

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



جامعة الإخوة منتوري قسنطينة I
Frères Mentouri Constantine I University
Université Frères Mentouri Constantine I

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Microbiologie

كلية علوم الطبيعة والحياة
قسم الميكروبيولوجيا

Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Biologie Moléculaire des Microorganismes

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

**Etude sur le SARS-CoV-2 : Performances analytiques, facteurs de risque
et identification des variants**

Présenté par : BOUKOUS TOUTA IKRAM

Le 22/06/2022

BOUMAZBER AYA

BOUNAAS KENZA

Jury d'évaluation :

Encadreur : Dr. ZITOUNI Hind

(MCB - UFM, Constantine 1).

Examineur 1 : Dr. ABDELAZIZ Ouided

(MCB - UFM, Constantine 1).

Examineur 2 : Dr. DEHMANI Dahbia Ines

(MCA - UFM, Constantine 1).

**Année universitaire
2021- 2022**

Remerciements

En tout premier lieu, nous remercions l'omnipotent, ALLAH qui nous a éclairé le droit chemin afin de réaliser ce travail dans les meilleures conditions.

*Nous ne savons pas combien et comment devrions-nous remercier et exprimer notre profonde et sincère gratitude à celle qui était pour nous le soutien solide et qui nous a jamais quittée, comme nous tenons à la remercier pour toute sa patience, sa modestie et son esprit de compréhension. Que le tout-puissant la récompensera, notre encadreur : **Dr ZITOUNI Hind** (MCB - UFM, Constantine 1) Ayez l'amabilité et l'obligeance d'accepter nos vifs remerciements.*

Comme nous tenons à remercier très sincèrement les membres du jury d'avoir accepté d'examiner notre travail.

*Merci à Dr. **ABDELAZIZ Ouided** (MCB - UFM, Constantine 1) qui nous fait l'honneur de juger ce travail malgré ses nombreuses occupations.*

*Merci à Dr. **DEHMANI Dahbia Ines** (MCA - UFM, Constantine 1) qui a accepté de juger ce travail, son jugement sera très certainement utile à ce mémoire.*

A la fin, nous exprimons nos remerciements à toute personne qui a contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce modeste travail.

A tous nous disons merci.

Dédicaces

Je remercie ALLAH le tout puissant de m'avoir donné la force et la volonté d'entamer et de terminer ce travail.

Je dédie ce modeste travail ;

A ma chère mère, quoi que je fasse ou que je dise je ne saurai point te remercier comme il se doit .Ton affection me couvre, ta bienveillance me guide et ta présence à mes côtés a toujours été ma source de force pour affronter les différents obstacles.

A mon cher père, que ce travail traduise ma reconnaissance.

A mon très cher frère Sami, qui nous a quittés trop tôt, même si je ne t'ai jamais vu mais tu es toujours dans mon cœur mon frère.

A ma chère sœur Lília, qui s'est changée la nuit en jour pour m'assurer les bonnes conditions.

A ma chère sœur Ines, pour son amour, son soutien et ses encouragements.

Merci à tous

Touta Ikram

Dédicaces

Avec l'expression de ma reconnaissance, je dédie ce modeste travail à ceux qui, quels que soient les termes embrassés, je n'arriverais jamais à leur exprimer mon amour sincère :

*A mon très cher père **Maamar***

A l'homme, mon héros, ma précieuse offre de dieu, à qui je dois ma vie, ma réussite et tout mon respect, à celui qui m'a indiqué la bonne voie en me rappelant que la volonté fait toujours les grands hommes.

*A mon adorable mère **Souad***

A la femme, ma reine, qui a souffert sans me laisser souffrir, qui n'a jamais dit non à mes exigences et qui n'a épargné aucun effort pour me rendre heureuse, à celle qui a attendu avec patience les fruits de sa bonne éducation.

*A mon frère **Zain el tadj***

Qui n'a pas cessé de me conseiller, encourager et soutenir tout au long de mes études, merci pour son appui et ses encouragements.

*A ma sœur **Amani***

A mon adorable petite sœur qui sait toujours comment procurer la joie et le bonheur pour toute la famille, merci pour ses encouragements permanents et son soutien moral.

Enfin, à toutes les personnes qui m'ont aidé de près ou de loin dans la réalisation de ce travail.

Aya

Dédicaces

Avec l'aide de Dieu le tout puissant j'ai enfin achevé ce modeste travail,

je le dédie

à toutes les personnes qui me sont chers :

*À mon cher Père : **Salih***

Tes conseils m'ont suivi et m'ont permis d'atteindre le bout du chemin. Sois fier de

moi aujourd'hui et vois à travers ce travail mon amour sincère et ma gratitude profonde.

Que dieu te donne longue vie et te protège pour moi.

*À ma chère Mère : **Khadra***

Ma douce et tendre maman. Quoi que je fasse, je ne pourrais te rendre ce que tu as fait pour moi. Si je suis arrivée là, c'est bien grâce à toi.

J'implore Dieu, tout puissant, de vous accorder une bonne santé, une longue vie et beaucoup de bonheur.

*À mes très chers Frères et Sœurs : **Mahmoud, Khalil, Djeida et Ikram** et*

*Mes petits neveux: **Mohamed Anis, Aya El Rahman et Adem Ibrahim.***

Que dieu vous garde et vous préserve pour moi.

À mes meilleures amies les plus proches de mon cœur avec lesquels j'ai passé des moments agréables.

A toutes les personnes chères à mon cœur.

Kenza

Liste des figures.....	I
Liste des tableaux.....	II
Liste des abréviations.....	III
Introduction	1

Synthèse bibliographique

Chapitre I: Les coronavirus (CoV)

1. Généralités.....	3
1.1. Historique.....	3
1.1.1. Découverte du premier Coronavirus humain	3
1.1.2. Les souches HCoV-229E et HCoV-OC43	3
1.1.3. Les souches HCoV-NL63 et HCoV-HKU1	4
1.1.4. SARS-CoV	4
1.1.5. MERS-CoV	4
1.1.6. SARS-CoV2	4
1.2. Classification et taxonomie	5
1.3. Origine	6
1.3.1. Origine des coronavirus animaux.....	6
1.3.2. Origine des coronavirus humains	6
2. Les trois types les plus importants de coronavirus qui infectent les humains	7
2.1. Coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV)	7
2.2. Coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV)	9
2.3. Coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère SRAS-CoV-2	10

Chapitre II : Syndrome respiratoire aigu sévère SRAS-CoV-2

1. Historique	11
2. Virologie	12
2.1. Structure	12
2.1.1. La protéine S	12
2.1.2. La protéine N	13
2.1.3. La protéine M	13
2.1.4. La protéine E	13
2.2. Génome	14

2.3. Cycle de vie et de réplication du SARS-CoV-2	15
2.3.1. Attachement et pénétration	15
2.3.2. Décapsidation et traduction primaire	16
2.3.3. Réplication et transcription de l'ARN viral	16
2.3.4. Assemblage et libération des virions	16
3. Transmission	17
3.1. Transmission inter-espèce	17
3.2. Transmission interhumaine	17
4. Symptômes	18
5. Diagnostique	19
6. Épidémiologie	19
6.1. Dans le monde	20
6.2. En l'Algérie	21

Chapitre III : Les variants de SARS-CoV-2

1. Généralités	24
2. L'apparition des variants	24
3. La nature des variants de SARS-COV-2	25
3.1. Les variants préoccupants (VOC)	25
3.1.1. Variant Britannique ; Alpha	25
3.1.2. Variant de Sud-Afrique ; Béta	27
3.1.3. Variant Brésilienne ; Gamma	27
3.1.4. Variant indien ; Delta	28
3.1.5. Variant mondial ; Omicron	29
3.2. Les variants à suivre (VOI)	31
4. Classement des variants (catégories et analyses de risque)	32
4.1. Variant préoccupant, ou VOC	32
4.2. Variant à suivre, ou VOI	33
4.3. Variant en cours d'évaluation	33

Synthèse des méthodologies

1. Prélèvements	34
1.1. Prélèvement nasopharyngé	34
1.2. Prélèvement oropharyngé	34

1.3. Prélèvement salivaire	34
2. Le stockage	35
2.1. Le stockage des prélèvements nasopharyngé et oropharyngé	35
2.2. Le stockage de prélèvement salivaire	35
3. Techniques et tests d'identification du covid-19	36
3.1. Tests immunologiques ou sérologiques	36
3.1.1. Test rapide d'anticorps combinés IgM-IgG	36
3.1.2. ELISA (Enzyme-Linkedimmunosorbentassay)	37
3.2. Techniques d'amplification	38
3.2.1. La RT-qPCR	38
3.2.2. RT-LAMP	39
3.2.3. CRISPR (ClusteredRegularlyInterspaced Short PalindromicRepeats)	39
4. Détection des variants du SARS-CoV-2	40
4.1. Détection du gène E et N du SARS-CoV-2	40
4.2. Détection du gène S du SARS-CoV-2	40
4.2.1. Sources des échantillons	41
4.2.2. Préparation de la bibliothèque HiSpike	41
4.2.3. Séquençage Sanger	42

Synthèse des résultats et discussion

1. Evaluation des performances analytiques (sensibilité et spécificité) des tests diagnostiques (Analyse de données)	45
2. Analyse des résultats des facteurs de risque impliqués dans la gravité et la mortalité après une infection COVID-19	55
3. Analyse des résultats sur l'identification des variants du SARS-CoV-2	60

Conclusion	62
-------------------------	----

Références bibliographiques	63
--	-----------

Annexes

Résumé en français

Résumé en anglais

Résumé en arabe

Figure 1: Chronologie de l'émergence des coronavirus humains. HCoV : coronavirus humain MERS : syndrome respiratoire du Moyen-Orient ; SRAS : syndrome respiratoire aigu sévère	4
Figure 2 : Classification des différents types de coronavirus au sein de la famille des Coronaviridae, de la sous-famille des Orthocoronavirinae et des genres respectifs : alpha, bêta, gamma et delta coronavirus	5
Figure 3: Origine et évolution du (A) : SARS-CoV, (B) : MERS-CoV et (C) : SARS-CoV-2 chez les différents hôtes	7
Figure 4 : Structure du SARS-CoV-2	14
Figure 5 : Organisation génomique du SARS-CoV-2	15
Figure 6 : Le cycle viral du SARS-CoV-2	17
Figure 7 : La transmission du SARS-CoV-2	18
Figure 8: Représentation schématique de la protéine SARS-COV-2 Spike, montrant les principales mutations trouvées dans les formes préoccupantes Alpha, Beta, Gamma	28
Figure 9 : Représentation schématique de la protéine Spike du variant Omicron du SARS-COV-2, montrant les principaux groupes de mutations trouvés dans la région RBD et plus spécifiquement, la sous-région RBM	30
Figure10 : Illustrations schématique montrant les glandes salivaires principales (parotides, sous-maxillaires et sublinguales) et leurs conduits respectifs, l'oropharynx et le nasopharynx, et les emplacements anatomiques approximatifs pour la collection des oropharyngés et nasopharyngés	35
Figure11 : Illustration schématique du test rapide d'anticorps combinés IgM-IgG anti SARS-CoV-2. A : Diagramme schématique du dispositif de détection ; B : Illustration des différents résultats des tests ; C : ligne de contrôle ; G : ligne IgG ; M : ligne IgM. IgG : immunoglobuline G ; IgM : immunoglobuline M	36
Figure12: Schéma montrant les étapes de la technique ELISA	37
Figure13 : Schéma montrant les étapes de la technique RT-qPCR.....	38
Figure14 : Schéma montrant les étapes de la technique RT-LAMP	39
Figure15 : Schéma montrant les étapes de la technique CRISPR	40
Figure 16 : Méthode HiSpike	42

Tableau I: La validité des tests de diagnostique

Tableau II : Détermination des facteurs de gravité et de mortalité après une infection au COVID-19

Tableau III : Les variants identifiés dans différentes pays

Tableau VI: Identification des mutations des différents variants

ACE2 : Enzyme de Conversion de l'Angiotensine 2

ADN : Acide désoxyribonucléique

ADNc : Acide désoxyribonucléique complémentaire

Ag : Antigène

ALT : Alanine Amino-transférase

ARN : Acide Ribonucléique

ARNm : Acide Ribonucléique messenger

AST : Aspartate Amino-transférase

ATP : Adénine Triphosphate

BPCO : Broncho-pneumopathie chronique obstructive

C° : Degré Celsius

CD : Domaine de Connecteur

CDC : Centre de Contrôle et de prévention des maladies

CDC SPHERES: *SARS-CoV-2 Sequencing for Public Health Emergency Response Epidemiology, and Surveillance*

CH : Hélicase Centrale

CLIA : Chemiluminiscent immunoassay

COV: Coronavirus

COVID-19 : La maladie à coronavirus 2019

CRISPR: *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats*

CRP: Protéine C Réactive

Ct : Seuil de cycle

CTD : Domaine C Terminal

dNTP : Désoxyribonucléotide triphosphate

DO : Densité optique

DPP 4 : Dipeptidyl peptidase 4

ECDC: *European Center for Disease Prevention and Control*

ELISA : *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*

ERGIC : Réticulum Endoplasmique et l'appareil de Golgi

FIA : Fluorescence Immunochromatographie

FP : Peptide de Fusion

h : Heure

H₂SO₄ : Acide sulfurique

HCOV : *Coronavirus humain*

HR1 : Répétition Hépatique 1

HR2 : Répétition Hépatique 2

HRP : Horseradish Peroxidase

IBV: Virus de la bronchite infectieuse aviaire

ICT/ ICTV : Comité international de taxonomie des virus

IgG : Immunoglobuline G

IgM : Immunoglobuline M

IMC : Indice de masse corporelle

LDH : Lactate Déshydrogénase

LFIA : *Lateral flow Immunoassay / Immunochromatographie*

MERS-CoV : Coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient

min : Minute

Mn : Manganèse

N : Nombre des patients

NA : Acide Nucléique

ND : Non Déterminé

NGS : Séquençage de nouvelle génération

NO : Prélèvement Oropharyngé

NP : Prélèvement Nasopharyngé.

NSP : Protéines Non Structurales

NTD : Domaine N-Terminal

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ORF : Cadre de lecture ouvert

pb : Paire de base

PEDV : Virus de la diarrhée épidémique porcine

PCR : Polymérase Chaîne Réaction

Protéine E : Protéine de l'Enveloppe

Protéine M : Protéine Membranaire

Protéine N : Protéine de Nucléocapside

Protein S: Protéine Spike

RBD: Domaine de liaison au récepteur

RdRp: L'ARN polymérase ARN dépendant

rRT-PCR: Amplification en chaîne par polymérase à transcription inverse en temps réel

RTC : Complexe Réplication-Transcription

RT-LAMP : Amplification isotherme médiée par boucle de transcription inverse

RT-PCR : Réaction en chaîne par polymérase en temps réel

RT-qPCR : *Reverse Transcriptase Quantitative PCR*

s : Secondes

S1 : Sous-unité S1 de la protéine S

S2 : Sous-unité S2 de la protéine S

SADS-CoV : Coronavirus du syndrome de la diarrhée aiguë porcine

SARS-CoV-2 : Syndrome respiratoire aigu sévère

SDRA : Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë

SRAS-CoV : Coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère

Se : Sensibilité

Sp : Spécificité

TGEV : Virus de la gastro-entérite transmissible

TM : Domaine Transmembranaire

TM2 : Domaine Transmembranaire 2

TMB : Tétraméthyl benzidine

TMPRSS2 : Sérine Protéase Transmembranaire de Type 2

USA : Etats-Unis

VPN : Valeur Prédictive Négative

VPP : Valeur Prédictive Positive

VTM : Milieu de Transport Viral

µl : Microlitre

Introduction

Depuis la découverte de la cause virale des rhumes et l'identification du 1^{er} coronavirus au 20^e siècle (**Myint, 1994**), ces virus ne cessent de prouver leur haute pathogénicité, et conduisent à des épidémies mondiales (**Hozhabri et al., 2020**), débutant par l'épidémie du syndrome respiratoire aigu SARS-COV-1 en 2002, passant à l'épidémie du syndrome respiratoire du Moyen-Orient en 2012 (**Zhao et al., 2020**), et aboutissant à cette dernière épidémie de 2019 portant le nom du syndrome respiratoire aigu sévère SARS-CoV-2, ou communément appelé COVID-19 (**Zhao et al., 2020**), qui jusqu'à nos jours fait l'objet de nombreuses questions et surtout de controverses.

