage (Mars 2022), 62 patients se sont présentés au laboratoire d'analyses médicales **D<sup>r</sup> Boumâaraf** pour un test sérologique Covid-19. Les résultats obtenus peuvent être dû à l'amélioration significative de la situation épidémiologique en Algérie et toutes les mesures de sécurité et de confinement sont levées. Le nombre de nouveaux cas et de décès sont toujours en baisse et les Algériens ne sont plus aussi vigilants qu'au début de la pandémie.

Parmi ces patients, 34 hommes font partie d'une délégation chinoise qui exerce au niveau de l'**Entreprise de constructions mécaniques de Khenchela (ECMK)**. Cette usine est l'un des principaux fournisseurs en armes d'infanterie des forces armées algériennes spécialisée dans la fabrication et la commercialisation de tous types d'armement léger, en plus des pièces de rechange et de l'outillage.

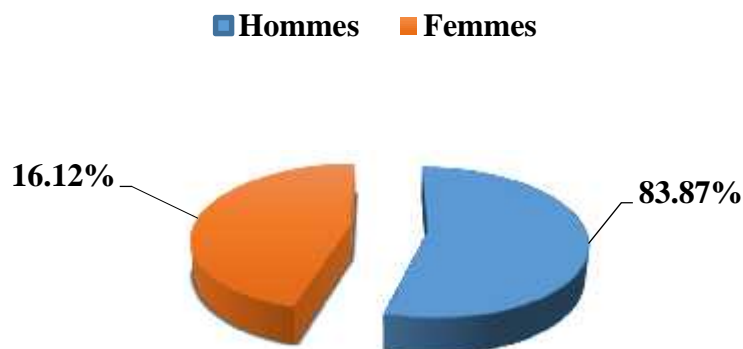
Les membres de cette délégation ont déjà fait un test RT-qPCR et sont venus au laboratoire pour confirmation de leurs résultats. En effet, depuis le 20 mars 2022, l'entrée en Algérie nécessite la preuve d'un carnet de vaccination délivré moins de neuf mois avant le voyage, ou un test PCR négatif effectué moins de 72 heures avant l'heure d'arrivée pour les personnes non vaccinées, et celles dont le carnet de vaccination a été délivré plus de neuf mois avant le voyage.

Dans l'ensemble, bien que le test RT-qPCR puisse être approprié pour la détection du SRAS-CoV-2 pendant la phase aiguë, l'IgM / IgG est le test approprié pendant la phase chronique. Étant donné que le moment exact de l'infection est souvent inconnu, la combinaison des tests RT-qPCR et IgM / IgG peut améliorer la précision du diagnostic COVID-19. (**Berkani et al., 2020**)

Il nous a été malheureusement impossible d'avoir des réponses à notre questionnaire, tout d'abord à cause d'un manque de coopération de la part des patients présents ensuite les membres de la délégation chinoise ne se sont pas présentés en personnes, mais nous avons juste reçus leurs prélèvements sanguins centrifugés et prêts à être analysés.

#### I.1.1. Répartition des patients testés selon le sexe

La répartition par sexe des 62 patients testés sur la (**Figure 21**) montre que seulement 10 patients sont des femmes avec un pourcentage de 16.12 % alors que 52 patients sont des hommes soit un pourcentage de 83.87 %.

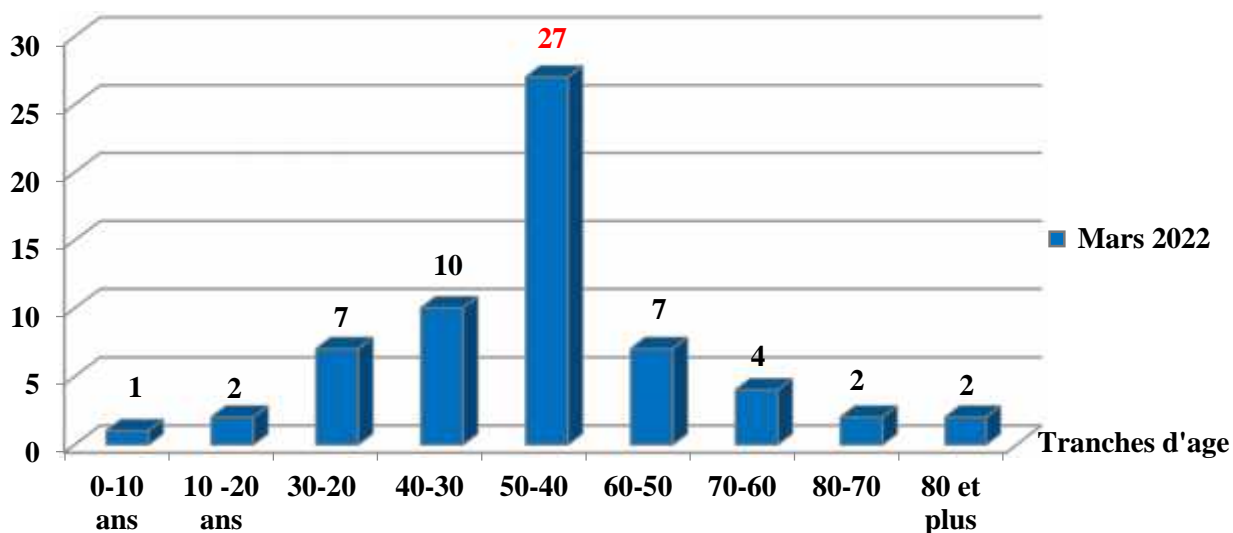


**Figure 21 :** Répartition par sexe des patients testés durant le mois de Mars 2022

### I.1.2. Répartition selon la tranche d'âge

La répartition de ces 62 patients testés par tranche d'âge sur la (Figure 22) montre que la majorité appartient à l'âge adulte actif. En effet, 43.54 % de l'ensemble des patients (27 cas) font partie de la tranche d'âge ayant entre 40 et 50 ans. 16.12 % de l'ensemble des patients (10 cas) font partie de la tranche d'âge ayant entre 30 et 40 ans. On remarque aussi que les personnes très vieilles et ayant plus de 80 ans sont très minoritaires et représente seulement 03.22 %.

Nombre de cas



**Figure 22 :** Répartition par tranche d'âge des patients testés durant le mois de Mars 2022

### I.1.3. Interprétation clinique des tests sérologique

La détection des anticorps spécifiques, par un test sérologique, permet de déterminer le statut immunitaire des individus. Cette sérologie permet d'identifier les patients ayant été en contact avec le SRAS-CoV-2.

Un résultat positif : indique que des anticorps anti-SRAS-CoV-2 IgM et/ou IgG ont été détectés. Ce résultat suggère une infection récente ou passée à la COVID-19. La présence d'anticorps contre le SRAS-CoV-2 n'est pas indicatrice d'une protection contre une infection par le SRAS-CoV-2. (Berkani et al., 2020)

Un résultat négatif : signifie que des anticorps IgM et/ou IgG anti-SRAS-CoV-2 n'ont pas été détectés dans votre échantillon. Un résultat négatif n'exclut pas une infection au SRAS-CoV-2 et peut être dû à la prise d'échantillon trop tôt suivant une infection ou chez un patient immunodéprimé. (Berkani et al., 2020)

Les résultats et l'interprétation de taux des anticorps IgM/IgG sont résumés dans le tableau II. Des modèles de comptes rendus remis aux patients sont représentés sur les figures 23, 24 et 25.

La séropositivité (présence d'anticorps) des IgG et de IgM anti-SARS-CoV-2 dans notre étude est de 14,51% (7+2 cas). Les patients dans la phase active de l'infections sont au nombre de 07 cas et leur résultats sérologique ont indiqué la présence des IgG et des IgM. Les patients dans la phase précoce de l'infections sont au nombre de 02 cas et leur résultats sérologique ont indiqué la présence seulement des IgM.

**Tableau II** : Résultats et interprétation de taux des anticorps IgM/IgG.

Résultats	Nombre de cas	Interprétation
<b>IgM+/IgG- (Positif)</b>	<b>02</b>	Présence d'IgM anti SARS-CoV2 témoignant d'une infection dans la phase précoce de l'infection ou d'une vaccination. Si le résultat ne coïncide pas avec la réalité clinique du patient (par exemple s'il n'y a pas de symptômes). Le résultat peut être confirmé par un test de PCR.
<b>IgM-/IgG+ (Négatif)</b>	<b>36</b>	Présence d'IgG anti SARS-CoV2 témoignant d'une vaccination ou d'une infection ancienne. A confronter aux données biologiques, radiologiques et cliniques du patient. A compléter éventuellement par un test PCR SARS-CoV2 en présence de symptomatologie évocatrice du Covid -19.
<b>IgM+/IgG+ (Positif)</b>	<b>07</b>	Une infection dans la phase active de la maladie.
<b>IgM-/IgG- (Négatif)</b>	<b>17</b>	Il n'y a pas évidence d'une infection actuelle ou antérieure.

Le nombre de cas relativement faible est le reflet de la situation épidémiologique actuelle en Algérie, en effet depuis janvier 2022, l'Algérie a vécu sa 4<sup>ème</sup> vague, marquée par le variant omicron. Quelques semaines après cette 4<sup>ème</sup> vague, les chiffres relatifs au nombre de cas de contaminations au Covid-19 ont connu une baisse fulgurante, pour arriver au 0 cas en avril 2022.

Dans son dernier bilan du Dimanche 29 mai 2022, le ministère de la santé a indiqué n'avoir enregistré aucun cas de contaminations au coronavirus, au cours de ces dernières 24 heures. Alors que le bilan d'hier a rapporté trois (3) cas. Ce même bilan fait état d'un seul (1) cas de guérison. (MSPRH, 2022).

Néanmoins, il faut rappeler qu'il est nécessaire de maintenir la vigilance, en respectant les règles d'hygiène, la distanciation physique et le port de masque de protection.

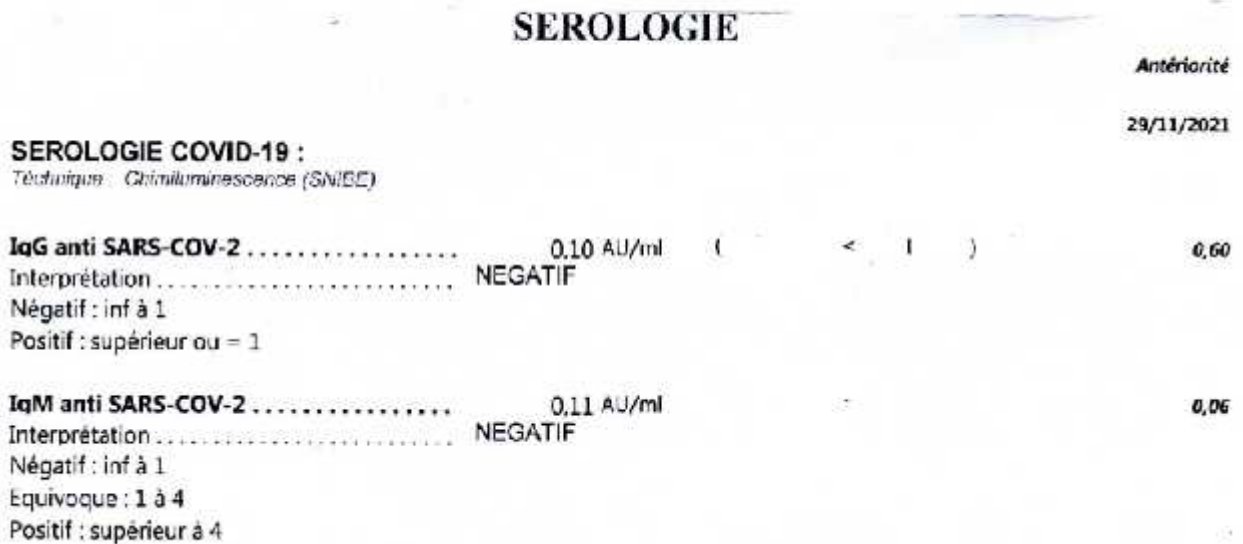


Figure 23 : Un compte-rendu de résultat Ac anti-SARS-CoV-2 IgM/IgG négatif



Figure 24 : Un compte-rendu de résultat Ac anti-SARS-CoV-2 IgG IgM positif

Compte Rendu d'Analyses			
SEROLOGIE			
Examens demandés	Résultats	Unité	Normes
SARS-COV-2 IgM <small>(1.1.1.1)</small>	2.626	Indice	
<ul style="list-style-type: none"> <li>less than 1.00: Negative</li> <li>greater than or equal to 1.00: Positive</li> </ul>			
SARS-COV-2 IgG <small>(1.1.1.1)</small>	0.000	Indice	
<ul style="list-style-type: none"> <li>less than 1.00: Negative</li> <li>greater than or equal to 1.00: Positive</li> </ul>			

Figure 25 : Un compte-rendu de résultat Ac anti-SARS-CoV-2 IgM positif

## II. Analyse statistique

Pour enrichir notre étude, nous avons aussi réalisé une étude statistique de tous les tests sérologiques **IgM/IgG** du Covid-19 qui ont été réalisés depuis le début de cette pandémie précisément depuis Mars 2020 jusqu'au Mars 2022 au niveau de deux laboratoires d'analyses médicales : **Le laboratoire D<sup>r</sup> Boumâaraf et Le laboratoire "Ettawfik"** de la wilaya de Khenchela..

Au cours de notre période d'étude 1906 individus se sont présentés aux deux laboratoires pour réaliser un test sérologique **IgM/IgG** du Covid-19. Ces demandes ont été réparties par année, 1396 tests ont été réalisés durant l'année 2020, 410 tests durant l'année 2021 et finalement 100 test durant le premier trimestre de l'année 2022.

On remarque que le nombre d'individus qui se sont présentés aux laboratoires d'analyses médicales a considérablement diminué d'une année à une autre alors que dans certains pays surtout en Europe (Italie, France),aux Etats Unis et en Inde le nombre était en élévation très rapide.

Toutefois, il faut préciser que durant la troisième vague (juillet 2021), l'Algérie a connu des records de contaminations et de victimes, notamment en raison d'une pénurie d'oxygène, alors que les nouvelles structures spéciales Covid-19 promises par le ministre de la Santé tardent à voir le jour. Plusieurs facteurs sont à l'origine de cette vague dont les plus importants sont la nature du virus circulant (variant Delta) et le relâchement des mesures de protection et de distanciation physique

On peut souligner que les tableaux spectaculaires, avec une élévation très rapide du nombre de cas et de formes sévères nécessitant le recours aux soins intensifs, décrits dans ces pays n'a pas été observé ni en Algérie, ni dans les pays du Maghreb. Plusieurs éléments peuvent être à l'origine

de cette situation. Le premier est une arrivée décalée de l'épidémie Covid-19 dans les différents pays, certains ayant été touchés dès la fin février, d'autres plus tardivement. Ce décalage a permis d'anticiper sur certaines actions et de ralentir cet afflux massif. Parmi ces actions, le confinement, instauré précocement, a probablement contribué à limiter la diffusion du virus dans la population, notamment sa vitesse de propagation. (Hannoun et al., 2020)

Le deuxième élément pouvant être évoqué est l'instauration systématique du traitement «hydroxychloroquine + azithromycine» à tous les patients confirmés Covid-19 ou ayant des images tomodensitométriques évocatrices de l'infection (Hannoun et al. 2020).

### II.1.Répartition des patients testés par tranche d'âge

La pandémie de COVID-19 a entraîné des bouleversements sans précédent, tant en Algérie que partout dans le monde. Au-delà des effets épidémiologiques, l'éclosion de la maladie touche les personnes et les groupes de manière très différente.

La répartition des individus qui se sont présentés aux laboratoires pour un test sérologique IgM/IgG du Covid-19 par tranches d'âge est représentée sur la figure 26.

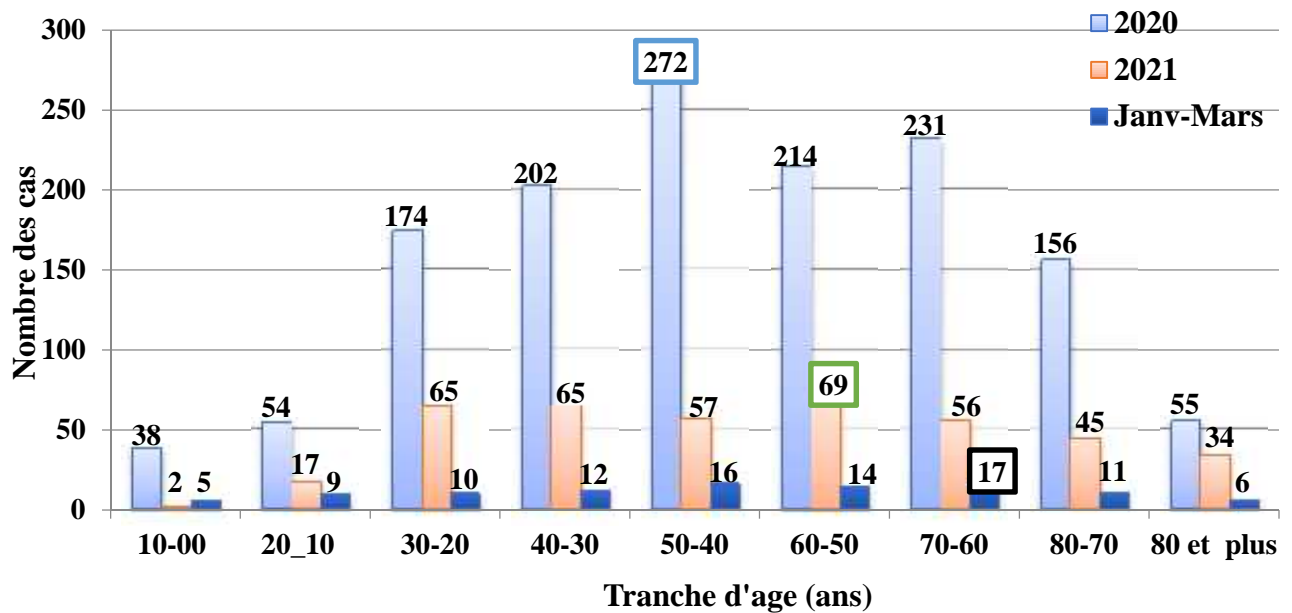


Figure 26 : Distribution des patients testés par tranche d'âge.