Originaires le plus souvent des chauves-souris (**Zhao et al., 2020**), ces virus zoonotiques se propagent à différentes espèces animales, dont les mammifères et les oiseaux (**Hozhabri et al., 2020**), et peuvent être responsables d'une infection grave voire mortelle chez l'homme (**Hozhabri et al., 2020**). C'est dans cette optique que s'inscrit ce travail.

Initialement le virus est transmis de l'animal à l'homme, puis d'un homme à un autre, et la chaîne de transmission se prolonge. En peu de temps, le SARS-CoV-2 s'est propagé à d'autres pays, tuant des milliers de personnes. En conséquence, le 11 mars 2020, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a déclaré le Coronavirus 2019 (COVID-19) comme étant une pandémie.

Dès que l'OMS a annoncé la propagation du COVID-19, le ministère de la santé, de la population et de la réforme hospitalière (MSPRH) en Algérie a annoncé le 23 janvier 2020 l'adoption d'un système de surveillance et d'alerte contre l'infection par le virus (**Anonyme, 2020**).

Comme tous les virus, le SARS-CoV-2 peut muter, mais le taux de mutation observé semble significativement élevé comparativement à d'autres coronavirus. A ce jour, plusieurs variants sont identifiés, dont trois sont placés sous haute surveillance : les variant Anglais, le Sud-africain et le Brésilien (**Charline, 2020**).

Une entité minuscule a bouleversé le monde entier, une pandémie dangereuse et parfois mortelle est déclarée, des controverses et des questionnements sont jusqu'à ce jour sans réponses et font l'objet de nombreux débats par les scientifiques. Par ailleurs, des mutations inattendues ont surpris de nombreux virologues qui cherchent toujours à découvrir les conditions d'émergence de futurs variants. Pour toutes ces raisons, nous nous somme

intéressées à ce sujet, qui se présente sous forme d'une étude théorique basée sur l'analyse de plusieurs articles internationaux traitant le sujet.

Ce mémoire scindé en plusieurs parties à comme principaux objectifs :

- Etude bibliographique sur les coronavirus en général, le SARS-CoV-2 et les différents variants du virus.
- Une synthèse des méthodologies à partir de 11 articles exposant les tests analytiques en rapport avec l'analyse fixée dans la partie résultats et discussion.
- Une analyse des résultats et une discussion basée sur 13 articles internationaux, afin de répondre à trois questionnements à savoir : l'efficacité des différentes techniques de dépistage, les facteurs favorisants impliqués dans la majorité des cas et les mutations responsables de l'émergence des variants.

Synthèse bibliographique

1. Généralités

Les coronavirus (CoV) sont un groupe de virus très divers qui provoquent des troubles respiratoires, entériques, hépatiques et des maladies neurologiques de gravité variable dans un large éventail d'espèces animales, y compris les humains (**Zumla et al., 2016**).

Le nom « coronavirus » est dérivé du grec κορώνα, signifiant couronne (**Woo et al., 2010**) qui fait référence à l'apparition des virions, compte tenu de la saillie des protéines spike à leurs surfaces qui ressemblent à une couronne au microscope électronique (**Zhao et al., 2020 ; Hassan et al., 2020**).

1.1. Historique

Dans cette section, on va s'intéresser à l'historique des coronavirus humains (HCoV) seulement (**Figure 1**).

1.1.1. Découverte du premier Coronavirus humain

Le premier coronavirus humain a été identifié en 1965 chez un homme atteint de rhume (**Zhao et al., 2020**).

L'étiologie du rhume était considérée comme une bactérie avant les travaux de Doches et ses collègues de l'Institut Rockefeller de New York qui ont considéré que les virus étaient probablement des agents causals dans les années 1930 (**Myint, 1994**).

En 1965, une proportion importante des rhumes ne semblaient pas être causée par des myxovirus, des rhinovirus et des adénovirus (**Myint, 1994**).

La souche B814 a été le premier coronavirus humain isolé chez un patient enrhumé, mais il a été perdu au laboratoire (**Zhao et al., 2020 ; Myint, 1994**).

1.1.2. Les souches HCoV-229E et HCoV-OC43

Le HCoV-229E a été prélevé des voies respiratoires chez des patients atteints de rhume par Hamre et Procknow en 1965 (**Zhao et al., 2020**).

HCoV-OC43 a été isolé d'un lavage nasopharyngé d'un patient par McIntosh et ses collègues en 1967 (**Zhao et al., 2020**).

Ces deux coronavirus présentent les mêmes symptômes cliniques, y compris les maux de tête, les éternuements, l'écoulement nasal, et des maux de gorge mais rarement des infections des voies respiratoires inférieures. Ces infections sont généralement spontanément résolutive et ne nécessitent aucun traitement ou thérapie spécifique (**Zhao et al., 2020**).

1.1.3. Les souches HCoV-NL63 et HCoV-HKU1

HCoV-NL63 a été identifié à partir de l'aspiration nasopharyngée d'un nourrisson à Amsterdam, Pays-Bas en 2004. Le patient présentait de légers symptômes d'infection des voies respiratoires comme le rhume (fièvre, toux et écoulement nasal).

HCoV-HKU1 a été identifié pour la première fois à partir de l'aspiration nasopharyngée chez un patient de Hong Kong atteint de bronchiolite et de pneumonie en 2005.

HCoV-NL63 et **HCoV-HKU1** sont répandus dans le monde et provoquent des infections des voies respiratoires supérieures, y compris la fièvre, l'écoulement du nez et la toux. De plus, ils provoquent également des infections légères à graves des voies respiratoires inférieures chez les nourrissons et les enfants atteints de bronchiolite et de pneumonie (**Zhao et al., 2020**).

1.1.4. SARS-CoV

Le Coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV) est apparu pour la première fois à Foshan City, Guangdong, Chine en novembre 2002 (**Zumla et al., 2016**; **Zhao et al., 2020**).

1.1.5. MERS-CoV

En juin 2012 en Arabie Saoudite, le Coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV) a été identifié pour la première fois chez un homme de 60 ans (**Zumla et al., 2016** ; **Zhao et al., 2020**).

1.1.6. SARS-CoV-2

Le SARS-CoV-2, le nouveau coronavirus apparu en 2019, il était signalé la première fois en Chine.

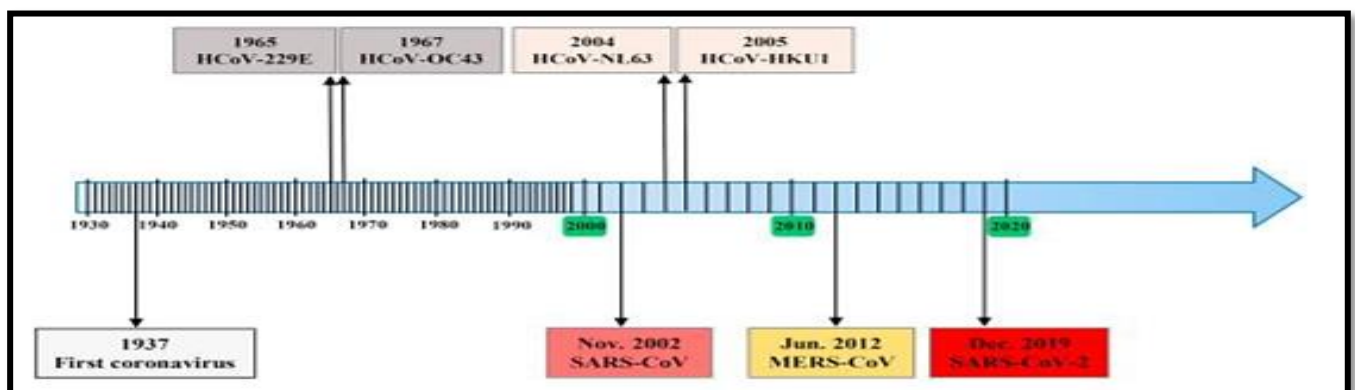


Figure 1 : Chronologie de l'émergence des coronavirus humains. HCoV : coronavirus humain MERS : syndrome respiratoire du Moyen-Orient ; SRAS : syndrome respiratoire aigu sévère (**Zhao et al., 2020**).

1.2. Classification et taxonomie

Selon le Comité international de taxonomie des virus (ICT), et basé sur des preuves sérologiques, ses relations phylogénétiques et leurs structures génomiques, les coronavirus (CoV) appartiennent à la famille des Coronaviridae, qui est la plus grande famille de l'ordre des Nidovirales, qui comprend aussi les familles des Arteriviridae, les Mesoniviridae et les Roniviridae. La famille des Coronaviridae se subdivise en deux sous-familles : la sous-famille des Orthocoronavirinae et la sous-famille des Torovirinae.

La sous-famille des Orthocoronavirinae se compose de quatre genres : Les alphacoronavirus et les bêtacoronavirus qui infectent les mammifères, dont les chauves-souris.

Le genre des gammacoronavirus, infectent principalement les espèces aviaires et quelques espèces mammifères (**Figure 2**).

Tandis que le quatrième genre, les deltacoronavirus, infectent à la fois les espèces aviaires et mammifères (**Woo et al., 2010 ; Zumla et al., 2016 ; Cui et al., 2019 ; Ashour et al., 2020 ; Hassan et al., 2020 ; Hozhabri et al., 2020**) (Voir Annexe 1).

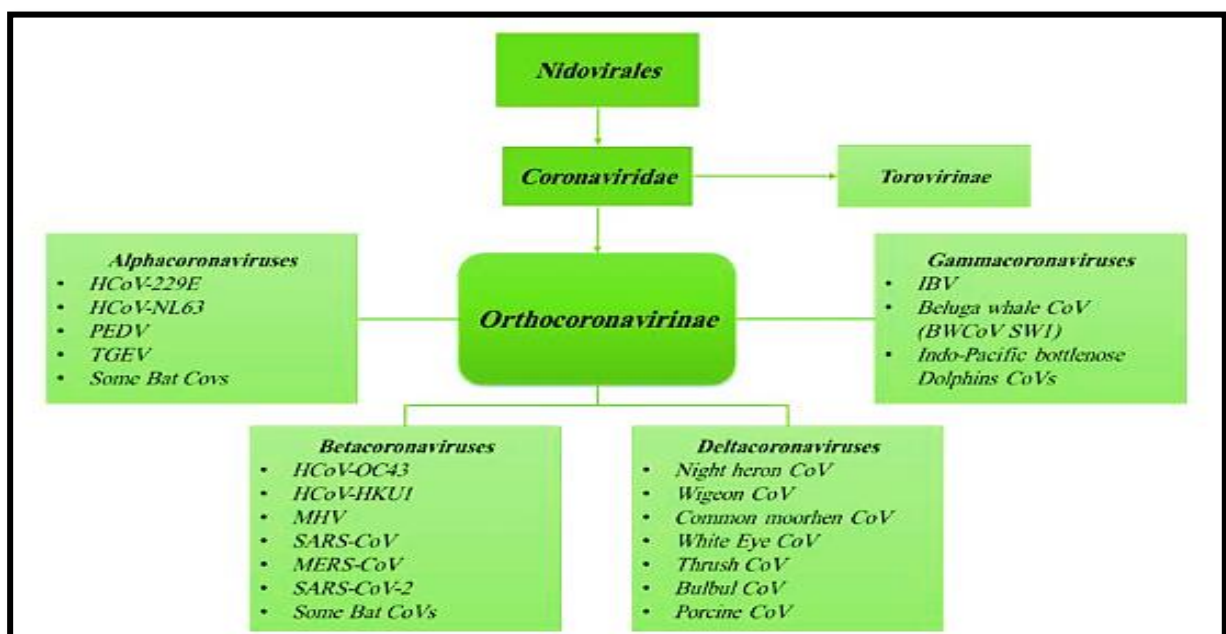


Figure 2 : Classification des différents types de coronavirus au sein de la famille des Coronaviridae, de la sous-famille des Orthocoronavirinae et des genres respectifs : alpha, bêta, gamma et deltacoronavirus (**Hozhabri et al., 2020**).

1.3. Origine

Les Coronavirus peuvent être isolés de différentes espèces animales, y compris les oiseaux, le bétail et les mammifères comme les chameaux, les chauves-souris, les civettes masquées, les souris, les chiens et les chats (**Hozhabri et al., 2020**).

Selon le Comité international de taxonomie des virus (ICT), 7 sur 11 des espèces des alphacoronavirus et 4 sur 9 des espèces des betacoronavirus n'ont été identifiées que chez les chauves-souris (**Cui et al., 2019**) (**Figure 3**).

1.3.1. Origine des coronavirus animaux

Les animaux domestiques peuvent avoir un rôle important en tant qu'hôtes intermédiaires qui permettent la transmission des virus des hôtes naturels à l'homme (**Hozhabri et al., 2020 ; Cui et al., 2019**).

Les Coronavirus animaux sont connus pour provoquer des maladies aiguës chez plusieurs animaux et pourrait être responsables de pertes économiques en animaux domestiques et en oiseaux (**Hozhabri et al., 2020**).

Parmi les Coronavirus animaux on trouve: le virus de la gastro-entérite transmissible (TGEV), le virus de la diarrhée épidémique porcine (PEDV), le virus de la bronchite infectieuse aviaire (IBV) et plus récemment, le coronavirus du syndrome de la diarrhée aiguë porcine (SADS-CoV) (**Hozhabri et al., 2020**).

Ces Coronavirus animaux peuvent également infecter les humains qui peuvent propager l'infection par transmission interhumaine (**Cui et al., 2019**).

1.3.2. Origine des coronavirus humains

Les coronavirus humains (HCoV) tels que les espèces SARS-CoV, MERS-CoV, HCoV-NL63 et HCoV-229E sont aussi originaires de chauves-souris, tandis que les espèces HCoV-OC43 et HCoV-HKU1 sont probablement originaires des rongeurs (**Cui et al., 2019**) (**Voir Annexe 2**).

Bien que, le SRAS-CoV et le MERS-CoV trouvent leurs origines des chauves-souris, il semble y avoir des mutations et des recombinaisons qui se produisent chez les hôtes intermédiaires ; les civettes masquées et les chiens viverrins pour le SRAS-CoV, et les chameaux dans le cas du MERS-CoV, acquérant enfin la capacité d'infecter les humains (**Hozhabri et al., 2020**).

Les espèces humaines HCoV-NL63, HCoV-229E, HCoV-OC43 et HCoV-HKU1 n'induisent que des maladies bénignes des voies respiratoires supérieures chez les hôtes immunocompétents, bien que certains d'entre eux puissent causer des infections graves chez les nourrissons, les jeunes enfants et les personnes âgées (Cui *et al.*, 2019).

Des études comparatives sur le génome publiées dans des articles récents soutiennent fortement l'hypothèse que le SRAS-CoV-2 est originaire des chauves-souris et que les pangolins (*Manis javanica*) agissent comme hôtes mammifères intermédiaires (Hozhabri *et al.*, 2020).

Sur la base de l'identité de la séquence génétique et des rapports phylogénétiques, le SRAS-CoV-2 est suffisamment différent du SRAS-CoV ; ainsi, l'organisation mondiale de la santé (OMS) l'a classé comme un nouveau betacoronavirus qui infecte l'homme (Hozhabri *et al.*, 2020).