En termes de proportion, ce sont les adultes âgés entre 40 et 50 ans qui représentent la part la plus importante avec 272 cas durant l'année 2020, durant l'année 2021, ce sont les adultes âgés entre 50 et 60 ans qui représentent la part la plus importante avec 69 cas. Durant le premier trimestre 2022, ce sont les adultes âgés entre 60 et 70 ans qui sont dominants.

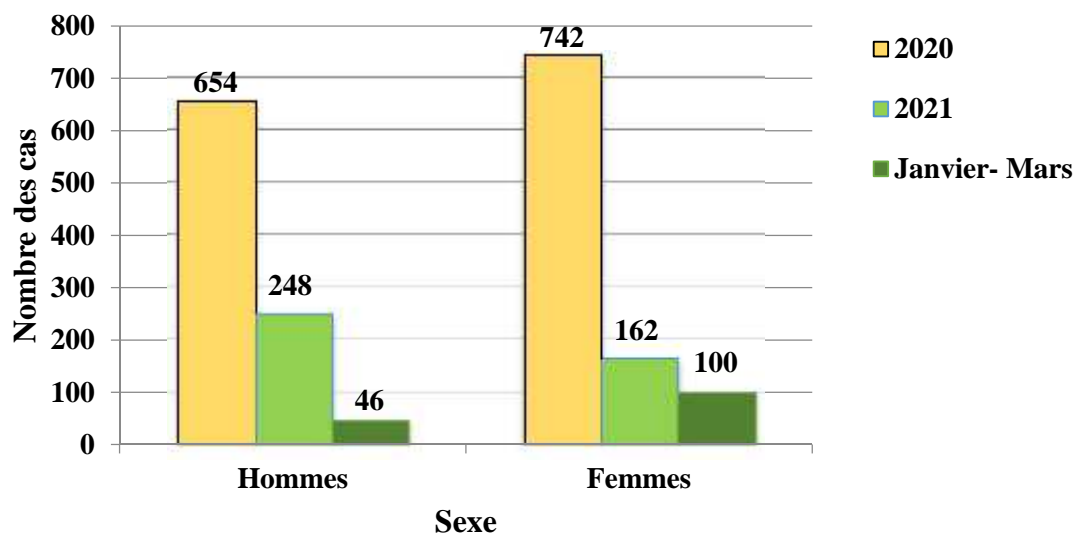
La structure par âge de la population est également un facteur à prendre en considération, l'infection Covid-19 touchant de manière préférentielle les sujets de 60 ans et plus. Or ces derniers représentent moins de 10 % (9,1 %) de la population algérienne versus 20 à 30 % dans certains

pays européens. Une mutation des souches circulantes de coronavirus n'est pas à écarter. Il a été montré que les souches qui circulaient en Europe avaient une charge virale 270 fois supérieure à la plus inoffensive variante du coronavirus (**Hannoun et al., 2020**).

D'autres facteurs encore inconnus ont pu contribuer à cette situation. Quoiqu'il en soit, l'Algérie est toujours en phase épidémique.

## II.2. Répartition des patients testés par sexe

La répartition des patients testés par sexe représentée sur la **figure 27** montre que les femmes se fassent plus tester que les hommes.



**Figure 27 :** Distribution des patients testés par sexe.

Une première explication de ce résultat réside dans les métiers occupés par les femmes, qui sont sur-représentées dans les emplois exposés au virus. En Algérie, les femmes salariées sont principalement employées dans le secteur public et elles sont majoritaires dans l'Education nationale sur les deux cycles d'enseignement fondamental. Cette domination des femmes dans les effectifs du corps enseignant est continue et se renforce pour atteindre le cycle secondaire. (**Belmihoub, 2016**)

Les femmes ont travaillé en première ligne face à la crise de la COVID-19. Elles représentent 70 % des travailleurs de la santé à l'échelle mondiale notamment en Algérie. Elles ont également joué un rôle crucial dans les services essentiels, tels que la production alimentaire et la chaîne d'approvisionnement, les secteurs du nettoyage et de la blanchisserie, et celui des soins.

Outre les métiers qu'elles occupent, Les femmes ont tendance à être plus préoccupées ou inquiétées par la pandémie que les hommes, selon plusieurs sondages effectués depuis le début de la pandémie. En août 2020, une enquête Yougov menée en France et au Royaume-Uni révélait que

64% des femmes se disaient inquiètes à l'idée de contracter ou de transmettre le Covid, contre "seulement" 54% des hommes.

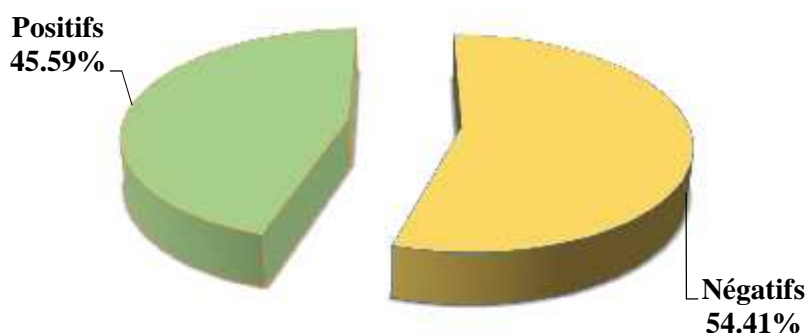
Quelques mois plus tôt, en mars 2020, un sondage canadien mettait en évidence le fait que 49% des femmes se disaient angoissées par la pandémie, contre 33% des hommes. En juin 2020, les hommes se disaient par ailleurs plus préparés à reprendre une vie "normale" que les femmes après la première vague, d'après une étude américaine parue dans *Politics and Gender*. (Cassese et al., 2020).

De quoi expliquer, du moins en partie, le fait que les femmes se fassent plus tester que les hommes.

D'autres études sont nécessaires car les explications/mécanismes possibles pour expliquer les différents profils de risque entre les hommes et les femmes ne sont pas entièrement compris ou généralisables. Nous supposons, certes sans preuves de recherche rigoureuses, que pendant le confinement, il pourrait y avoir des différences entre les sexes dans les modèles d'emploi qui permettent à plus d'hommes que de femmes de pouvoir travailler à domicile plutôt que d'avoir à se rendre au bureau.

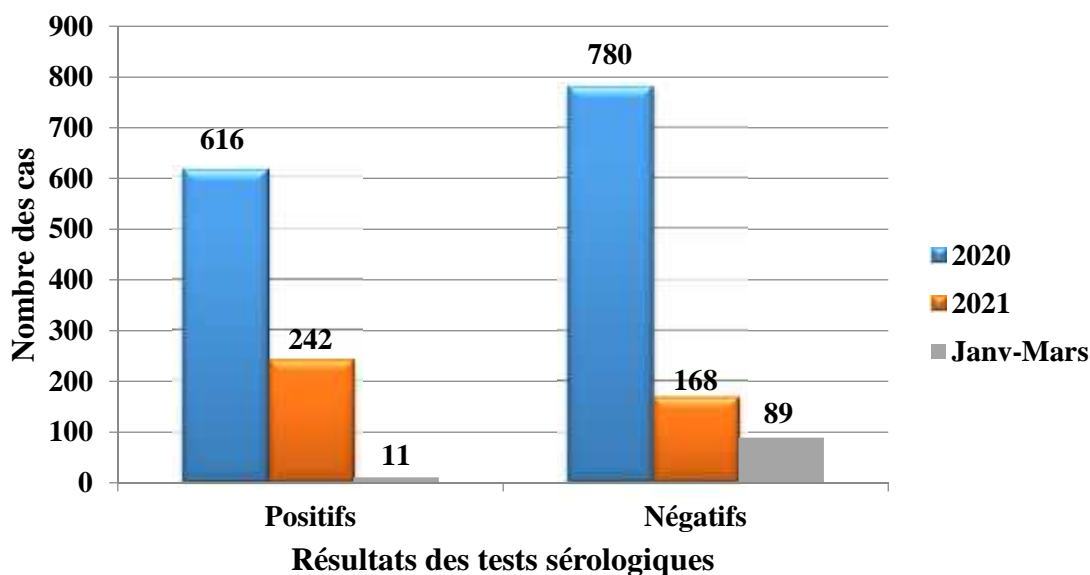
### II.3. Résultats des tests sérologiques

Durant notre période d'étude un total de 1906 tests sérologiques a été effectué aux niveaux des deux laboratoires. Les résultats obtenus montrent que 869 tests sont positifs pour la présence des IgG et IgM alors que 1037 tests sont négatifs. (Figure 28).



**Figure 28:** Résultats des tests sérologiques.

Le taux le plus importants 68.75 % des cas de covid-19 positifs a eu lieu durant l'année 2020, un taux inférieur 27.84% durant l'année 2021 et finalement un faible taux 01.26% durant le premier trimestre de l'année 2022. (Figure 29).



**Figure 29 :** Résultats des tests sérologiques par année.

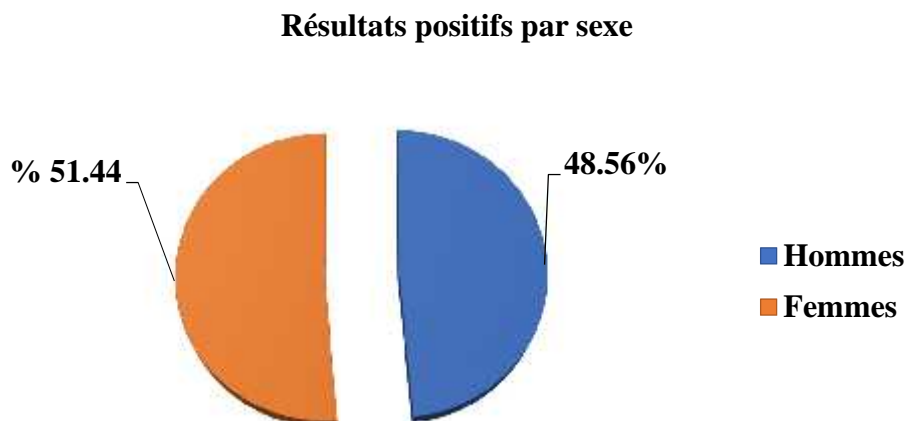
Depuis l'apparition du premier foyer de contamination au coronavirus en Algérie, le 1<sup>er</sup> mars, dans la wilaya de Blida, un plan national de riposte a été mis en place (MSPRH, 2020). Parmi les mesures prises par le gouvernement, citons la fermeture des écoles et des établissements scolaires le 15 mars, la fermeture des mosquées, la suspension temporaire de toutes les liaisons aériennes et maritimes à partir du 17 mars, et le confinement total de la wilaya de Blida et partiel à Alger le 23 mars.

#### II.4. Répartition des résultats positifs par sexe

Pour une maladie infectieuse hautement contagieuse telle que la COVID-19, il est téléologiquement logique de supposer que le comportement et le mode de vie pourraient influencer les résultats.

Il a été suggéré que les comportements masculins avec une tendance à sortir dans des endroits plus fréquentés tels que les cafés, une utilisation accrue des transports en commun pour accéder aux lieux de travail et le fait que les hommes ont tendance à se laver les mains moins fréquemment que les femmes suite à une exposition à haut risque augmenterait leur exposition et donc l'incidence de l'infection (Judah et al., 2009). Cependant, les preuves montrent que les femmes ont un taux d'infection 15% plus élevé que les hommes (Seeland et al., 2020).

Dans la littérature, il existe une hétérogénéité des données démographiques dans les populations de patients COVID-19 (Abate et al., 2020; Wu et al., 2020). La distribution des cas de sérologie IgG et IgM positifs selon le sexe sur la (figure 30) montre que les femmes sont plus infectées que les hommes, la prédominance féminine observée dans notre étude est similaire avec celles rapportées dans la littérature. (Steck et al., 2021, Clair et al., 2021)



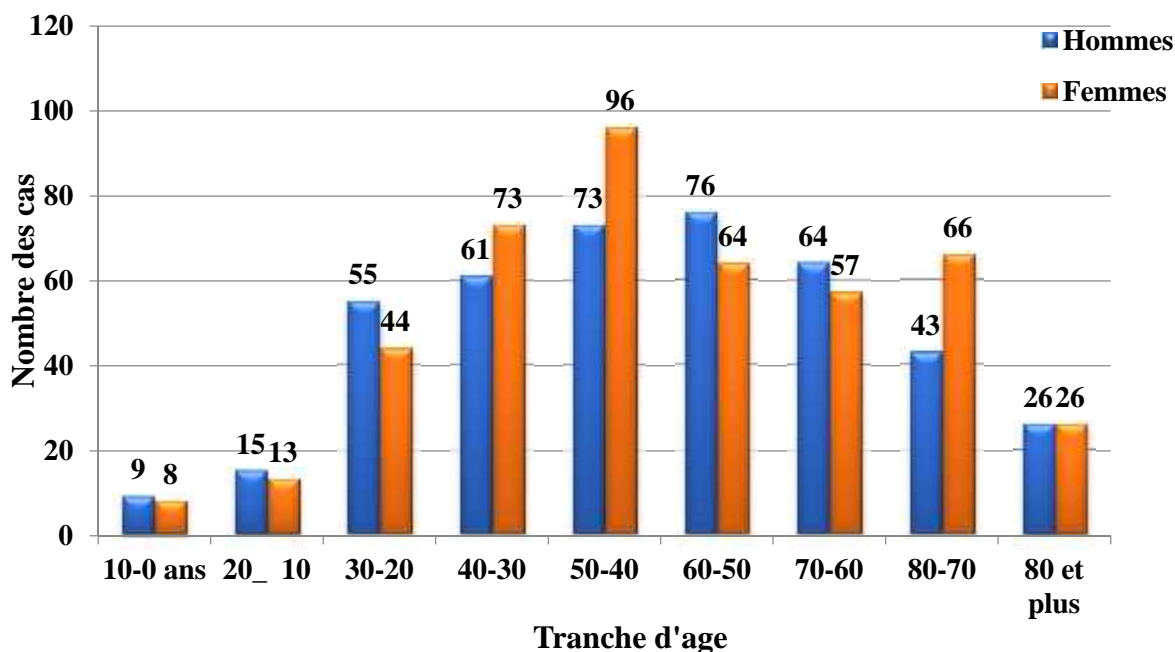
**Figure 30** : Distribution des tests sérologiques positifs par sexe.

En effet, à partir des premières données épidémiologiques disponibles, des différences entre les femmes et les hommes ont émergé. Il est apparu tout d'abord que les femmes étaient plus fréquemment infectées par le virus SARS-CoV-2 mais présentaient des formes plus souvent bénignes (**Nations unies, 2020**).

Les hommes, quant à eux, avaient des formes plus sévères et une mortalité plus élevée. Ces observations ont été possibles grâce à la stratification des analyses par sexe. (**Peckham et al., 2020**).

L'initiative « Global Health 5050 » a mis en place la plus importante base de données des cas de Covid-19 désagrégés par sexe (COVID-19 Sex-Disaggregated Data Tracker, <https://globalhealth5050.org/>). Malheureusement, les initiatrices de ce grand projet déplorent le fait qu'un nombre insuffisant de pays fournissent des données désagrégées et, plus inquiétant encore, que certains pays reviennent en arrière et arrêtent de le faire. Les données désagrégées permettent non seulement une meilleure compréhension de la maladie, mais aussi des stratégies tenant compte des disparités de genre.

Les femmes sont globalement plus infectées que les hommes avec une proportion de 52,5 % de cas confirmés contre 47,5 % selon le site GlobalHealth (<https://globalhealth5050.org/>) et ceci dans presque toutes les catégories d'âge. Des résultats obtenus durant notre étude montrent aussi des différences entre hommes et femmes dans toutes les catégories d'âge.



**Figure 31 :** Distribution des tests sérologiques positifs par sexe et par tranche d'âge.

L'analyse des résultats représentés sur la (**figure 31**), montre que pour les trois premières tranches d'âge les cas positifs chez les hommes sont supérieurs à ceux des femmes de même âge. Les raisons exactes de cette différence entre les sexes sont encore obscures. Sur la base des données de l'épidémie de SARS dans les années 2002/2003, il est suspecté que le récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA-)2, qui est présent à la fois dans le sang et dans la membrane cellulaire, joue un rôle central dans les différences entre les sexes (**Gebhard et al., 2020; Barbry et al., 2020**). La protéine permet la pénétration cellulaire du SARS-CoV-2. La concentration sanguine d'ECA-2 augmente plus fortement chez les garçons durant la puberté que chez les filles (**Swärd et al., 2020**).

Des études expérimentales chez l'animal laissent en outre à penser que les œstrogènes abaissent à la fois l'expression de l'ECA-2 dans la membrane cellulaire et inhibent l'interaction du SARS-CoV-2 avec l'ECA-2 dans les poumons. (**Steck et al., 2021**).