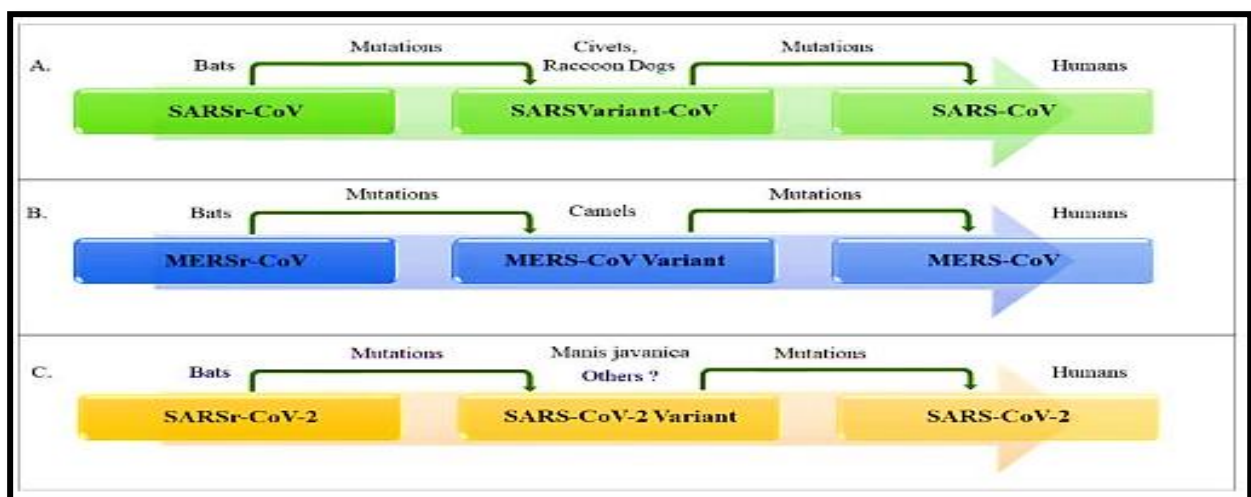


Figure 3 : Origine et évolution du (A) : SARS-CoV, (B) : MERS-CoV et (C) : SARS-CoV-2 chez les différents hôtes (Hozhabri *et al.*, 2020).

2. Les trois types les plus importants de coronavirus qui infectent les humains

2.1. Coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV)

Le syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) est une maladie infectieuse qui a été diagnostiquée pour la première fois à Foshan City, Guangdong, Chine en novembre 2002 (Zumla *et al.*, 2016 ; Zhao *et al.*, 2020).

Étant hautement transmissible entre les humains, le SRAS s'est rapidement propagé à d'autres provinces de Chine, puis dans d'autres pays du sud-est de l'Asie dont la Singapour et le Vietnam en seulement 9 mois (**Zhao et al., 2020**). La première épidémie de SRAS terminée en juillet 2003, comme l'a annoncé l'Organisation mondiale de la santé (OMS), avait causé plus de 8000 cas confirmés en laboratoire et 780 décès avec un taux de létalité de 9,6 % dans 29 pays (**Zumla et al., 2016 ; Zhao et al., 2020**).

Des études de microscopie électronique, d'isolement de virus, de clonage et de séquençage ont démontré qu'un nouveau coronavirus était l'agent étiologique du SRAS (**Weiss et Leibowitz, 2011**). Bien que l'on pensait initialement que le SRAS-CoV représentait un nouveau sous-groupe de coronavirus, les analyses phylogénétiques démontrent qu'il appartient au genre des betacoronavirus (**Weiss et Leibowitz, 2011**).

Le SRAS-CoV s'installe dans les voies respiratoires et d'autres organes via son principal récepteur putatif, le récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2), exprimé sur de nombreux types de cellules, y compris les pneumocytes, les entérocytes et les cellules endothéliales (**Weiss et Leibowitz, 2011**).

Au départ, il a été suggéré que les civettes palmistes de l'Himalaya (*Paguma larvata*) et les chiens viverrins (*Nyctereutes procyonoides*) soient l'origine zoonotique de l'épidémie de SRAS. Mais, les civettes à l'état sauvage ne présentaient aucune preuve d'infection par le SRAS-CoV, et la découverte du coronavirus type SRAS chez les chauve-souris avec une identité de la séquence SRAS-CoV humaine d'environ 90% avec le SRAS-CoV des chauve-souris chinoises (*Rhinolophus sinicus*), suggère que cette espèce ou une espèce apparentée de chauve-souris est probablement à l'origine du SRAS-CoV (**Weiss et Leibowitz, 2011**).

Le virus est transmis via les gouttelettes en suspension dans l'air, via le contact direct avec des fomites et via les sécrétions respiratoires en aérosol (**Tsui et al., 2003**). Cliniquement, les patients atteints du SRAS présentaient un schéma triphasique de la maladie. Les patients présentaient le plus souvent de la fièvre, des maux de gorge, une toux non productive et des myalgies pendant la première phase de la maladie.

Au cours de la deuxième phase, la dyspnée, l'hypoxie et la diarrhée avec une fièvre persistante sont devenues plus importantes, certains patients ont développé un syndrome de détresse respiratoire aiguë.

Les décès sont survenus à partir du 4^{ème} jour et la gravité de la maladie augmentait avec l'âge, la mortalité atteignant 50 % pour les patients de plus de 60 ans (**Weiss et Leibowitz, 2011**).

Actuellement, il n'existe aucun traitement antiviral spécifique pour le SRAS dont l'efficacité a été prouvée dans des essais contrôlés randomisés (**Zumla et al., 2016**).

2.2. Coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV)

Le coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV) a été identifié pour la première fois chez un homme de 60 ans décédé suite à une pneumonie mortelle avec une insuffisance rénale aiguë, en juin 2012 à Djeddah, en Arabie saoudite (**Zumla et al., 2016 ; Zhao et al., 2020**).

Au 15 janvier 2020, 2506 cas totalement confirmés de MERS et 862 décès liés avec un taux de mortalité de 34,4 % ont été signalés dans le monde. La majorité de ces cas ont été signalés en Arabie Saoudite avec 2102 cas (environ 80 % des cas) selon l'organisation mondiale de la santé (OMS) (**Zhao et al., 2020**).

En dehors de cette région, 27 pays ont signalé des cas de MERS en Afrique, en Asie et en Europe et aux États-Unis chez des personnes qui se sont rendues au Moyen-Orient ou ont été en contact avec ceux qui l'ont fait (**Zhao et al., 2020**).

Initialement nommé « human coronavirus Erasmus Medical Center », ce bêta-coronavirus a ensuite été renommé MERS-CoV par consensus international (**Zumla et al., 2016**).

La dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) s'est avérée être le récepteur cellulaire du MERS-CoV (**Zumla et al., 2016 ; Zhao et al., 2020 ; Cui et al., 2019**).

Les chameaux et les chauves-souris sont les réservoirs animaux les plus susceptibles du MERS-CoV (**Hozhabri et al., 2020**).

Les voies de transmission du MERS-CoV du chameau à l'homme comprennent probablement une exposition directe à des dromadaires infectés et/ou une exposition indirecte, y compris des gouttelettes de sécrétions respiratoires provenant d'animaux infectés, ou éventuellement par la consommation de produits animaux non transformés et contaminés, tels que l'urine, le lait non pasteurisé ou la viande crue (**Conzade et al., 2018**).

Les manifestations cliniques des infections par le MERS-CoV ne sont pas spécifiques au MERS et vont d'une infection asymptomatique à une maladie légère, modérée ou grave, souvent compliquée par une pneumonie grave, un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), un choc septique et une défaillance multi viscérale .

Plus de la moitié des cas de MERS peuvent avoir une lésion rénale aiguë et un tiers des patients présentent des symptômes gastro-intestinaux.

L'infection par le MERS-CoV semble provoquer une maladie plus grave chez les personnes âgées, les personnes immunodéprimés et celles atteintes de maladies chroniques, comme les maladies rénales, le cancer, les maladies pulmonaires chroniques et le diabète (**Azhar *et al.*, 2019**). Tout comme le SRAS, le MERS n'a aucun traitement antiviral spécifique (**Zumla *et al.*, 2016**).

2.3. Coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère SRAS-CoV-2

Le coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère 2 (**SRAS-CoV-2**) est apparu à la fin de l'année 2019 et s'est rapidement propagé à travers le monde, l'OMS annonçant une pandémie mondiale le 11 mars 2020 (**Niemi *et al.*, 2022**). 15 mois après la déclaration de la pandémie, il y a eu plus de 160 millions de cas confirmés de maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) dans le monde (**Garcia-Gutiérrez *et al.*, 2022**).

La COVID-19 se manifeste par un large éventail de symptômes et de degrés de gravité. Bien que la plupart des cas soient maintenant connus pour être asymptomatiques ou bénins, certains patients développent une forme sévère de la maladie qui se traduit par un syndrome de détresse respiratoire aiguë et des complications multi viscérales (**Niemi *et al.*, 2022**).

Des vaccins sont disponibles depuis décembre 2020, les taux de vaccination qui sont inégaux d'un pays à l'autre, associé à l'émergence de nouveaux variants du virus, conduisent à une incertitude quant au moment où l'immunité mondiale sera atteinte (**Garcia-Gutiérrez *et al.*, 2022**) (Voir Annexe 3).

Le **SARS-CoV-2** est un nouveau bêta coronavirus zoonotique qui provoque une crise sanitaire mondiale et aussi une crise économique abyssale (**Zeyoullal et al., 2021**).

1. Historique

Le **08 décembre 2019**, dans la province du Hubei, en Chine, et plus précisément à Wuhan, une série de cas de pneumonie de cause inconnue a été signalée. La plupart des cas avaient un contact avec le marché de fruits de mer de Huanan (travaillaient ou vivaient autour du marché) (**Chen et al., 2020**).

Le **07 janvier 2020**, le centre chinois de contrôle et de prévention des maladies (CDC) a été informé de l'existence d'un nouveau coronavirus (**Chen et al., 2020**). Ce dernier est nommé initialement par l'organisation mondiale de la santé (OMS) le nouveau coronavirus-2019 (nCoV-19), et comme il était génétiquement similaire avec le SARS-CoV précédent, le comité international de taxonomie des virus (ICTV) l'a renommé coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère-2 (**SARS-CoV-2**) (**Niaz et Nisar, 2021**).

En raison de l'absence de médicaments et de vaccins efficaces contre cette infection, l'OMS a annoncé qu'il s'agit d'une « urgence sanitaire mondiale » le **31 janvier 2020** (**Niaz et Nisar, 2021**).

Le **11 février 2020**, l'OMS a déclaré et a nommé la maladie causée par le **SARS-CoV-2** à coronavirus-19 ou la COVID-19 (**Ge et al., 2020**).

Le **SARS-CoV-2** s'est propagé rapidement à d'autres provinces en Chine et à l'étranger (**Zeyoullal et al., 2021**), en Afrique, le premier cas est apparu en Egypte en **février 2020** (**Oumy et AFP, 2021**). En Algérie, la première infection est déclarée le **25 février 2020**, chez un ressortissant italien arrivé d'Italie (**APS, 2020**).

Le **11 mars 2020**, l'OMS a qualifié la situation engendrée par la COVID-19 de pandémie (**Liu et al., 2021**), et qu'il s'agit de la troisième émergence épidémique d'un coronavirus au cours des 20 dernières années dans le monde (**Chen et al., 2020**).

Depuis **décembre 2019** jusqu'au **06 avril 2022**, il y a eu 495 035 214 cas confirmés de COVID-19 et 6 190 902 décès confirmés distribués dans 226 pays et territoires aux quatre coins de la planète (**Woldometer, 2022**). Parmi eux, 11 580 508 cas et 252 202 décès en Afrique (**BBC, 2022**), et parmi eux 265 705 cas de COVID-19 et 6874 décès en Algérie (**Woldometer, 2022**).

2. Virologie

2.1. Structure

Le **SARS-CoV-2** est l'un des virus enveloppés avec une manifestation de forme sphérique, de 80 à 200 nm de diamètre (**Lefeuvre et al., 2020**). Son enveloppe est caractérisée par des spicules de surface qui donnent un aspect de couronne (d'où le coronavirus tire son nom) qui est observable uniquement avec microscope électronique (**Tratener, 2003**).

La nucléocapside a une symétrie hélicoïdale, composée de la protéine de capsid (N) complexée à l'ARN viral, elle est entourée par une enveloppe phospholipidique portant à sa surface les protéines structurales principales : la protéine de pointe (S), la protéine de l'enveloppe (E) et la protéine membranaire (M) (**Bonny et al., 2020**) (**Figure 4**). En plus des quatre protéines structurales (E, N, S et M), le virus possède 16 protéines non structurales telles que l'ARN polymérase ARN dépendant (RpRd) et quelques protéines accessoires (**Niaz et Nisar, 2021**). Ces protéines non structurales et structurales jouent un grand rôle dans la réplication du génome, dans l'infection virale et aussi dans le développement des vaccins (**Peng et al., 2021**).

2.1.1. La protéine S

Il s'agit d'une protéine transmembranaire de type 1, qui se trouve à l'extérieur du virus (**Peng et al., 2021**), elle forme des homotrimères qui dépassent la surface virale et permet la pénétration dans la cellule infectée facilement (**Astuti et Ysrafil, 2020**). Elle est constituée de 2 sous-unités fonctionnelles S1 et S2.

La sous-unité S1 ou la tête globulaire possède un domaine N-terminal (NTD) et un domaine de liaison au récepteur (RBD) qui lui permet de jouer un rôle de détermination de la gamme de l'hôte. D'autre part, la sous-unité S2 forme la tige de la protéine, elle possède un peptide de fusion (FP), une répétition hépatique 1 (HR1), une répétition hépatique 2 (HR2), hélicase centrale (CH), domaine de connecteur (CD), domaine transmembranaire (TM) et une queue cytoplasmique (CT). Elle a une fonction de fusionner la membrane du virus et la cellule infectée (**Peng et al., 2021**). Les protéases hôtes clivent la protéine S au site de clivage entre les deux sous-unités S1 et S2 qui est le site de clivage de la protéase S1/S2 (**Niaz et Nisar, 2021**).

2.1.2. La protéine N

Il s'agit de la seule protéine qui peut se lier à l'acide ribonucléique (ARN) pour former la nucléocapside. Elle possède un domaine N-terminal (NTD) et un domaine C terminal (CTD). La protéine N peut se lier également aux composants clés du complexe réplicase nsp3 et la protéine membranaire (**Peng et al., 2021**), donc elle entre dans des processus liés au génome viral et au cycle de réplication virale.

La protéine N est fortement phosphorylée et il est suggéré qu'elle entraîne des modifications structurelles améliorant l'affinité pour l'ARN viral (**Astuti et Ysrafil, 2020**). Dernièrement, il y'a eu des études qui confirment que cette protéine a une fonction dans l'invasion du SARS-CoV-2 et provoque une réponse immunitaire (**Peng et al., 2021**).

2.1.3. La protéine M

La protéine M est la protéine la plus abondante dans le virus, elle permet de déterminer la forme de l'enveloppe virale, ainsi que sa capacité à interagir avec toutes les autres protéines structurelles (S, N et E) (**Astuti et Ysrafil, 2020**). Elle possède un domaine C terminal plus grand et un petit domaine N terminal extracellulaire glycolysé (**Peng et al., 2021**).

La protéine M entre dans le processus de bourgeonnement du coronavirus et d'assemblage des particules virales (**Bianchi et al., 2020**).

2.1.4. La protéine E

C'est la plus petite des principales protéines structurelles (**Astuti et Ysrafil, 2020**). Elle contient un domaine extracellulaire N terminal et un domaine interne C terminal, et elle joue un rôle dans l'assemblage et la libération des virions grâce à l'activité du canal ionique (**Peng et al., 2021**), et joue un rôle dans la production et la maturation du virus (**Astuti et Ysrafil, 2020**).

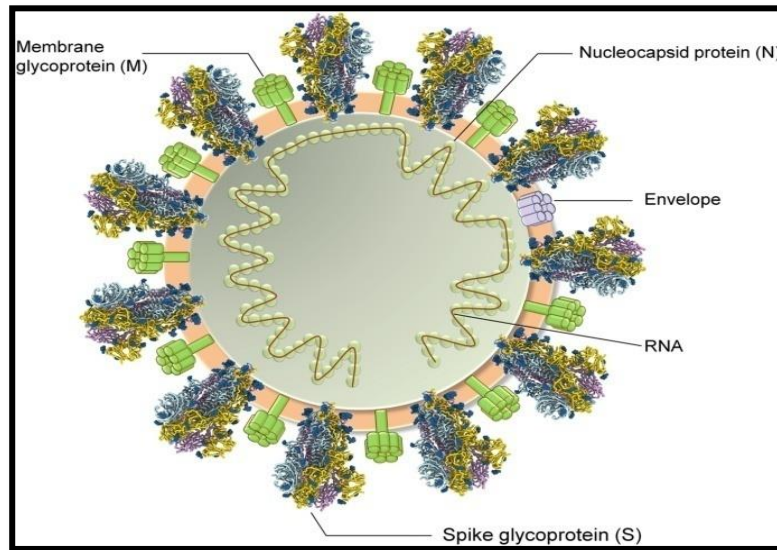


Figure 4 : Structure du SARS-CoV-2 (Kumar *et al.*, 2020).