Les taux d'œstrogènes varient avec l'âge, augmentant chez les individus prépubères et diminuant avec l'âge. Ainsi, la baisse des taux d'œstradiol associée à l'âge pourrait être une explication de la sensibilité plus élevée et de la progression sévère du COVID-19 chez les sujets femmes plus âgés. (**Fortunato et al., 2021**).

Le fait que les différences entre les femmes et les hommes persistent dans les autres catégories d'âge suggère une cause biologique. En effet, il existe des différences de réponse immunitaire entre les femmes et les hommes tant au niveau moléculaire que cellulaire. (**Klein et Flanagan. 2016**).

De façon générale, les femmes ont un système immunitaire plus réactif. Elles en subissent les conséquences dans le cadre des maladies auto-immunes qui les touchent davantage. Mais cette plus forte réponse immunitaire peut aussi être un avantage, par exemple dans le contexte de maladies infectieuses. Il a été montré par exemple que lors de la vaccination contre la grippe saisonnière, les femmes avaient globalement une meilleure réponse immunitaire et développaient des taux d'anticorps plus élevés que les hommes. (Clair *et al.*, 2021).

Dans le cadre d'une infection à SARS-CoV-2, cette réponse immunitaire plus efficace des femmes, notamment pour combattre l'infection et éliminer la charge virale, pourrait donc expliquer leur meilleur pronostic. (Capuano *et al.*, 2020).

Une autre piste explicative se situe au niveau du processus d'entrée du virus dans la cellule. En effet, pour pénétrer dans la cellule, le virus se lie au récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) et à la protéase trans-membranaire à sérine 2 (TMPRSS2). Le gène qui code pour le récepteur à l'ACE2 est lié au chromosome X et est inhibé par les œstrogènes. Quant à la TMPRSS2, normalement présente dans les tissus de la prostate, elle est régulée par les androgènes qui augmentent sa production. Les taux d'ACE2 et de TMPRSS2 sont généralement plus élevés chez les hommes et cela facilite donc l'entrée du virus dans les cellules. Le rôle des stéroïdes sexuels dans la réponse immunitaire est important mais ne permet pas de tout expliquer. La diminution des taux d'estrogènes et de progestérone et l'immunosénescence peuvent contribuer à expliquer l'augmentation de la mortalité chez les femmes après la ménopause mais n'explique pas la persistance d'un écart entre femmes et hommes. (Newson *et al.*, 2021).

En outre, les femmes sont également surreprésentées dans les secteurs de l'économie les plus durement touchés par l'épidémie, notamment l'hébergement et les services alimentaires. Les femmes sont aussi plus susceptibles d'occuper des emplois précaires qui les rendent vulnérables. De plus, les femmes représentent environ 70% de la main-d'œuvre mondiale dans le secteur de la santé qui est un secteur essentiel pour lutter contre la pandémie, ce qui rend ces travailleuses plus vulnérables à l'infection par la maladie. (Steck *et al.*, 2021).

En novembre 2020, le Comité de suivi de l'évolution du coronavirus, qui publie un bilan quotidien, avait fait état du décès de 120 employés de la santé, en plus de 17,1% de cas testés positifs parmi les personnels soignants à l'échelle nationale. Ces chiffres montraient bien à quel point les soignants et autres employés du secteur de la santé demeuraient si peu protégés face à l'épidémie.

## *Conclusion et perspectives*



### Conclusion et perspectives

La pandémie de COVID-19 est probablement le défi mondial le plus dévastateur de ce siècle. Le COVID-19 entraîne une maladie respiratoire légère à sévère et affecte différents organes et est devenu une préoccupation mondiale depuis décembre 2019. Parallèlement, les laboratoires de biologie moléculaire et de diagnostic ont joué un rôle essentiel dans le diagnostic de la maladie en introduisant des tests sérologiques et moléculaires. Les techniques moléculaires sont des outils de détection fiables du SRAS-CoV-2 et sont utilisées pour le diagnostic des patients, en particulier au stade précoce de la maladie. Alors que les tests sérologiques sont considérés comme des outils supplémentaires pour vérifier les infections asymptomatiques, retracer les contacts antérieurs des individus, l'efficacité du vaccin et étudier la séroprévalence.

Suite à l'épidémie de COVID-19, la FDA a approuvé et autorisé une série de tests sérologiques de laboratoire pour un diagnostic précoce. Les tests sérologiques sont peu coûteux et fournissent des résultats rapides, mais ont une faible sensibilité au stade précoce de l'infection virale. Bien que les tests sérologiques ne jouent peut-être pas un rôle important dans le cas actif de COVID-19, ils pourraient être efficaces pour déterminer l'immunité des travailleurs de la santé et confirmer les cas tardifs de COVID-19 pendant l'épidémie.

Dans ce travail, nous avons étudié 1906 tests sérologiques IgM / IgG anti-SARS-CoV-2 aux laboratoires d'analyses médicales D<sup>r</sup> Boumâaraf et "Ettawfik" de la wilaya de Khenchela, les principaux résultats obtenus étaient : Une séroprévalence de 45,59 %, le facteur âge était un facteur important dans la séropositivité, vu la détection importante d'IgM / IgG anti-SARS-CoV-2 chez la population âgée de 40 à 50 ans. La distribution des cas de sérologie IgG et IgM positifs selon le sexe montre que les femmes (51.44%) sont plus infectés que les hommes (48.56%). Les différences entre les femmes et les hommes persistent aussi dans les catégories d'âge et suggère une cause biologique. En effet, il existe des différences de réponse immunitaire entre les femmes et les hommes tant au niveau moléculaire que cellulaire.

Les tests sérologiques constituent un précieux indicateur de la prévalence du SARS CoV-2 et de l'immunité collective dans une population. Ils permettront de définir la cinétique des anticorps et les performances diagnostiques des tests sérologiques, une donnée essentielle qui fait actuellement défaut en raison du caractère émergent du SARS-CoV-2.

Cette étude est à notre connaissance la première à l'échelle de la wilaya de Khenchela, pour les perspectives d'avenir, nous envisageons élargir notre population d'étude et s'adresser à d'autres laboratoires d'analyses médicales. Etudier d'autres facteurs en lien avec le COVID-19 surtout

l'effet des comorbidités et autres facteurs de risque. Envisager l'inclusion d'autres marqueurs biologiques autres que les tests sérologiques à savoir le taux des lymphocytes, le dosage des D dimères.....

D'autres études sont nécessaires car les explications/mécanismes possibles pour expliquer les différents profils de risque entre les hommes et les femmes ne sont pas entièrement compris ou généralisables. Nous supposons, certes sans preuves de recherche rigoureuses, que pendant le confinement, il pourrait y avoir des différences entre les sexes dans les modèles d'emploi qui permettent à plus d'hommes que de femmes de pouvoir travailler à domicile plutôt que d'avoir à se rendre au bureau.

La wilaya de Khenchela reste parmi les wilayas les moins touchées par la COVI-19 en Algérie. Des études supplémentaires sont nécessaires pour pouvoir identifier les facteurs expliquant cette situation épidémiologique.

## Références bibliographiques

### A

1. **Abate, B. B., Kassie, A. M., Kassaw, M. W., Aragie, T. G., Masresha, S. A. (2020).** Sex difference in coronavirus disease (COVID-19) : a systematic review and meta-analysis. *BMJ open*, 10(10), e040129.
2. **Abd El-Aziz, T. M., & Stockand, J. D. (2020).** Recent progress and challenges in drug development against COVID-19 coronavirus (SARS-CoV-2)-an update on the status. *Infection, Genetics and Evolution*, 83, 104327.
3. **Abduljalil, J. M., & Abduljalil, B. M. (2020).** Epidemiology, genome, and clinical features of the pandemic SARS-CoV-2 : a recent view. *New microbes and new infections*, 35, 100672. <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2020.100672>
4. **Abirached, N. J. (2020).** Les effets à long terme du Covid-19. *L'orient – Le jour*
5. **Achouri, A. (2020).** Place de la sérologie dans l'infection au SARS-Cov-2.
6. **Ahmed, S. F., Quadeer, A. A., McKay, M. R. (2020).** Preliminary identification of potential vaccine targets for the COVID-19 coronavirus (SARS-CoV-2) based on SARS-CoV immunological studies. *Viruses*, 12(3), 254.
7. **Alanagreh, L. A., Alzoughool, F., & Atoum, M. (2020).** The human coronavirus disease COVID-19: its origin, characteristics, and insights into potential drugs and its mechanisms. *Pathogens*, 9(5), 331.
8. **Amir, I. J., Lebar, Z. (2020).** Covid-19: virologie, épidémiologie et diagnostic biologique. *Option/Bio*, 31(619), 15.
9. **Astuti, I. Ysrafil, Y. (2020).** Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): An overview of viral structure and host response. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 14(4), 407-412.