2.2. Génome

Le matériel génétique du **SARS-CoV-2** est une molécule d'ARN monocaténaire, non segmenté et positivement polarisé, c'est-à-dire qu'elle a un ordre d'apparition 5' - 3' ce qui lui permet de jouer le rôle d'ARNm pour la traduction des protéines non structurales entrant dans la réplication virale (Niaz et Nisar, 2021). La taille du génome de ce virus est de 26 à 32 kb, qui lui permet d'être classé comme le plus grand génome par rapport aux autres virus à ARN connus (Anshika *et al.*, 2020).

Le génome du **SARS-CoV-2** est constitué de 2 grands cadres de lecture ouverts ORF (ORF1a et ORF1b) à l'extrémité 5' qui couvrent les deux tiers du génome. Les deux ORF1a et ORF1b codent pour les 16 protéines non structurales (nsp1-nsp16) (Kin et Vabret, 2016), alors que nsp1 intervient dans le traitement et la réplication de l'ARN, nsp2 module la voie de signalisation de survie de la cellule cible, nsp3 sépare la protéine traduite, nsp4 code le domaine transmembranaire 2 (TM2) et modifie les membranes du RE, nsp5 participe au processus de poly protéine lors de la réplication, nsp6 est le domaine transmembranaire présumé, nsp7 et nsp8 augmentent de manière significative la combinaison de nsp12 et l'ARN d'amorce de matrice, nsp9 fonctionne comme une protéine de liaison à l'ARNss, nsp12 contient l'ARN polymérase ARN dépendante (RpRd), nsp13 se lie à l'ATP du domaine de liaison au zinc et participe au processus de la réplication et de la transcription, nsp14 est le domaine exo ribonucléase de relecture, nsp15 a une activité endoribonucléase Mn (2+) et nsp16 est une 2'Oribose méthyltransférase (Wang *et al.*, 2020).

A l'extrémité 3', il y a le troisième tiers du génome qui code pour les principales protéines structurales (S, N, M et E) et pour les protéines accessoires aussi (ORF 3a, ORF 3b, ORF7a, ORF7b). Le génome du **SARS-CoV-2** est dépourvu du gène de l'hémagglutinine estérase. (**Kumar *et al.*, 2020**) (**Figure 5**).

Ce génome a 79% et 52% d'homologie avec le SARS-CoV et le MERS-CoV respectivement (**Bonny *et al.*, 2020**).

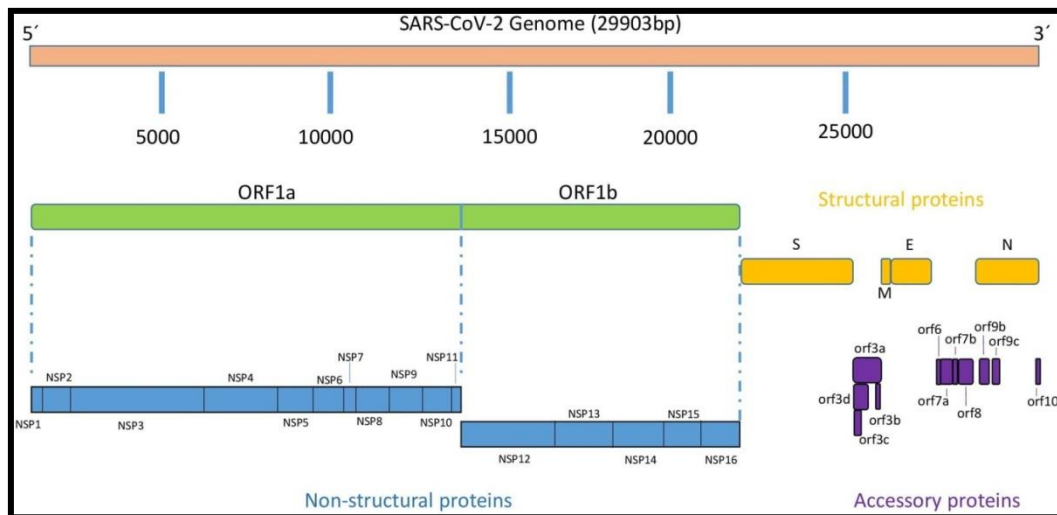


Figure5: Organisation génomique du **SARS-CoV-2** (**Redondo *et al.*, 2021**).

2.3. Cycle de vie et de réplication du SARS-CoV-2

Le **SARS-CoV-2** a un cycle de multiplication dans la cellule hôte comme celui des autres coronavirus, il se multiplie selon un cycle lytique qui se répartit en plusieurs phases (**Jamia Amir *et al.*, 2020**) (**Figure 6**)

2.3.1. Attachement et pénétration

Le mécanisme d'infection par **SARS-CoV-2** commence lorsque la partie globulaire S1 du virus se lie au récepteur de la cellule infectée grâce à une reconnaissance entre eux, ce récepteur correspond à l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2). Après la fixation au récepteur, une modification de conformation de la protéine de pointe facilite la fusion de l'enveloppe virale avec la membrane cellulaire par la voie endosomale, cette fusion nécessite l'activité de la protéine S par le clivage au niveau du site de clivage S1/S2 par l'intervention de la sérine protéase transmembranaire de type 2 (TMPRSS 2) de la cellule hôte (**Astuti et Ysrafil, 2020**).

2.3.2. Décapsidation et traduction primaire

Après la fusion des membranes et l'entrée du virus à l'intérieur de la cellule infectée, l'ARN génomique du **SARS-CoV-2** est libéré dans le cytoplasme, ensuite, la machinerie cellulaire traduit l'ARN pour produire 2 poly protéines pp1a et pp1ab qui sont clivées en protéines non structurales qui vont former le complexe réplication-transcription (RTC) (**Bonny et al., 2020**).

2.3.3. Réplication et transcription de l'ARN viral

Le complexe réplication-transcription (RTC) assure la réplication de l'ARN viral qui est un processus de synthèse continu, puis réalise la transcription des ORF codant les protéines structurales et les protéines accessoires qui est un mécanisme discontinu (**V'Kovski et al., 2020**). La réplication du **SARS-CoV-2** repose sur la synthèse initiale d'un ARN intermédiaire négatif qui est l'ARN sous-génomique, qui sert ensuite de matrice pour la synthèse des ARN viraux de pleine longueur. Ce mécanisme est réalisé par l'ARN polymérase ARN dépendante (RpRd) (**Bonny et al., 2020**).

2.3.4. Assemblage et libération des virions

La formation de la nucléocapside à partir de la combinaison entre les brins d'ARN synthétisés et la protéine N et l'assemblage avec les protéines de l'enveloppe au niveau du compartiment intermédiaire entre le réticulum endoplasmique et l'appareil de Golgi (ERGIC) permet le bourgeonnement de nouvelles particules virales (**Bonny et al., 2020**).

Finalement, les nouveaux virions sont transmis à l'extérieur de la cellule hôte par exocytose (**Juckel et al., 2020**).

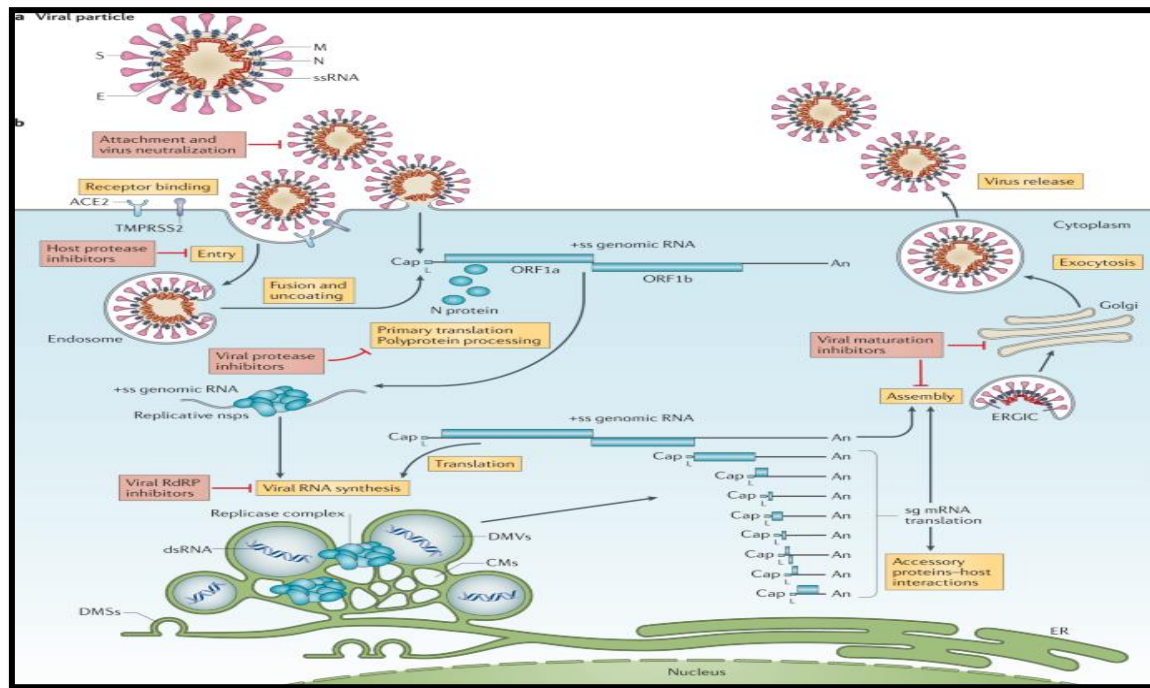


Figure 6 : Le cycle viral du SARS-CoV-2 (V’Kovski *et al.*, 2020).

3. Transmission

Le SARS-CoV-2 infecte beaucoup d’espèces de mammifères, il provoque principalement des maladies respiratoires.

Le génome du virus change grâce aux mutations qui lui surviennent. Ces changements lui donnent la capacité de changer parfois d’hôte et d’infecter de nouveaux organes, donc, il peut être transmis d’une personne à un autre ou de l’animal à l’homme par plusieurs façons (Anses, 2020) (Figure 7).

3.1. Transmission inter-espèce

Le SARS-CoV-2 a été identifié pour la première fois chez les chauves-souris, qui ont transmis le virus à l’homme par un autre animale intermédiaire le pangolin (Anshika *et al.*, 2020).

D’autre part, une personne infectée par le virus peut contaminer d’autres mammifères comme les chats, les chiens et les visons d’élevage (OMS, 2020b).

3.2. Transmission interhumaine

La transmission du **SARS-CoV-2** entre les humains peut se faire par contact direct, indirect ou étroit par le biais de gouttelettes, de salive et de sécrétions respiratoires résultant des éternuements, de la toux de la parole et du chant (**OMS, 2020b**).

Les grosses gouttelettes de 5 à 10 μm de diamètre portant le virus contaminent les mains qui entrent en contact avec les muqueuses de la bouche, des yeux et du nez et provoquent une infection (**OMS, 2020**). De plus il y a des petites gouttelettes qui sont inférieures à 5 μm et qui sont considérées comme des aérosols, qu'on peut les trouver dans l'air (**Hossain et al., 2020**).

Les dernières études rapportent qu'il n'y a aucune possibilité de trouver ce virus dans les matières fécales, dans les urines, et dans le sang, et qu'il n'y a pas de transmission intra-utérine (**OMS, 2020b**).

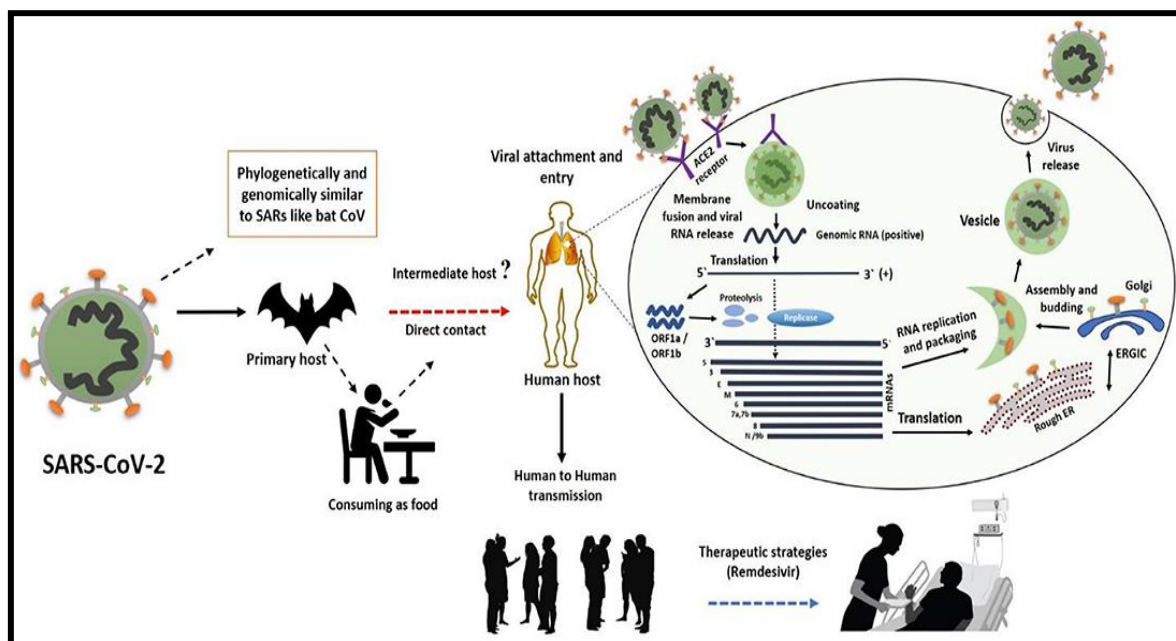


Figure 7 : La transmission du SARS-CoV-2 (Khan et al., 2020).

4. Symptômes

La présentation clinique de la COVID-19 varie d'une forme asymptomatique ou symptomatique modérée à type de pseudo-grippe à une pneumonie sévère avec détresse respiratoire et décès (**Hantz, 2020**).

Les symptômes varient d'une personne à une autre, selon l'âge et selon le variant considéré (**Gouvernement du Canada, 2020**). Il existe des symptômes plus fréquents au début de la maladie qui sont : la fièvre, la toux, la fatigue et la perte de goût et d'odorat, comme il y a des symptômes moins fréquents qui sont : mal de gorge, maux de tête, maux et douleurs, une éruption cutanée ou une décoloration des doigts ou des orteils et yeux rouges ou irrités, de plus il y a des symptômes graves qui sont : difficulté à respirer ou essoufflement, perte de la parole ou de mobilité ou confusions et douleur thoracique (**OMS, 2020a**). Ces symptômes peuvent apparaître de 1 à 14 jours après l'exposition (3 à 7 jours en général) (**Gouvernement du Canada, 2020**) (**Voir Annexe 4**)

Les infections par les deux autres coronavirus SARS-CoV et MERS-CoV possèdent de nombreux symptômes cliniques similaires de ceux du **SARS-CoV-2** tels que la fièvre et la toux (**Ge et al., 2020**).

D'autre part, il y a une diminution du nombre de lymphocytes, d'éosinophiles et d'hémoglobine et une augmentation des globules blancs, du nombre de neutrophiles et du taux sérique des CRP, LDH, ALT et des AST chez certains patients atteints de la maladie (**Marco et al., 2020**).

5. Diagnostic

Pour confirmer qu'une personne est malade ou porte la maladie, il faut faire un test. Parmi les tests de détection de la COVID-19, il y a 2 tests principaux : tests directs qui représentent les tests viraux et tests indirects qui représentent les tests d'anticorps (**La Marca, 2020**).

Les tests viraux détectent l'ARN viral par un test moléculaire tel que le test de réaction en chaîne par polymérase (RT-PCR) qui est un test sensible, ou détectent des protéines spécifiques à la surface du virus par un test rapide antigénique qui est plus abordable par rapport au test par RT-PCR (**Tétreault, 2020**). Les tests d'anticorps sont des tests sérologiques qui détectent la présence des anticorps produits par le système immunitaire contre le virus (**IgG et IgM**) (**Tétreault, 2020**).

D'autre part, le scanner thoracique est une méthode de diagnostic de la maladie avec une sensibilité élevée (**Ge et al., 2020**).

6. Épidémiologie

La pandémie de la COVID-19 s'est propagée dans le monde en moins de trois mois et est considérée comme l'une des pandémies humaines les plus graves. La pandémie se poursuit et le nombre de pays touchés, les cas confirmés et le taux de mortalité change chaque jour (**Chabir et Aijaz, 2020**). Comme le virus se propage dans différents pays à des moments différents, ces pays sont à différents stades de l'épidémie. Avec cette coopération, une véritable épidémiologie ne sera réalisable qu'à la fin de la pandémie (**Chabir et Aijaz, 2020**).