### B

10. **Backer, J. A., Klinkenberg, D., Wallinga, J. (2020).** Incubation period of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections among travellers from Wuhan, China, 20-28 January 2020. *Euro surveillance : bulletin Européen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*, 25(5), 2000062 <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.5.2000062>.
11. **Barbry, P., Muus, C., Luecken, M., Eraslan, G., Waghray, A., Heimberg, G., ... Ziegler, C. (2020).** Integrated analyses of single-cell atlases reveal age, gender, and smoking

status associations with cell type-specific expression of mediators of SARS-CoV-2 viral entry and highlights inflammatory programs in putative target cells. *bioRxiv*. 049254.

**12. Belmihoub, M. C. (2016).** Etude exploratoire sur l'accès des femmes au marché du travail en Algérie.

**13. Berkani, L. M., Belaid, B., Djidjik, R. (2020).** COVID-19 : Outils diagnostiques au laboratoire. *Revue Algérienne d'allergologie*. Vol, 5(01), 2543-3555.

**14. BIO, S. (2021).** Status of COVID-19 Vaccines within WHO EUL/PQ evaluation process. assessment.

**15. Bonnin, A. (2018).** Caractérisation de la protéine S du coronavirus humain 229E (Doctoral dissertation, Université de Lille).

**16. 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), 375-389.

### C

**17. Cao, Y., Liu, X., Xiong, L., Cai, K. (2020).** Imaging and clinical features of patients with 2019 novel coronavirus SARS CoV 2 : a systematic review and meta analysis. *Journal of medical virology*, 92(9), 1449-1459.

**18. Capuano, A., Rossi, F., Paolisso, G. (2020).** Covid-19 kills more men than women : an overview of possible reasons. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 7, 131.

**19. Carter, L. J., Garner, L. V., Smoot, J. W., Li, Y., Zhou, Q., Saveson, C. J., ... Liu, C. (2020).** Assay techniques and test development for COVID-19 diagnosis. *ACS Cent Sci*. 591 605.

**20. Cassese, E. C., Farhart, C. E., Miller, J. M. (2020).** Gender differences in COVID-19 conspiracy theory beliefs. *Politics & Gender*, 16(4), 1009-1018

**21. Chan, J. F. W., Yuan, S., Kok, K. H., To, K. K. W., Chu, H., Yang, J., ... & Yuen, K. Y. (2020).** A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *The lancet*, 395(10223), 514-523.

**22. Christensen, D. (2016).** Vaccine adjuvants: Why and how. *Human vaccines & immunotherapeutics*, 12(10), 2709-2711.

**23. Chu, D. K., Pan, Y., Cheng, S. M., Hui, K. P., Krishnan, P., Liu, Y., ... Poon, L. L. (2020).** Molecular diagnosis of a novel coronavirus (2019-nCoV) causing an outbreak of pneumonia. *Clinical chemistry*, 66(4), 549-555.

**24. Clair, C., Dao, M., D., Ageron, A., G., Schlüter, V. (2021).** Covid-19 : dans le genre on peut faire mieux !, *Rev Med Suisse*, 7, no. 737, 881-884.

### D

**25. Dai, L., & Gao, G. F. (2021).** Viral targets for vaccines against COVID-19. *Nature Reviews Immunology*, 21(2), 73-82.

**26. De Haan, C. A., Rottier, P. J. (2005).** Molecular interactions in the assembly of coronaviruses. *Advances in virus research*, 64, 165-230.

**27. Dembélé, A. (2021).** Profil épidémiologique de la COVID-19 dans la région de Tombouctou au Mali (Doctoral dissertation, USTTB).

**28. Diao, B., Wen, K., Chen, J., Liu, Y., Yuan, Z., Han, C., ... Wu, Y. (2020).** Diagnosis of acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection by detection of nucleocapsidprotein. *MedRxiv*.

### E

**29. Eroglu, B., Nuwarda, R. F., Ramzan, I., Kayser, V. (2021).** A Narrative Review of COVID-19 Vaccines. *Vaccines*, 10(1), 62.

### F

**30. Faria, N. R., Mellan, T. A., Whittaker, C., Claro, I. M., Candido, D. D. S., Mishra, S., ... Sabino, E. C. (2021).** Genomics and epidemiology of the P. 1 SARS-CoV-2 lineage in Manaus, Brazil. *Science*, 372(6544), 815-821.

**31. Forni, D., Cagliani, R., Clerici, M., & Sironi, M. (2017).** Molecular evolution of human coronavirus genomes. *Trends in microbiology*, 25(1), 35-48.

**32. Fortunato, F., Martinelli, D., Caputo, S. L., Santantonio, T., Dattoli, V., Lopalco, P. L., Prato, R. (2021).** Sex and gender differences in COVID-19: an Italian local register-based study. *BMJ open*, 11(10), e051506.

### G

**33. Gebhard, C., Regitz-Zagrosek, V., Neuhauser, H. K., Morgan, R., Klein, S. L. (2020).** Impact of sex and gender on COVID-19 outcomes in Europe. *Biol Sex Differ.* ; 11 (1) : 29.

**34. Gilbert, A., Piazza, J., Szeceł, J., Ancion, A., Gensburger, M., Lopez Iglesias, R., ... & Ghuysen, A. (2020).** Gestion des admissions aux urgences durant la pandémie de

COVID-19 au sein du CHU de Liège : Apport d'un centre de tri avancé. *Revue Médicale de Liège*, 75 (Supplément), S11-S17.

**35. Gilis, M., Chagrot, N., Bozon, F., Koeberlé, S., Brunel, A., Tannou, T., ... Bouiller, K. (2020).** Caractéristiques de la COVID-19 chez les patients âgés de 75 ans et plus, hospitalisés. *Medecine et Maladies Infectieuses*, 50(6), S67-S68.

**36. Graham, R. L., Baric, R. S. (2010).** Recombination, reservoirs, and the modularspike: mechanisms of coronavirus cross-species transmission. *Journal of virology*, 84(7), 3134-3146.

**37. Grangeot-Keros, L. (2020).** Intérêt et limites de la sérologie Covid 19 chez l'homme. *Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France*, 173(1), 89-91.

**38. Gu, H., Krishnan, P., Ng, D. Y., Chang, L. D., Liu, G. Y., Cheng, S. S., ... Poon, L. L. (2022).** Probable transmission of SARS-CoV-2 omicron variant in quarantine hotel, Hong Kong, China, November 2021. *Emerging infectious diseases*, 28(2), 460.

### **H**

**39. Hamre, D., Kindig, D. A., & Mann, J. (1967).** Growth and intracellular development of a new respiratory virus. *Journal of virology*, 1(4), 810-816.

**40. Hannoun, D., Boughoufalaha, A., Hellala, H., Meziania, K., Attiga, A. L., Oubellia, K. A., ... Rahal, L. (2020).** Covid-19 : Situation épidémiologique et évolution en Algérie. *Revue Algérienne d'allergologie*. Vol, 5(01), 2543-3555.

**41. Hansson, M., Nygren, P. A. K., & Stahl, S. (2000).** Design and production of recombinant subunit vaccines. *Biotechnology and applied biochemistry*, 32(2), 95-107.

**42. Haute Autorité de la Santé (HAS). (2021).** COVID-19 : Pré requis sur les tests. Fiche pédagogique.

**43. He, X., Hong, W., Pan, X., Lu, G., & Wei, X. (2021).** SARS CoV 2 Omicron variant: characteristics and prevention. *MedComm*.

**44. Hodcroft, E. (2021).** CoVariants: SARS-CoV-2 mutations and variants of interest (NextStrain). CoVariants. <https://covariants.org/>

### **J**

**45. Jackson, B., Boni, M. F., Bull, M. J., Colleran, A., Colquhoun, R. M., Darby, A. C., ... Rambaut, A. (2021).** Generation and transmission of interlineage recombinants in the SARS-CoV-2 pandemic. *Cell*, 184(20), 5179-5188.

**46. Jin, Y., Yang, H., Ji, W., Wu, W., Chen, S., Zhang, W. et Duan, G. (2020).** Virologie, épidémiologie, pathogénèse et contrôle du COVID-19. *Virus*, 12 (4), 372. <https://doi.org/10.3390/v12040372>.

**47. Juckel, D., Dubuisson, J., Belouzard, S. (2020).** Les coronavirus, ennemis incertains. *médecine/sciences*, 36(6-7), 633-641.

**48. Judah, G., Aunger, R., Schmidt, W. P., Michie, S., Granger, S., Curtis, V. (2009).** Experimental pretesting of hand-washing interventions in a natural setting. *American journal of public health*, 99(S2), S405-S411.

### **K**

**49. Kakodkar, P., Kaka, N., Baig, M. N. (2020).** A comprehensive literature review on the clinical presentation, and management of the pandemic coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Cureus*, 12(4).