Le 18 avril 2020, le nouveau virus SARS-COV-2 est apparu sur les sept continents, touchant 213 pays et territoires, avec 2121675 cas confirmés avec un taux de mortalité de 6,7% (**Chabir et Aijaz, 2020**).

6.1. Dans le monde

Le **SARS-COV-2** s'est propagé dans le monde à la suite de l'épidémie chinoise. A partir du avril 2020, le nombre de patients COVID-19 signalés était le plus élevé aux Etats-Unis, suivi de l'Espagne, l'Italie, l'Allemagne, la France et la Chine (**Koichi et al., 2020**).

Actuellement, les trois pays les plus touchés par la COVID-19 sont : les États-Unis d'Amérique (665 330 cas confirmés et 4,6 % de mortalité), l'Espagne (182 816 cas confirmés et 10,5 % de mortalité) et l'Italie (168 941 cas confirmés et 13,1 % de mortalité) (**Chabir et Aijaz, 2020**).

Suite à l'épidémie chinoise, l'Italie a été durement touchée. Le taux de mortalité était plus élevé dans la population âgée que dans la série chinoise. Le rapport italien a révélé un taux de létalité de 7,2%, soit, trois fois plus élevé que celui de la Chine. Le taux de mortalité des personnes âgées de 70 ans est plus élevé en Italie (**Koichi et al., 2020**).

Bien que ce groupe d'âge représente 22 % de la population américaine, le nombre total de cas signalés aux Etats-Unis ne représente que 1,7 % du nombre total de cas (**Koichi et al., 2020**).

Actuellement, le continent africain est le dernier et le moins touché par la pandémie de la COVID-19. Le 18 avril 2020, l'Afrique a notifié 19 895 cas confirmés dans 52 pays, avec un taux de mortalité de 5,1%. Le virus a été détecté pour la première fois en Egypte le 14 février 2020 et s'est depuis propagé dans presque tous les pays africains, à l'exception du Lesotho et des Comores (**Chabir et Aijaz, 2020**).

L'Égypte a été suivie chronologiquement par l'Algérie, avec le premier cas signalé le 25 février, et le Nigéria le 27 février. Hormis ces trois pays, les premiers cas dans d'autres pays africains n'ont été découverts qu'en mars (**Chabir et Aijaz, 2020**).

Les pays les plus touchés sont : l'Afrique du Sud (cas confirmés = 2783, mortalité = 1,8%), l'Égypte (cas confirmés = 2844, mortalité = 7,2%), le Maroc (cas confirmés = 2564, mortalité = 5,3%), l'Algérie (cas confirmés = 2418, mortalité = 15,0%) et le Cameroun (cas confirmés = 1016, mortalité = 2,1%) (**Chabir et Aijaz, 2020**).

6.2. En Algérie

Le premier cas de COVID-19 en Algérie a été signalé le 25 février 2020. La victime est un ressortissant italien qui travaille dans une usine pétrochimique à Ouargla (région sud) et est originaire de la Lombardie, l'une des régions les plus touchées d'Italie (**Hannoun et al., 2020**).

La première infection au coronavirus a été découverte le 1^{er} mars dans la wilaya de Blida, région centre, suite à l'arrivée de deux Algériens vivant en France, l'un des pays les plus touchés par la pandémie. Plusieurs membres de la même famille ont été infectés et la maladie s'est propagée dans plusieurs wilayas (**Hannoun et al., 2020**).

Blida est désormais devenue l'épicentre de l'épidémie en Algérie, et elle reste, avec Alger limitrophe, les deux wilayas les plus touchées à ce jour. Les premiers cas signalés provenaient soit d'Algériens ayant séjourné dans un pays d'endémie, soit de membres de la famille du cas index. L'infection est rapidement devenue autochtone, et l'éclosion a été déclarée en phase 3 le 22 mars (**Hannoun et al., 2020**).

La situation épidémiologique a été évaluée sur la base des déclarations du ministère de la santé. Ce dernier, par l'intermédiaire d'un comité scientifique, suit le nombre de nouveaux cas confirmés ainsi que le nombre total de cas confirmés (**Hannoun et al., 2020**).

L'étude de la morbidité est basée sur des cas confirmés par PCR. Au 30 avril, 4006 cas confirmés de COVID-19 avaient été signalés. L'entrée d'origine de Blida s'est d'abord développée lentement, avec en moyenne deux nouveaux cas par jour. Puis, à partir du 14 mars, il y a eu une augmentation du nombre de cas signalés, avec une extension aux autres wilayas, et une augmentation du nombre de déclarations à partir du 31 mars, avec 44 cas au

total. L'évolution sera influencée par un nombre croissant de cas signalés ainsi que par plusieurs images épidémiologiques (**Hannoun et al., 2020**).

Le cas le plus récent et le plus grave a été signalé le 29 avril, avec 199 nouveaux cas signalés en moins de 24 heures, ce qui indique que le virus continue de se propager (**Hannoun et al., 2020**).

Fin avril, le taux d'incidence était de 9,40 cas pour 100 000 habitants. Les wilayas les plus touchées sont répertoriées par décroissement : Blida (58,45), Aïn Defla (19,40), Tipaza (19,10), Constantine (15,44), Alger (13,71), Tissemsilt (13,22) et Oran (13,14) (**Hannoun et al., 2020**).

L'analyse par région sanitaire révèle que la région du centre prédomine avec 54,8 % de tous les cas confirmés (2 197 cas), avec un taux de 14,3 cas pour 100 000 personnes. En conséquence, la région Est a été déclarée avoir 14,4% du nombre total de cas le 18 avril et 19,5% le 30 avril, avec un taux de cas de 6,1 pour 100 000 personnes. De même, les déclarations régionales Ouest représentaient 14,4% de tous les cas, contre 17,3 % au 30 avril.

Les occurrences de ces deux régions sont de 7,9 et 5,9 cas pour 100 000 personnes, respectivement, de 5,5 % à 8,4 % de tous les cas de COVID-19 (**Hannoun et al., 2020**).

Selon une analyse des données par groupes d'âge, plus de 90% de tous les cas sont signalés chez des personnes âgées de 25 ans et plus. Les adultes âgés de 25 à 49 ans constituent la plus grande proportion des cas, représentant 37,9% de tous les cas, suivis de ceux âgés de 60 ans ou plus (34,8%). Il convient toutefois de noter que les enfants de moins de 15 ans ne sont pas concernés. Ils représentent 2,2 % du nombre total de cas. Le taux d'incidence spécifique augmente avec l'âge (**Hannoun et al., 2020**).

Fin avril, il y avait 4 006 cas confirmés par PCR et 4 731 cas confirmés par tomodensitométrie (**Hannoun et al., 2020**).

Le 30 avril, 3 303 personnes ont été hospitalisées, dont 4,5% nécessitant une réanimation. 15,4% des patients en réanimation sont intubés (**Hannoun et al., 2020**).

450 décès ont été recensés en Algérie au 30 avril. Deux wilayas Blida et Alger dans la région du centre ont un total de 315 décès, représentant plus de la moitié de tous les décès signalés (**Hannoun et al., 2020**).

La majorité de ces décès ont été signalés dans la région centrale (315 décès), avec près des trois quarts (70,4 %) de l'ensemble des décès notifiés, suivie des régions Est (13,8 %), Ouest (10,0 %) et Sud (5,8 %) (**Hannoun *et al.*, 2020**).

Au 30 avril, il y avait 1,06 décès pour 100 000 personnes. L'analyse COVID-19 des cas confirmés et des décès par groupe d'âge permet de placer la majorité des cas dans les trois derniers groupes d'âge, tandis que les décès sont principalement observés chez les personnes âgées de 60 ans et plus. Ils représentent 74,7% de tous les décès (**Hannoun *et al.*, 2020**).

1. Généralités

Le coronavirus COVID-19, comme tous les virus, se multiplie dans l'organisme hôte qu'il infecte, et cette multiplication s'accompagne de certaines modifications génétiques appelées mutations. La majorité des mutations sont silencieuses. Parfois, une mutation entraîne l'émergence d'une nouvelle souche virale, appelée variant (**Blog santé**).

Il existe désormais plusieurs variants de COVID-19, dont une avec la mutation D614G dans le gène Spike, qui est mieux adaptée à l'homme et plus facilement transmissible à partir de février 2020, par rapport aux souches Wuhan d'origine (**Blog santé**).

2. L'apparition des variants

Deux facteurs majeurs ont joué un rôle clé dans l'apparition de ces nouveaux variants, qui ont alarmé l'ensemble de la communauté médicale internationale, parce qu'ils peuvent être plus contagieux et résistants aux vaccins actuels, ils peuvent devenir plus virulents (**Pauline et Alexis, 2021**).

Le premier facteur est représenté par des changements constants, environ un tous les dix jours. Ce sont des erreurs qui se produisent dans un ordre aléatoire dans le génome du virus lorsqu'il réplique son ARN afin de générer de nouveaux virus (**Pauline et Alexis, 2021**).

Le second facteur est la sélection naturelle, qui agit comme un filtre pour ces mutations. La sélection naturelle garantit que les mutants avec un avantage adaptatif produiront plus de descendants, auront plus de succès et augmenteront en fréquence (**Pauline et Alexis, 2021**).

Plus le nombre de personnes infectées augmentera, le nombre de virus en circulation, qui se reproduiront, et la probabilité de nouvelles mutations, y compris celles qui confèrent un avantage adaptatif, augmenteront (**Pauline et Alexis, 2021**).

La sélection naturelle est également plus efficace lorsque de grandes populations de personnes infectées sont impliquées (**Pauline et Alexis, 2021**).

Dans les très petites populations, c'est-à-dire celles qui comptent un petit nombre d'individus infectés, la dérive génétique signifie que même si une mutation conférant un avantage apparent, elle risque de disparaître en raison du caractère aléatoire du virus qui la porte (**Pauline et Alexis, 2021**).

Ces deux facteurs se conjuguent pour faire en sorte que dans les zones où un grand nombre de personnes ont été infectées, il y ait plus de possibilités pour des variants de

s'adapter. C'est-à-dire ceux qui survivent et se transmettent bien, d'émerger et d'augmenter en fréquence (**Pauline et Alexis, 2021**).

3. La nature des variants de SARS-CoV-2

La grande majorité des virus se distingue par une évolution génétique continue, plus ou moins rapide selon les virus. Elle apparaît à la suite de modifications (mutations) ou de suppressions (délétions) introduites au sein de leur code génétique. Pour un virus comme le SARS-COV-2, l'apparition de variants dans le temps est un phénomène attendu (**Santé publique France, 2022**).

Plusieurs variants du SARS-COV-2 ont été identifiés comme ayant une influence sur la santé publique (transmissibilité accrue, gravité de l'infection ou évasion immunitaire) et ont été identifiés grâce à des évaluations des risques (**Santé publique France, 2022**).

3.1. Les variants préoccupants (VOC)

Cette catégorie comprend les variants qui ont montré un taux élevé de transmission de la maladie, une gravité plus élevée de la maladie, y compris les hospitalisations et les décès, une diminution notable de la neutralisation des anticorps, une efficacité réduite du traitement et un échec diagnostique (**Deepa et al., 2021**).

Cette classe nécessite également des efforts importants pour contrôler la propagation de la maladie en développant des kits de test, ainsi que des recherches approfondies pour déterminer l'efficacité des vaccins et des traitements anti-variants (**Deepa et al., 2021**).

Les versions actuelles incluses dans les variants préoccupants des Etats-Unis sont B.1.1.7, P.1, B.1351, B.1.427 et B.1.429. Identiques aux variants de classe d'intérêt (**Deepa et al., 2021**). Les variants de cette classe ont également une mutation commune, D614G, qui se propage plus rapidement que les variants sans mutation (**Deepa et al., 2021**).

3.1.1. Variant Britannique ; Alpha

Il est aussi connu sous le nom de **B.1.1.7, VOC 2020 12 02** ou **GRY** (**Gary et al., 2022**). Il a été découvert pour la première fois au Royaume-Uni en septembre 2020 et on pense qu'il est issu d'une infection à long terme d'un hôte immunodéprimé (**Deepa et al., 2021**).

Alpha a un grand nombre de mutations (27 au total, à l'exclusion de la mutation désormais dominante D614G). Sur les 27 mutations, 20 (17 substitutions non synonymes et

trois délétions) modifient les acides aminés. Pour le changement des acides aminés, huit de ces mutations affectent le gène S, dont quatre ont des conséquences biologiques connues (**Deepa et al., 2021**).

Sur le plan virologique, le variant alpha se distingue par un profil mutationnel unique sur la protéine Spike, incluant la présence de mutations N501Y, A570D et P681H (**Fourati, 2022**).

La mutation N501Y (substitution de l'acide aminé N, asparagine, par le Y, tryptophane, à la position 501) est liée à une augmentation de la transmissibilité due à une augmentation de l'affinité du RBD (domaine de liaison au récepteur) de la glycoprotéine Spike pour le récepteur cible ACE2 (**Fourati, 2022**).

La suppression en position 69-70 a été observée dans plusieurs autres souches de **SARS-COV-2** en conjonction avec des changements de RBD, et peut être liée à l'évasion immunitaire (**Gary et al., 2022**).

La délétion en position 144 a été observée dans plusieurs lignées, et elle peut altérer l'orientation et la stabilité de la glycoprotéine ponctuelle, ainsi que fournir une résistance aux anticorps neutralisants dirigés contre le MTN (**Gary et al., 2022**).

La mutation P681H est située près du site de clivage de la furine à la jonction des domaines S1 et S2 de la protéine ponctuelle, et il a été démontré qu'elle facilite l'entrée dans les cellules pulmonaires humaines et améliore la transmissibilité dans un modèle animal (**Gary et al., 2022**).

Des preuves récentes suggèrent que la fréquence des mutations en position 681 augmente de façon exponentielle dans le monde (**Gary et al., 2022**).

Selon le rapport de David et al, près de 5 000 des 17 452 décès causés par le COVID-19 entre septembre et février étaient dus à ce variant. Ils ont également estimé que le taux de mortalité était d'environ 55 % plus élevé que dans d'autres scénarios (**Deepa et al., 2021**).

De plus, selon des rapports scientifiques publiés en janvier 2021, cette mutation a augmenté le taux de mortalité (**Deepa et al., 2021**).

Au 1^{er} avril 2021, 12 505 cas avaient été signalés dans 51 juridictions. Ils ont été identifiés dans 82 pays (**Deepa et al., 2021**).

3.1.2. Variant Sud-Africain ; Béta

Il est aussi connu sous le nom de **B.1.351** ou **GH/501Y.V2** (Deepa *et al.*, 2021). Il a été découvert pour la première fois en octobre 2020 dans la baie de Nelson Mandela en Afrique du Sud, et il a également été découvert en Zambie en décembre 2020 (Deepa *et al.*, 2021).

Au 1er avril 2021, 323 cas avaient été signalés dans 31 juridictions à travers les Etats-Unis. Il existe 23 mutations avec 17 changements d'acides aminés (Deepa *et al.*, 2021).

Sur le plan virologique, le variant bêta porte des mutations (substitutions) aux mêmes emplacements d'acides aminés que le RBD : K417N, E484K et N501Y sur la protéine Spike (Fourati, 2022).

Il est suggéré qu'il existe un niveau élevé de transmissibilité, qui est le plus fréquemment observé chez les jeunes qui n'ont aucune maladie sous-jacente (Deepa *et al.*, 2021).

La mutation E484K dans ce phénotype médie l'échec des anticorps, qui est la principale cause de la sensibilité réduite du vaccin. Avant la découverte de cette souche aux Etats-Unis, les vaccins à ARNm (Pfizer et Moderna) étaient approuvés (Deepa *et al.*, 2021).

Selon des études récentes, ces deux vaccins ont entraîné des niveaux d'anticorps neutralisants inférieurs à ceux des vaccins précédents. Novavax, Janssen et Astra-Zeneca ont mené des tests dans le sud de l'Afrique sur des souches mutées B.1.351 dominantes. Ces études ont révélé que le vaccin avait une efficacité moindre que sur d'autres variants dans lesquelles cette souche n'était pas répandue (Deepa *et al.*, 2021).

3.1.3. Variant Brésilien ; Gamma

Il est aussi connu sous le nom de **P.1** ou **B.1.1.28.1** ou **GR/501Y.V3** (Deepa *et al.*, 2021 ; Gary *et al.*, 2022).

En décembre 2020, il a été découvert pour la première fois dans le nord du Brésil, dans la ville de Manaus, dans l'état d'Amazonas. Il a été identifié en janvier 2021 juste à l'extérieur de Tokyo à l'aéroport de Haneda parmi quatre passagers brésiliens lors des contrôles normaux des passagers à l'institut national des maladies infectieuses (NIID) du Japon (Deepa *et al.*, 2021).

Au 1^{er} avril 2021, 224 cas avaient été signalés dans 22 juridictions à travers les Etats-Unis (Deepa *et al.*, 2021).

Il y a 35 mutations au total, avec 17 changements d'acides aminés (Deepa *et al.*, 2021).

Sur le plan virologique, le variant gamma porte des mutations (substitution) aux mêmes emplacements d'acides aminés que le RBD : K417T, E484K et N501Y (Fourati., 2022).

Dans l'étude de Neveca *et al*, il a été découvert que ce variant est 2,2 fois plus transmissible, ce qui a entraîné quelques cas de réinfection au COVID-19 et un taux d'infection presque identique chez les individus jeunes (18-59 ans) et plus âgés (>60 ans) (Deepa *et al.*, 2021).

B1.351 et P.1 ont des altérations similaires dans la liaison au récepteur, par conséquent, l'efficacité du vaccin contre P.1 devrait être similaire à B1.351 (Deepa *et al.*, 2021).

Etant donné que des études ont montré que l'efficacité du vaccin contre B.1.351 est réduite, il est probable que l'efficacité du vaccin contre la souche P.1 sera également réduite (Deepa *et al.*, 2021).

Sinovac Biotech a commencé des essais cliniques au Brésil, démontrant que le vaccin Coronovac est efficace à 50 % pour prévenir l'infection par le variant P.1 (Deepa *et al.*, 2021).

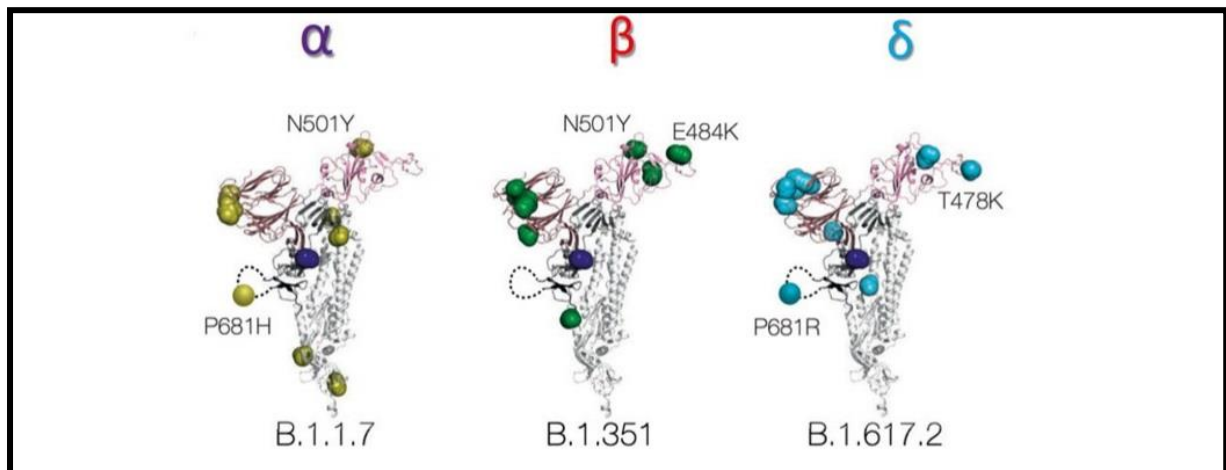


Figure 8 : Représentation schématique de la protéine SARS-COV-2 Spike, montrant les principales mutations trouvées dans les formes préoccupantes Alpha, Beta et Gamma (Fourati, 2022).

3.1.4. Variant indien ; Delta

Ce variant a été découvert pour la première fois en Inde. Ce variant est connu sous le nom de double mutant car il comporte deux mutations dans le même virus. En Inde, il y a eu une augmentation significative des cas de la COVID-19 (**Deepa et al., 2021**).

Le premier cas aux Etats-Unis a été découvert le 5 avril 2021 à San Francisco (**Deepa et al., 2021**).

Il y a 21 mutations non synonymes dans le delta, une délétion et cinq mutations synonymes. Six mutations sporadiques ont un effet sur la protéine ponctuelle, P681R (un emplacement de mutation partagé avec alpha et à côté du site de clivage de la furine) et L452R sont deux gènes trouvés dans le RBD qui ont été liés à une relation étroite avec ACE2 et à la capacité de neutraliser la résistance aux anticorps (**Gary et al., 2022**).

En position 156/157, il y a une délétion dans la protéine ponctuelle (**Gary et al., 2022**). E484Q et L452R sont deux mutations remarquables. Ces variants ont un risque de transmission plus élevé et sont également résistants à la vaccination (**Deepa et al., 2021**).

Selon l'Indien Council of Medical Research Virology Lab, le vaccin COVAXIN de Bhareat Biotech neutralise efficacement l'infection et est efficace à 78 % contre le variant double mutant (**Deepa et al., 2021**).

3.1.5. Variant mondial ; Omicron

Il est aussi connu sous le nom de **B.1.1.529** ou **GRA** (**Gary et al., 2022**). En novembre 2021, il a été documenté pour la première fois dans un certain nombre de pays (**Gary et al., 2022**). Malgré le fait qu'il partage certaines mutations avec d'autres COV, le nombre total de mutations est nettement supérieur à ce qui a été observé avec n'importe quel variant précédent (**Gary et al., 2022**).

45 mutations non synonymes dans Omicron, sept délétions, une insertion et 10 mutations synonymes. La majorité des mutations non synonymes se trouvent dans le gène Spike au niveau du NTD et de RBD (**Gary et al., 2022**).

Ce variant a un grand nombre de substitutions (une trentaine), de délétions et d'insertions dans la protéine Spike. Plusieurs substitutions ont été identifiées au niveau du RBD (K417N, N440K, G446S, S477N, T478K et E484A), ainsi que des substitutions (Y144F, Y145D), délétions (69-70 et 143-145) et insertion (ins214EPE) dans le domaine

NTD de la protéine Spike ; ces altérations ont le potentiel de réduire considérablement la capacité de neutralisation des anticorps après l'infection et l'immunisation (**Fourati, 2022**).

La suppression de la position 69-70 est l'une des principales modifications partagées avec d'autres COV (partagée avec alpha), K417N (partagée avec bêta), N501Y (partagée avec alpha) et P681H (partagée avec alpha) (**Gary *et al.*, 2022**).

Il existe trois sous-variants : BA.1 est actuellement enregistré dans la majorité des pays où se trouve l'Omicron. Cependant, après janvier 2022, BA.2 semble avoir été plus populaire dans plusieurs pays (**Gary *et al.*, 2022**).

BA.2 est également connu sous le nom d'Omicron furtif car il lui manque une délétion en position 69/70 dans la protéine S, caractéristique mutationnelle pour alpha et BA.1 qui est utilisée dans les tests PCR spécifiques à la mutation pour distinguer BA.1 de delta. BA.3 est encore rare en ce moment (**Gary *et al.*, 2022**).

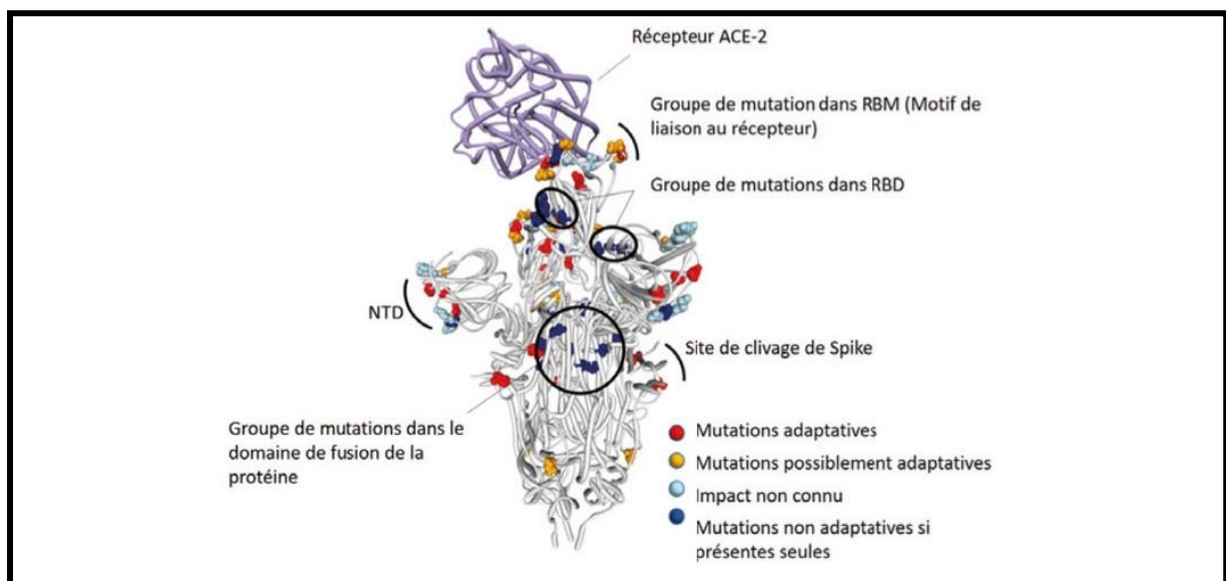


Figure 9 : Représentation schématique de la protéine Spike du variant Omicron du SARS-CoV-2, montrant les principaux groupes de mutations trouvées dans la région RBD et plus spécifiquement, la sous-région RBM (**Fourati, 2022**).

Ces cinq COV sont répandus dans le monde et sont devenus les variants les plus courants dans les zones géographiques où ils ont été découverts pour la première fois (**Gary *et al.*, 2022**).

Au 14 janvier 2022, Alpha a été signalé dans 179 pays, Béta dans 120 pays, Gamma dans 92 pays, Delta dans 188 pays et Omicron dans 119 pays, chacun d'eux est dispersé sur plusieurs continents, l'Omicron est actuellement le COV le plus trouvé dans un certain nombre de pays, dont le Royaume-Uni, les Etats-Unis et de nombreux pays européens (**Gary et al., 2022**).

La propagation rapide des virus alpha, delta et omicron, en particulier, cela suggère fortement que ces variants présentent des avantages de transmission par rapport à leurs virus ancestraux (**Gary et al., 2022**).

Sur la base des données de simulation, alpha a été estimé comme étant de 43 à 90 % plus transmissible que les variants précédemment diffusés, et delta serait environ 60 % plus transmissible qu'alpha. Omicron est hautement transmissible, les premières estimations indiquent qu'il pourrait être environ 100 fois plus transmissible que delta (**Gary et al., 2022**).

3.2. Les variants à suivre (VOI)

D'autres variants du SARS-COV-2 avec des mutations qui les distinguent des souches de références du SARS-COV-2 sont fréquemment identiques, en partie grâce au renforcement des capacités de séquençage (**Santé publique France, 2022**).

Bien que l'influence de plusieurs de ces variants nouvellement découverts sur la santé publique reste à prouver, leurs caractéristiques virologiques, cliniques et épidémiologiques justifient leur classement en « variants à suivre » (« variants of interest », ou VOI en anglais) : (**Santé publique France, 2022**).

- Ils présentent des modifications génétiques connues pour affecter ou susceptibles d'altérer des caractéristiques virales telles que la transmissibilité, la gravité de la maladie, l'escapade immunitaire et la capacité d'éviter d'être diagnostiqués ou traités (**OMS, 2022**).
- Ils entraînent une transmission communautaire importante ou de multiples foyers de COVID-19 dans plusieurs pays, entraînant une prévalence croissante, ainsi qu'une augmentation du nombre de cas au fil du temps ou d'autres conséquences épidémiologiques observables, suscitant des inquiétudes (**OMS, 2022**).

Plusieurs autres lignes ont été classées VOI par l'OMS, malgré le fait qu'elles ne soient pas aussi répandues que les variants préoccupants. Cependant, beaucoup d'entre eux ont été reclassées et ne sont plus suivis (**Gary et al., 2022**).

Actuellement, seuls Lambda (**C.37 ; GR/452Q.V1**) et Mu (**B1.621 ; GH**) sont classés comme VOI, en raison d'une transmission sporadique (**Gary *et al.*, 2022**).

Le variant Mu a une accumulation significative de mutations ponctuelles comme dans VOI et VOC (par exemple, E484K, N501Y et P681H) à l'addition, N est inséré en position 146 du NTD (**Gary *et al.*, 2022**).

Bien que l'influence sur la transmissibilité et la gravité de la maladie soit encore inconnue, cette insertion pourrait potentiellement perturber la confirmation S1 fermée-ouverte et la liaison ACE2 ultérieure (**Gary *et al.*, 2022**).

4. Classement des variants (catégories et analyses de risque)

En France, le ministère de la santé et le centre national de référence des virus respiratoires réalisent ensemble et régulièrement une évaluation des risques. (**Santé publique France, 2022**). Cette étude porte sur de nombreuses identités du SARS-COV-2 en France et dans le monde, à partir des informations disponibles sur leur propagation et des caractéristiques de l'analyse virologique fonctionnelle en France, notamment par le CNR, et de la définition des variants par l'OMS en février 2021 (**Santé publique France, 2022**).

Cette analyse de risque a abouti à une classification des variants en trois catégories :

4.1. Variant préoccupant, ou VOC (« variant of concern » en anglais)

Variant qui a été démontré en comparaison à un ou plusieurs virus de référence :

- Une augmentation de la transmissibilité du COVID-19 ou une influence négative sur l'épidémiologie du COVID-19 (**Santé publique France, 2022**).
- Une augmentation du poids ou une modification de l'aspect clinique sont deux issues possibles (**Santé publique France, 2022**).
- Une diminution de l'efficacité des mesures de contrôle mises en place (prévention, tests diagnostiques, vaccins, molécules thérapeutiques) (**Santé publique France, 2022**).
- L'OMS l'a classé comme COV (**Santé publique France, 2022**).

4.2. Variant à suivre, ou VOI (« variant under investigation » ou « variant of interest » en anglais)

Variant caractérisé par un changement phénotypique par rapport à un virus de référence ou des mutations qui entraînent des changements d'acides aminés associés à des conséquences phénotypiques confirmées ou suspectées et :

- Responsable d'une transmission généralisée ou de plusieurs cas ou clusters confirmés, ou d'avoir été détecté dans plusieurs pays (**Santé publique France, 2022**).
- L'OMS l'a classé comme VOI (**Santé publique France, 2022**).

4.3. Variant en cours d'évaluation

Malgré la présence de mutations retrouvées dans un ou plusieurs variants d'intérêt/ à suivre, il n'existe pas de preuves virologiques, épidémiologiques, ou cliniques en faveur d'impact de santé publique en France (**Santé publique France, 2022**).

Synthèse des méthodologies

La synthèse des méthodologies exposées dans cette partie est réalisée en se basant sur l'analyse de plusieurs articles internationaux traitant le sujet relatif à ce mémoire. Le développement des méthodes expérimentales exposées ci-dessous est fait à partir d'articles internationaux et de protocoles de laboratoire.

1. Prélèvements

1.1 Prélèvement nasopharyngé

Le patient doit être assis la tête à droite car c'est plus facile de suivre le plancher de la fosse nasale, qui est perpendiculaire à l'axe du visage. Dans cette position, placer le patient dans un fauteuil d'examen avec appui - tête ou sur un lit d'examen en position semi-assise avec appui – tête, pour éviter le recul de la tête pendant l'introduction de l'écouvillon (**Pandaven-Letourmy *et al.*, 2020**).

L'écouvillon sert de crayon /stylo. L'essentiel est d'avoir deux points d'appui (le plancher nasal et le septum) qui orienteront le passage de l'écouvillon jusqu'à ce qu'il atteigne une résistance ou une butée qui correspond à la paroi rhinopharyngée postérieure (**Pandaven-Letourmy *et al.*, 2020**).