**50. Kim, D., Lee, J. Y., Yang, J. S., Kim, J. W., Kim, V. N., & Chang, H. (2020).** The Architecture of SARS-CoV-2 Transcriptome. *Cell*, 181(4), 914–921.e10. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.011>

**51. Klein, S. L., Flanagan, K. L. (2016).** Sex differences in immune responses *Nat Rev Immunol* 2016 ; 16 : 626-38.

**52. Korber, B., Fischer, W. M., Gnanakaran, S., Yoon, H., Theiler, J., Abfalterer, W., ... & Montefiori, D. C. (2020).** Tracking changes in SARS-CoV-2 spike: evidencet et hat D614G increases infectivity of the COVID-19 virus. *Cell*, 182(4), 812-827.

### **L**

**53. Lefevre, C., Przyrowski, É., Apaire-Marchais, V. (2020).** Aspects virologiques et diagnostic du coronavirus Sars-CoV-2. *Actualites Pharmaceutiques*, 59(599), 18-23.

**54. Li, G., Fan, Y., Lai, Y., Han, T., Li, Z., Zhou, P., Pan, P., Wang, W., Hu, D., Liu, X., Zhang, Q., Wu, J. (2020).** Coronavirus infections and immune responses. *Journal of medical virology*, 92(4), 424–432. <https://doi.org/10.1002/jmv.25685>.

**55. Li, Z., Yi, Y., Luo, X., Xiong, N., Liu, Y., Li, S., ... Ye, F. (2020).** Development and clinical application of a rapid IgM/IgG combined antibody test for SARS CoV 2 infection diagnosis. *Journal of medical virology*, 92(9), 1518-1524.

**56. Lim, I., Gautheret-Dejean, A. (2021).** Tests rapides antigéniques SARS-CoV-2: définition, législation d'utilisation, principes technologiques, comparaison des performances analytiques et cliniques. In *Annales de Biologie Clinique* (Vol. 1, No. 1).

**57. Liu, M. A. (2019).** A comparison of plasmid DNA and mRNA as vaccine technologies. *Vaccines*, 7(2), 37.

**58. Ludwig, S., Zarbock, A. (2020).** Coronaviruses and SARS-CoV-2: a brief overview. *Anesthesia and analgesia*.

### M

**59. Mahieu, R., & Dubée, V. (2020).** Caractéristiques cliniques et épidémiologiques de la Covid-19. *Actualités pharmaceutiques*, 59(599), 24-26.

**60. Martín, J., Tena, N., Asuero, A. G. (2021).** Current state of diagnostic, screening and surveillance testing methods for COVID-19 from an analytical chemistry point of view. *Microchemical Journal*, 167, 106305.

**61. Matricardi, P. M., Dal Negro, R. W., Nisini, R. (2020).** The first, holistic immunological model of COVID 19 : implications for prevention, diagnosis, and public health measures. *Pediatric Allergy and Immunology*, 31(5), 454-470.

**62. Mekonnen, D., Mengist, H. M., Derbie, A., Nibret, E., Munshea, A., He, H., ... Jin, T. (2021).** Diagnostic accuracy of serological tests and kinetics of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 antibody : A systematic review and meta analysis. *Reviews in Medical Virology*, 31(3), e2181.

**63. Minskaia, E., Hertzog, T., Gorbalenya, A. E., Campanacci, V., Cambillau, C., Canard, B., Ziebuhr, J. (2006).** Discovery of an RNA virus 3' 5' exoribonuclease that is critically involved in coronavirus RNA synthesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103(13), 5108-5113.

**64. MSPRH. (2020).** Plan de préparation et de riposte à la menace de l'infection Coronavirus Covid-19 – Mars 2020.

**65. MSPRH. (2022).** Site web dédié au coronavirus – [www.covid19.sante.gov.dz/](http://www.covid19.sante.gov.dz/)

**66. Murgolo, N., Therien, A. G., Howell, B., Klein, D., Koeplinger, K., Lieberman, L. A., ... Olsen, D. B. (2021).** SARS-CoV-2 tropism, entry, replication, and propagation: Considerations for drug discovery and development. *PLoS pathogens*, 17(2), e1009225.

### N

**67. Nations unies. 2020.** Policy Brief : The Impact of COVID-19 on Women. 9 avril 2020. Disponible sur : [www.un.org/sexualviolenceinconflict/wp-content/uploads/2020/06/report/policy-brief-the-impact-of-covid-19-on-women/policy-brief-the-impact-of-covid-19-on-women-en-1.pdf](http://www.un.org/sexualviolenceinconflict/wp-content/uploads/2020/06/report/policy-brief-the-impact-of-covid-19-on-women/policy-brief-the-impact-of-covid-19-on-women-en-1.pdf).

**68.** Newson, L., Manyonda, I., Lewis, R., Preissner, R., Preissner, S., Seeland, U. (2021). Sensitive to infection but strong in defense—femalesex and the power of oestradiol in the COVID-19 pandemic. *Frontiers in Global Women'sHealth*, 22.

**Q**

**69.** Organisation Mondiale de la Santé (OMS). (2019). *Maladie à coronavirus* . <https://www.who.int/fr/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>

**70.** Organisation Mondiale de la Santé (OMS). (2020). Nouveau coronavirus (2019-nCov): conseils au grand public – Quand et comment utiliser un masque ?

**71.** Organisation Mondiale de la Santé (OMS). (2021). COVID-19 weekly epidemiological update, edition 56, 7 September 2021.

**72.** Organisation Mondiale de la Santé (OMS). (2022). COVID-19 weekly epidemiological update, edition 83, 15 March 2022.

**73.** Organisation Mondiale de la Santé (OMS)a. (2022). COVID-19 Vaccine Tracker and Landscape. Available online : <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-COVID-19-candidate-vaccines>. (accessed on 29 march 2022).

**P**

**74.** Pardi, N., Hogan, M. J., Porter, F. W., Weissman, D. (2018). mRNA vaccines—a new era in vaccinology. *Nature reviews Drug discovery*, 17(4), 261-279.

**75.** Peeling, R. W., Wedderburn, C. J., Garcia, P. J., Boeras, D., Fongwen, N., Nkengasong, J., ... Heymann, D. L. (2020). Serologytesting in the COVID-19 pandemic response. *The Lancet Infectious Diseases*, 20(9), e245-e249.

**76.** Peiris, J. S., Yuen, K. Y., Osterhaus, A. D., Stöhr, K. (2003). The severe acute respiratory syndrome. *New England Journal of Medicine*, 349(25), 2431-2441.

**77.** Plotkin, S., Robinson, J. M., Cunningham, G., Iqbal, R., & Larsen, S. (2017). The complexity and cost of vaccine manufacturing—an overview. *Vaccine*, 35(33), 4064-4071.

**R**

**78.** Rambaut, A., Holmes, E. C., O’Toole, Á., Hill, V., McCrone, J. T., Ruis, C., ... & Pybus, O. G. (2020). A dynamic nomenclature proposal for SARS-CoV-2 lineages to assist genomic epidemiology. *Nature microbiology*, 5(11), 1403-1407.

**79.** Rousseau, A., Fenolland, J. R., &Labetoulle, M. (2020). SARS-CoV-2, COVID-19 et œil: le point sur les données publiées. *Journal Français d'Ophtalmologie*, 43(7), 642-652.

**S**

- 80.** Sabbaghi, A., Miri, S. M., Keshavarz, M., Zargar, M., &Ghaemi, A. (2019). Inactivation methods for whole influenza vaccine production. *Reviews in medicalvirology*, 29(6), e2074.
- 81.** Salvatore, M., Bhattacharyya, R., Purkayastha, S., Zimmermann, L., Ray, D., Hazra, A., ... & Mukherjee, B. (2021). Resurgence of SARS-CoV-2 in India: Potentialrole of the B. 1.617. 2 (Delta) variant and delayed interventions. *MedRxiv*.
- 82.** Sanders, B., Koldijk, M., & Schuitemaker, H. (2015). Inactivated viral vaccines. In *Vaccine analysis: strategies, principles, and control* (pp. 45-80). Springer, Berlin, Heidelberg.
- 83.** Schijven, J., Wind, M., Todt, D., Howes, J., Tamele, B., & Steinmann, E. (2021). Risk assessment of banknotes as a fomite of SARS-CoV-2 in cash payment transactions. *medRxiv*.
- 84.** Seeland, U., Coluzzi, F., Simmaco, M., Mura, C., Bourne, P. E., Heiland, M., ... Preissner, S. (2020). Evidence for treatment with estradiol for women with SARS-CoV-2 infection. *BMC medicine*, 18(1), 1-9.
- 85.** Segondy, M. (2020). Les Coronavirus humains. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2020(526), 32-39.
- 86.** Seksik, P. (2020). Infection à SARS-CoV-2: ce que doit savoir l'hépatogastroentérologue. *Hépatogastro & Oncologie Digestive*, 27(5), 475-482.
- 87.** Shang, J., Wan, Y., Luo, C., Ye, G., Geng, Q., Auerbach, A., & Li, F. (2020). Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 117(21), 11727-11734.
- 88.** Shang, J., Ye, G., Shi, K., Wan, Y. S., Aihara, H., & Li, F. (2020). Structure of 2019-nCoV chimericreceptor-binding domain complexed with its receptor human ACE2. *Worldwide Protein Data Bank*.
- 89.** Silveira, M. M., Moreira, G. M. S. G., Mendonça, M. (2021). DNA vaccines against COVID-19: Perspectives and challenges. *Life sciences*, 267, 118919.
- 90.** Steck, N., Buch, T., Banz, V., Beldi, G., Clair, C., & Gebhard, C. (2021). COVID-19 : un regard sur la pandémie sous l'angle du genre et du sexe. In *Forum Médical Suisse* (Vol. 21, No. 0304, pp. 46-49). EMH Media.
- 91.** Sun, W., Han, Y., Li, Z., Ge, K., & Zhang, J. (2016). Bone-targeted mesoporous silica nanocarrier anchored by zoledronate for cancer bone metastasis. *Langmuir*, 32(36), 9237-9244.