1.2. Prélèvement oropharyngé

Le prélèvement oropharyngé est une procédure de collecte d'échantillons locaux dans une courte période de temps (**Wei *et al.*, 2020**). Il peut être utilisé en remplacement du prélèvement nasopharyngé, lorsqu'il existe des contre indications (traumatisme ou chirurgie nasale récente, maladies hémorragiques) (**Ouest France, 2022**).

L'écouvillon est introduit par la bouche jusqu'à l'arrière - gorge (oropharynx).

Nous avons émis l'hypothèse qu'en introduisant des micropapilles/microaiguilles chimiquement modifiées conçues pour permettre une pénétration profonde des tissus, une extraction efficace du virus et une longue rétention d'échantillons, permettrai d'obtenir une collection d'échantillons très efficace et précise à partir d'emplacements OP (**Wei *et al.*, 2020**).

1.3. Prélèvement salivaire

Un échantillon de la salive peut être prélevé par crachat dans un récipient stérile (pot ou tube suffisamment évaporé) ou par pipetage sublingual. Réalisable en auto-prélèvement, cette facilité de prélèvement convient aux dépistages de masse (**Académie nationale de médecine**).

Les patients sont informés qu'ils doivent fournir la salive aléatoire de la gorge profonde/oropharyngé, auto-recolté en raclant la gorge dans un récipient de collecte stérile (**Rao et al., 2021**).

Les patients reçoivent pour instruction de s'abstenir de nourriture et d'eau pendant 1 heure tout en collectant 2 ml de salive de gorge profonde (**Rao et al., 2021**).

2. Le stockage

2.1. Le stockage du prélèvement nasopharyngé et oropharyngé

Les écouvillons NP et OP des candidats sont prélevés à l'aide d'écouvillons stériles et placés dans un tube stérile contenant un environnement de transit viral (VTM) (**Rao et al., 2021**).

2.2. Le stockage du prélèvement salivaire

Les échantillons sont conservés entre 4–8°C dans un récipient en polystyrène rempli de glace.

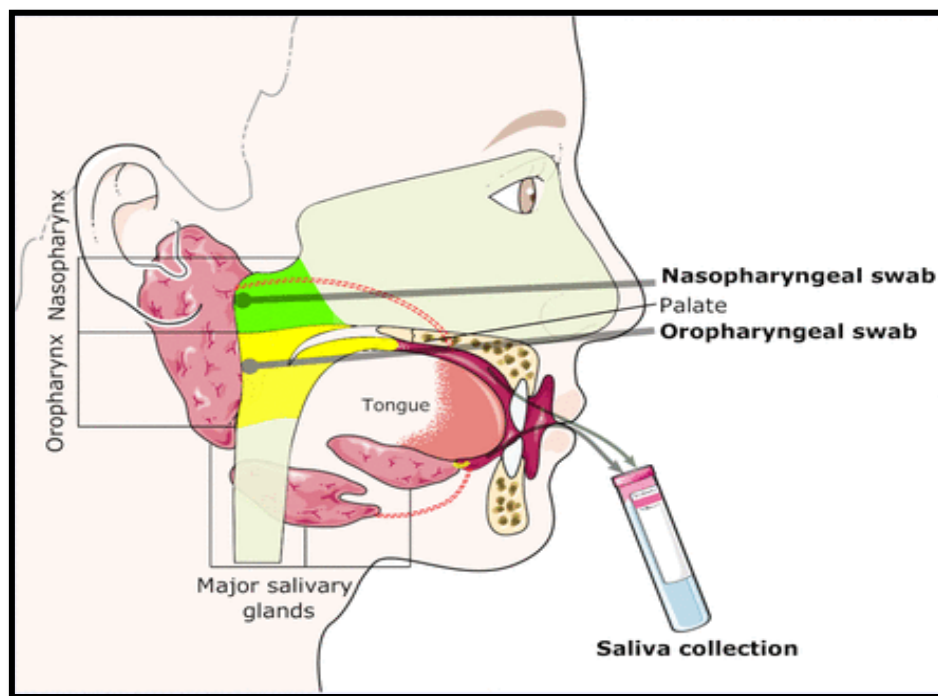


Figure10 : Illustrations schématique montrant les glandes salivaires principales (parotides, sous-maxillaires et sublinguales) et leurs conduits respectifs, l'oropharynx et le nasopharynx, et les emplacements anatomiques approximatifs pour la collection des échantillons oropharyngés et nasopharyngés (**Saptoka et al., 2020**).

3. Techniques et tests d'identification du COVID-19

3.1. Tests immunologiques ou sérologiques

3.1.1. Test rapide d'anticorps combinés IgM-IgG

Le principe de ce test est de détecter la présence d'IgM et d'IgG anti SRAS-CoV-2 dans des échantillons sanguins.

Technique :

- ✓ Pipeter deux gouttes de sang dans l'orifice de l'échantillonnage de la bandelette ;
- ✓ Ajouter deux à trois gouttes de tampon de dilution pour entraîner la migration de l'échantillon le long de la bandelette ;
- ✓ Attendre environ 15 minutes pour lire les résultats.

La bandelette contient trois lignes de détection :

- Si seule la ligne de contrôle (C) est rouge, l'échantillon est négatif.
- Si la ligne (M) ou (G) ou les deux lignes se transformant en rouge/rose cela indique la présence d'IgM et d'IgG anti SRAS-COV 2.
- Si la ligne de commande n'apparaît pas rouge, le test n'est pas valide et doit être répété (Li *et al.*, 2020, Xiang *et al.*, 2020).

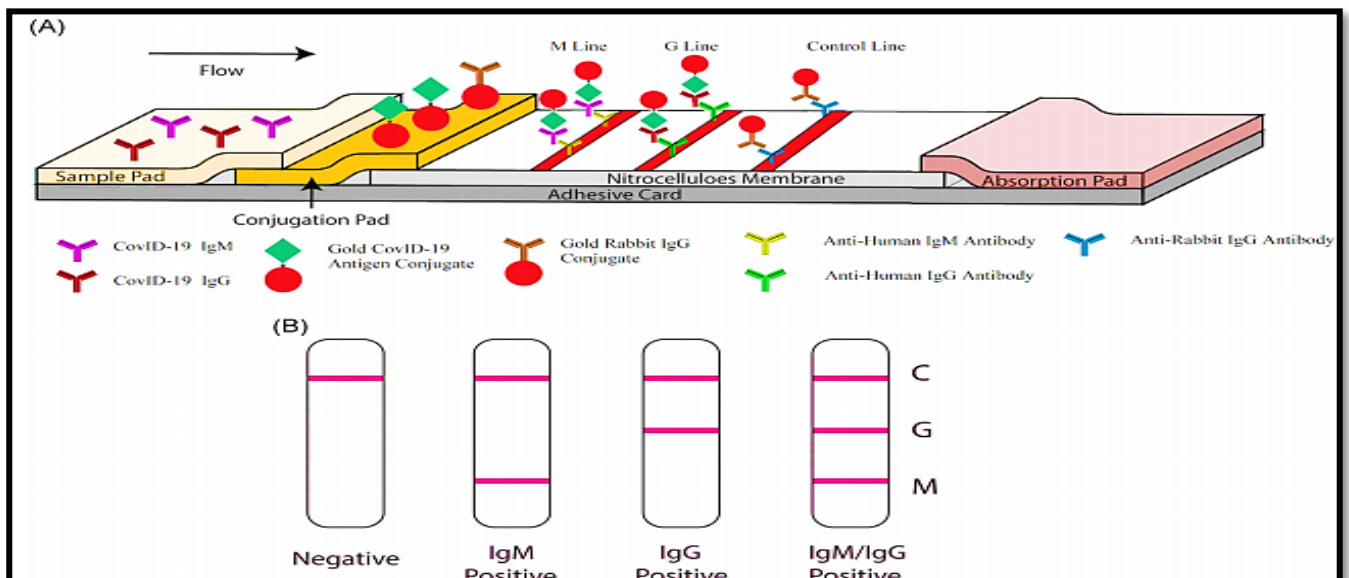


Figure 11 : Illustration schématisée du test rapide d'anticorps combinés IgM-IgG anti SARS-CoV-2.

A : Diagramme schématisé du dispositif de détection ; **B** : Illustration des différents résultats des tests ; **C** : ligne de contrôle ; **G** : ligne IgG ; **M** : ligne IgM. IgG : immunoglobuline G ; IgM : immunoglobuline M (Li *et al.*, 2020).

3.1.2. ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay)

Parmi les techniques ELISA utilisées pour l'identification du COVID 19, la technique expliquée est la technique indirecte.

- ✓ Diluer l'échantillon de sérum ;
- ✓ Ajouter l'échantillon dilué aux puits de la microplaque recouverte d'antigène du COVID 19 ;
- ✓ Incuber l'échantillon pendant 60 min à 37 ° C ;
- ✓ Laver les plaques cinq fois pour éliminer les anticorps non fixés ;
- ✓ Mettre les plaques à réagir avec un marqueur enzymatique (IgGanti-humain monoclonal de souris conjugué à HRP) pendant 30 min à 37° C dans le but de détecter les IgG contre le COVID 19 contenus dans les échantillons du sérum ;
- ✓ Laver les plaques cinq fois ;
- ✓ Ajouter le tampon du substrat et la solution de substrat de tétraméthyl benzidine (TMB) à chaque puits pour une réaction chromogénique pendant 15 min à 37°C ;
- ✓ Arrêter la réaction colorée par l'ajout de H₂SO₄ dans chaque puits.

La densité optique (DO) est mesurée et enregistrée immédiatement à l'aide d'un lecteur de microplaques (Xiang *et al.*, 2020).

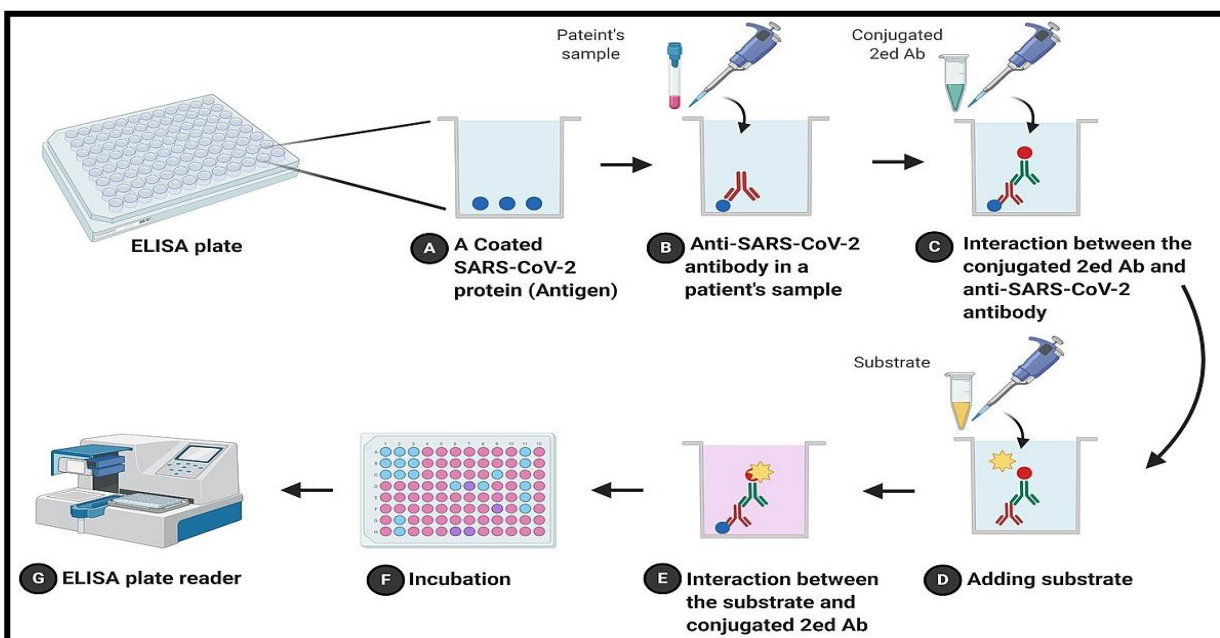


Figure12: Schéma montrant les étapes de la technique ELISA (Anonyme 1, 2022).

3.2. Techniques d'amplification

3.2.1. La RT-qPCR

Réalisée sur des échantillons d'écouvillonnage nasopharyngé, d'écouvillonnage de la gorge et d'expectorations.

Technique :

- ✓ Extraction et isolement d'ARN à partir des échantillons ;
- ✓ Synthèse de l'ADN complémentaire (ADNc) à l'aide de l'enzyme transcriptase inverse ;
- ✓ L'ajout de l'ADNc au mélange réactionnel pour l'amplification par PCR qui contient : l'ADN polymérase, les dNTPs, les tampons, les amorces et un colorant fluorescent ;
- ✓ Incubation du mélange à différentes durées et températures pour effectuer un cyclage thermique qui se déroule en trois étapes : la dénaturation (à 95°C), l'hybridation (à 50-60°C) et l'élongation (à 70 °C) ; dans un thermocycleur ;
- ✓ Mesure de la fluorescence pour le calcul du seuil de cycle (Ct) et estimation de l'expression relative basée sur les données Ct d'échantillons témoins et expérimentaux.

La méthode de RT-PCR cible les gènes **RdRp/Hel**, **S** et **N** du SRAS-CoV-2 (**Xiang et al ., 2020**, **Chan et al., 2020**).

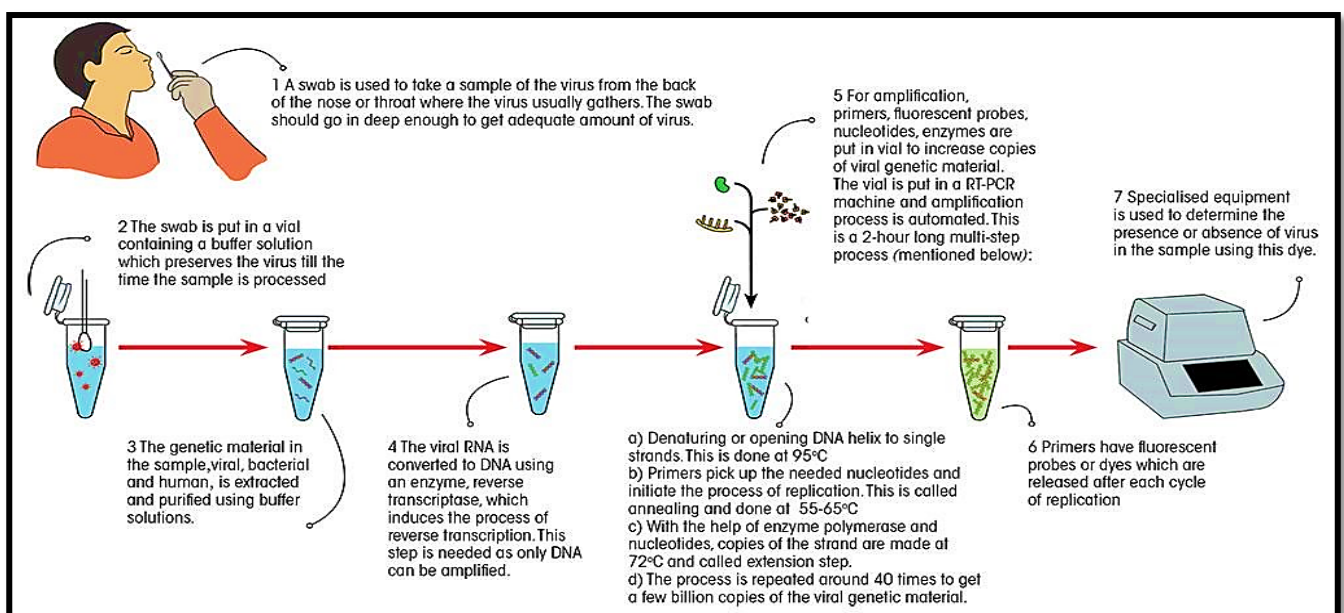


Figure 13 : Schéma montrant les étapes de la technique RT-qPCR (Anonyme 2, 2022).

3.2.2. RT-LAMP

L'échantillon est obtenu à partir d'un écouvillonnage nasopharyngé.