**92.** Swain, S. M., Baselga, J., Kim, S. B., Ro, J., Semiglazov, V., Campone, M., ... & Cortés, J. (2015). Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *New England journal of medicine*, 372(8), 724-734.

**93.** Swärd, P., Edsfeldt, A., Reepalu, A., Jehpsson, L., Rosengren, B. E., Karlsson, M. K. (2020). Age and sex differences in soluble ACE2 may give insights for COVID-19. *Critical care*, 24(1), 1-3.

### T

**94.** Tang, Y. W., Schmitz, J. E., Persing, D. H., Stratton, C. W. (2020). Laboratory diagnosis of COVID-19 : current issues and challenges. *Journal of clinical microbiology*, 58(6), e00512-20.

**95.** Tao, K., Tzou, P. L., Nouhin, J., Gupta, R. K., de Oliveira, T., Kosakovsky Pond, S. L., ... & Shafer, R. W. (2021). The biological and clinical significance of emerging SARS-CoV-2 variants. *Nature Reviews Genetics*, 22(12), 757-773.

**96.** The COVID-19 Sex-Disaggregated Data Tracker. Globalhealth5050. Explore by Country. Disponible sur: <https://globalhealth5050.org/the-sex-gender-and-covid-19-project/the-data-tracker/?explore=country&country=Switzerland#search>

**97.** Tian, D., Sun, Y., Xu, H., Ye, Q. (2022). The emergence and epidemic characteristics of the highly mutated SARS CoV 2 Omicron variant. *Journal of Medical Virology*, 94(6), 2376-2383.

**98.** Tratner, I. (2003). SRAS: 1. Le virus. *M/S: médecine sciences*, 19(8-9), 885-891.

### U

**99.** Udugama, B., Kadhiresan, P., Kozlowski, H. N., Malekjahani, A., Osborne, M., Li, V. Y., ... Chan, W. C. (2020). Diagnosing COVID-19 : the disease and tools for detection. *ACS nano*, 14(4), 3822-3835.

**100.** Ura, T., Okuda, K., & Shimada, M. (2014). Developments in viral vector-based vaccines. *Vaccines*, 2(3), 624-641.

### V

**101.** Vabret, A., Gouilh Ar. M. (2019). Chapitre 38 Coronavirus. In *Traité de virologie médicale*. Société française de microbiologie; Paris. Estem (Editions). Pp 547-549.)

**102.** Van Der Hoek, L., Pyrc, K., Jebbink, M. F., Vermeulen-Oost, W., Berkhout, R. J., Wolthers, K. C., ... Berkhout, B. (2004). Identification of a new human coronavirus. *Nature medicine*, 10(4), 368-373.

**103.** Verity, R., Okell, L. C., Dorigatti, I., Winskill, P., Whittaker, C., Imai, N., Cuomo-Dannenburg, G., Thompson, H., Walker, P., Fu, H., Dighe, A., Griffin, J. T., Baguelin, M., Bhatia, S., Boonyasiri, A., Cori, A., Cucunubá, Z., FitzJohn, R., Gaythorpe, K., Green, W., ... Ferguson, N. M. (2020). Estimates of the severity of coronavirus disease 2019 : a model-based analysis. *The Lancet. Infectious diseases*, 20(6), 669–677. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30243-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30243-7).

**104.** Vrba, S. M., Kirk, N. M., Brisse, M. E., Liang, Y., Ly, H. (2020). Development and applications of viral vectored vaccines to combat zoonotic and emerging public health threats. *Vaccines*, 8(4), 680.

**W**

**105.** Wallet, F. (2021). SARS-CoV-2. *Environnement, Risques et Santé*. 20(3):330-333. <https://www.jle.com/10.1684/ers.2021.1546>

**106.** Willis, N. J. (1997). Edward Jenner and the eradication of smallpox. *Scottish medical journal*, 42(4), 118-121.

**107.** Wu, C., Chen, X., Cai, Y., Zhou, X., Xu, S., Huang, H., ... Song, Y. (2020). Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA internalmedicine*, 180(7), 934-943.

**X**

**108.** Xu, M., Wang, D., Wang, H., Zhang, X., Liang, T., Dai, J., ... Yu, X. (2020). COVID 19 diagnostic testing : technology perspective. *Clinical and translationalmedicine*, 10(4), e158.

**Z**

**109.** Zhang, T., Wu, Q., & Zhang, Z. (2020). Probable pangolin origin of SARS-CoV-2 associated with the COVID-19 outbreak. *Currentbiology*, 30(7), 1346-1351.

## Mémoire présenté en vue l'obtention du diplôme de Master en Microbiologie Appliquée

## The role of serological tests in the biological diagnosis of COVID-19.

## Abstract

SARS-CoV-2 is the official name of the new coronavirus identified on January 9, 2020 in the city of Wuhan, capital of Hubei province in China. It is the etiological agent of the epidemic of infectious lung disease which spread in China and around the world from the end of December 2019. This disease was named COVID-19 by the WHO on February 11, 2020.

The detection of anti-SARS-CoV-2 IgM / IgG antibodies by a serological test makes it possible to determine the immune status of individuals. This serology makes it possible to identify patients who have been in contact with SARS-CoV-2.

In this work, we studied 1906 anti-SARS-CoV-2 IgM / IgG serological tests at the Dr Boumâaraf and « Ettawfik » medical analysis laboratories in the wilaya of Khenchela, the main results obtained were : A seroprevalence of 45.59 %, the age factor was an important factor in seropositivity, given the significant detection of anti-SARS-CoV-2 IgM / IgG in the population aged 40-50 years. The distribution of positive IgG and IgM serology cases by sex shows that women (51.44 %) are more infected than men (48.56%). Differences between women and men also persist across age categories and suggest a biological cause. Indeed, there are differences in immune response between women and men at both the molecular and cellular level.

**Keywords :** COVID-19, SARS-CoV-2, Serological tests.

## دور الاختبارات المصلية في التشخيص البيولوجي ل COVID-19

## ملخص

SARS-CoV-2 هو الاسم الرسمي لفيروس كورونا الجديد الذي تم تحديده في 9 يناير 2020 في مدينة ووهان، عاصمة مقاطعة هوبي في الصين إنه العامل المسبب لوباء الالتهاب الرئوي المعدي الذي انتشر في الصين وحول العالم اعتباراً من نهاية ديسمبر 2019. تم تسمية هذا المرض بـ COVID-19 من قبل منظمة الصحة العالمية في 11 فبراير 2020.

إن اكتشاف الأجسام المضادة IgG/IgM المضادة لـ SARS-CoV-2 عن طريق اختبار مصل يجعل من الممكن تحديد الحالة المناعية للأفراد. تتيح هذه الأمصال تحديد المرضى الذين كانوا على اتصال بـ SARS-CoV-2. في هذا العمل، درسنا 1906 اختبارات مصلية لمضادات السارس في مخابر التحاليل الطبية (الدكتورة بومعارف و التوفيق) في ولاية خنشلة، وكانت النتائج الرئيسية التي تم الحصول عليها : معدل انتشار مصلي 45.59٪، العمر كان عاملاً مهماً في الإيجابية المصلية ، نظراً للاكتشاف الكبير لمضادات السارس CoV-2 IgM / IgG- في السكان الذين تتراوح أعمارهم بين 40-50 عاماً. يوضح توزيع حالات المصل الموجبة IgG و IgM حسب الجنس أن النساء ( 51.44٪ ) أكثر إصابة من الرجال 48.56٪. تستمر الاختلافات بين النساء والرجال أيضاً عبر الفئات العمرية وتشير إلى سبب بيولوجي. في الواقع، هناك اختلافات في الاستجابة المناعية بين النساء والرجال على المستويين الجزيئي والخلوي.

الكلمات المفتاحية : COVID-19, SARS-CoV-2, : الاختبارات المصلية