- ✓ Transférer l'échantillon dans un milieu de transport viral (VTM) ;
- ✓ L'échantillon VTM est aliquoté et lysé thermiquement à 95 °C pendant 1 minute ;
- ✓ Charger l'échantillon lysé et les réactifs RT-LAMP dans des seringues ;
- ✓ Attacher les seringues à la cartouche microfluidique ;
- ✓ Injecter l'échantillon lysé et les réactifs RT-LAMP simultanément dans la cartouche ;
- ✓ Placer la cartouche à l'intérieur du lecteur fluorescent portable et l'amplification des acides nucléiques avec un colorant fluorescent intercalant se produit à 65 °C.

Les résultats sont obtenus en temps réel est mesurés par la fluorescence générée lors de l'amplification (**Ganguli et al., 2020**).

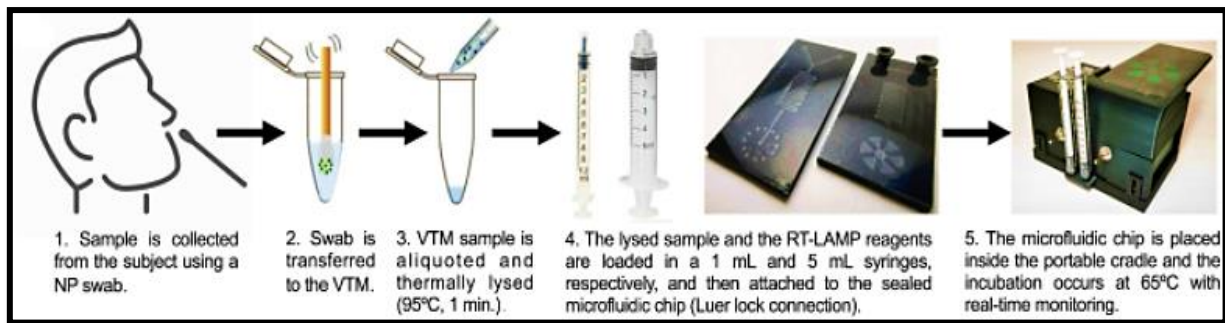


Figure 14 : Schéma montrant les étapes de la technique RT-LAMP (**Ganguli et al., 2020**).

3.2.3. CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats)

Les échantillons proviennent de prélèvements oropharyngés et nasopharyngés.

Technique :

- ✓ Extraction de l'ARN viral ;
- ✓ La transcription inverse et l'amplification de l'ARN viral est réalisée à l'aide de la technique RT-LAMP ;
- ✓ Ajouter les séquences de promoteurs T7 au produit d'amplifications RT-LAMP puis ajouter l'ARN polymérase ;
- ✓ Ajouter la protéine mCas13 ;
- ✓ Faire un marquage des rapporteurs d'ARN par le fluophore HEX ;
- ✓ La protéine mCas13 permet le clivage des rapporteurs d'ARN, ce qui conduit à une sortie de signal fluorescent.

Les mesures de fluorescence ont été collectées sur un lecteur de microplaques (Mahas *et al.*, 2021).

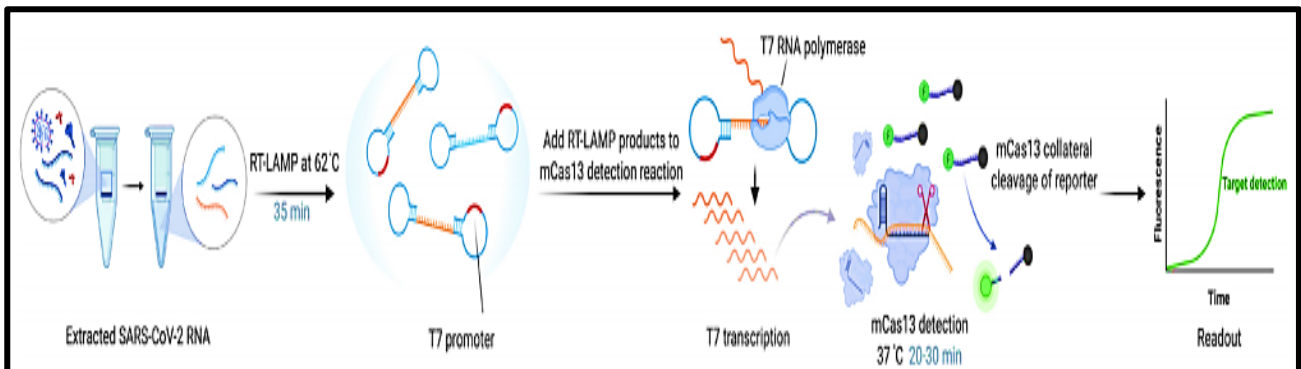


Figure 15 : Schéma montrant les étapes de la technique CRISPR (Mahas *et al.*, 2021).

4. Détection des variants du SARS-CoV-2

4.1. Détection du gène E et N du SARS-CoV-2

Le gène E et le gène N sont détectés par la méthode **RT-LAMP** (amplification isotherme médiée par une boucle de transcription inverse). Cette méthode nécessite :

- ✓ Une extraction de l'ARN à l'aide de Liferver ;
- ✓ Une conception des amorces ;
- ✓ Un dépistage des amorces qui est un criblage primaire.

La réaction RT-LAMP est réalisée à l'aide d'un kit d'amplification d'acide nucléique à transcription inverse Loopamp conformément aux instructions du fabricant. Les contrôles négatifs et positifs sont établis selon les instructions du kit.

Les tubes de réaction sont incubés à 63 °C pendant 60 minutes dans un turbidimètre en temps réel Loopamp pour sélectionner les jeux d'amorces optimaux (Yang *et al.*, 2020).

4.2. Détection du gène S du SARS-CoV-2

Reconnaissant que l'identification rapide de nouveaux variants via le séquençage du génome est essentielle au contrôle des épidémies, des initiatives de séquençage de nouvelle génération (NGS) en santé publique d'urgence ont été lancées dans le monde entier (Fass *et al.*, 2022).

Le programme CDC SPHERES aux États-Unis et son parallèle ECDC en Europe, ainsi que le COVID-19 Genomics Consortium UK, sont les principaux exemples.

Un groupe américain a signalé la surveillance de la base de données de référentiel GISAID des séquences génomiques mondiales du SRAS-CoV-2 pour les mutations du gène de pointe, associées à des changements de fréquence aux niveaux régional et mondial (Fass *et al.*, 2022).

Actuellement, on utilise HiSpike, une méthode NGS ciblée en 3 étapes simples (**Figure 17**), à haut débit et rentable pour le séquençage complet du gène codant pour la protéine spike du SRAS-CoV-2 (**Fass *et al.*, 2022**).

Cette méthode fournit des résultats par gène de pointe identiques aux résultats obtenus à l'aide du protocole ARTIC. HiSpike détecte de manière fiable les principales mutations définissant le clade dans le gène de la pointe, y compris les variants Delta et Omicron. Alors que le protocole ARTIC, est un processus coûteux et à forte intensité de main-d'œuvre, et nécessite généralement 4 à 5 jours, la méthode HiSpike est générique, à haut débit, facilement mise en œuvre et obtient des séquences en < 2 jours et à une diminution du coût (**Fass *et al.*, 2022**).

4.2.1. Source des échantillons

Des échantillons COVID-19 positifs d'écouvillons nasopharyngés primaires ou d'AN (Acide Nucléique) extraits :

- ✓ prélevés dans divers laboratoires COVID-19 ;
- ✓ Les échantillons de NA ont été stockés à -80 °C avant utilisation ;
- ✓ les échantillons primaires ont été conservés à 4 °C (jusqu'à 72 h) avant l'extraction ;

L'inactivation virale des échantillons d'écouvillonnage est réalisée à l'aide du tampon de lyse (Seegene) à un rapport de volume de tampon à échantillon de 0,75 pendant 10 min à température ambiante (**Fass *et al.*, 2022**).

4.2.2. Préparation de la bibliothèque HiSpike

- **Etape 1 de la préparation de la bibliothèque de la méthode HiSpike : RT-PCR1**

Deux réactions RT-PCR1 multiplex de 10 µL sont composées du mélange d'amorces 1 ou du mélange 2 à l'aide de SensiFast. La RT-PCR est réalisée sur un instrument BiometraTOne 96 Standard Thermal Cycler dans les conditions suivantes :

- ✓ Etape de transcriptase inverse de 10 min à 45 °C ;
- ✓ Etape de démarrage à chaud de 4 min à 95 °C ;
- ✓ 45 cycles de 15 s périodes de dénaturation à 95 °C ;
- ✓ Recuit de 30 s à 60 °C et élongation à 72 °C pendant 30 s.

Les produits des échantillons correspondants aux réactions 1 et 2 sont combinés et utilisés comme matrice pour la PCR 2 (**Fass *et al.*, 2022**).

• **Etape 2 de la préparation de la bibliothèque de méthode HiSpike : RT-PCR 2**

La PCR 2 est réalisée en utilisant l'ADN polymérase KOD Hot Start. Les réactions sont réalisées sur un instrument BiometraTOne 96 Standard Thermal Cycler avec les conditions suivantes :

- ✓ Etape de démarrage à chaud de 4 min à 95°C ;
- ✓ 15 cycles de période de dénaturation de 15 s à 95°C ;
- ✓ Recuit de 30 s à 58°C et élongation à 72°C pendant 30 s (Fass *et al.*, 2022).

• **Etape 3 de la méthode HiSpike : nettoyage de la bibliothèque**

Les produits de PCR 2 sont regroupés en collectant 4 µL de chaque puits. Après le nettoyage, l'échantillon est placé sur le support magnétique pendant 1 min et la bibliothèque HiSpike purifiée éluée est collectée.

Le séquençage de tous les échantillons HiSpike de cette étude est effectué sur une plateforme Illumina MiSeq (Fass *et al.*, 2022).

4.2.3. Séquençage Sanger

Pour obtenir la séquence complète du gène de pointe (3822 pb). Des amplicons, avec des régions se chevauchant d'environ 100 pb, sont générés à l'aide du kit PCR BIO GO One-step RT-PCR conformément aux instructions du fabricant et séquencés à l'aide du bioanalyseur ABI 3500. L'analyse des données est réalisée à l'aide du progiciel Geneious (Fass *et al.*, 2022).

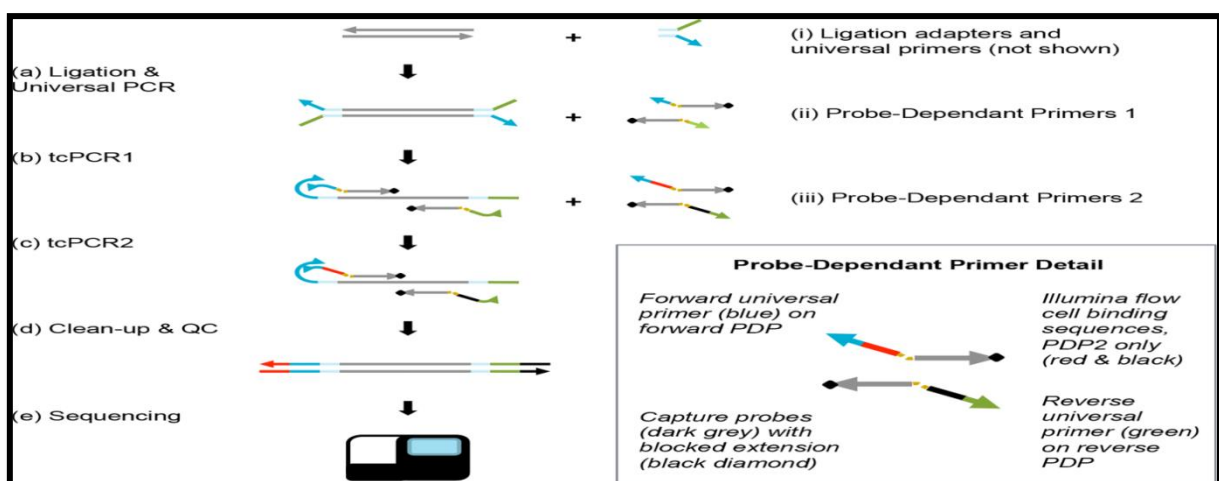


Figure 16 : Méthode HiSpike (Anonyme 3, 2022)

Synthèse des résultats et discussion

Dans ce travail une recherche exhaustive est réalisée à l'aide de PubMed, Science Directe, Google Scholar, Web of Science et Google. En outre, cette étude se base sur l'analyse de 13 articles originaux consacrés au sujet de ce mémoire.

Pour l'analyse des résultats des tests de diagnostic de la COVID-19, les données extraites comprennent l'auteur, la date, le pays, le test de référence, le test diagnostique (test de COVID-19, la technique, le type, la sensibilité (Se), la spécificité (Sp), la valeur prédictive positive (VPP) et la valeur prédictive négative (VPN), en utilisant 6 articles différents.

Pour la détermination des facteurs impliqués dans la gravité et la mortalité après une infection COVID-19, nous avons analysé 3 articles, les données extraites comprennent les noms des auteurs, l'année de publication, les pays où l'étude a été menée, les facteurs étudiés, le nombre et le pourcentage des malades atteints ainsi que le nombre et le pourcentage des survivants et des morts pour chaque facteur étudié.

Pour l'étude de l'identification des variants, nous avons analysé 4 articles, les données extraites comprennent le nom des auteurs, les pays où l'étude a été menée, l'année de publication, le nombre des patients, le nombre des échantillons testés positifs, les tests utilisés et les variants identifiés.

Tableau I : Analyse des résultats sur l'efficacité des tests de diagnostic de la COVID-19 (Tableau d'analyse des résultats)

Auteurs	Date	Pays	Test diagnostique	Test de référence	Test covid-19	Technique	Dosage	Se	Sp	VPp	VP N	Efficacité diagnostique
Hoffmann <i>et al</i>	2020	Suède	Sérologique	PCR	COVID-19 IgG/IgM Rapid Test Cassette	LFIA	IgM IgG	69 93,1	100 99,2	100 96	93,1 96,4	94,2 98,4
Li <i>et al</i>	2020	Chine	Sérologique	RT-PCR	SARS-COV-2 IgG-IgM combined antibody kit	LFIA	IgM-IgG combinés	88,6	90,6	-	-	--
Diao <i>et al</i>	2020	Chine	Antigénique	rRT-PCR	Nucleic acid test of SARS-COV-2	FIA	Ag	68 98	100 100	100 100	32 97	72 99
Jin <i>et al</i>	2020	Chine	Sérologique	rRT-PCR	SARS-COV-2 IgM/IgG	CLIA	IgM IgG	60 60	48,1 88,9	100 90,9	70,2 90,9	76,6 90
Xiang <i>et al</i>	2020	Chine	Sérologique	RT-PCR	SARS-COV-2 Antibodies	ELISA	IgM IgG	77,3 83,3	100 95	100 94,8	80 83,8	88 88,8
Dohla <i>et al</i>	2020	Allemagne	Sérologique	RT-qPCR	SARS-COV-2 rapid test	LFIA	IgG-IgM combinés	36,4	88,9	72,7	63,2	65,3

PCR : polymerase chain reaction, **RT-PCR** : Réaction en chaîne par polymérase en temps réel ; **rRT-PCR** : Amplification en chaîne par polymérase à transcription inverse en temps réel ; **RT-qPCR** : Reverse Transcriptase Quantitative PCR

Ag : antigène, **CLIA** : chemiluminiscent immunoassay, **ELISA** : Enzyme-linked Immuno Assay, **FIA** : Fluorescence Immunochromatographie, **IgG** : Immunoglobuline G, **IgM** : Immunoglobuline M, **LFIA** : lateral flow Immunoassay / immunochromatographie.

1. Evaluation des performances analytiques (sensibilité et spécificité) des tests diagnostiques (Analyse de données)

L'analyse des données relatives à l'efficacité des tests diagnostiques utilisés pour le dépistage du COVID- 19 est exposée dans le (**tableau I**).

Les résultats sont extraits à partir d'articles internationaux réalisés dans différents laboratoires à travers le monde.

Les auteurs utilisent des tests sérologiques et moléculaires pour le dépistage de l'infection.

D'après (**Hoffmann *et al.*, 2020**), qui ont utilisé un test rapide commercial (**LFIA**) confirmé par la **PCR**. Les résultats « vrais positifs » s'expliquent par le fait que les anticorps n'ont peut-être pas encore eu le temps de se développer, ou dans les cas potentiels présentant des défauts immunitaires. Il est possible que les résultats négatifs d'IgM ou d'IgG soient en fait de vrais négatifs.

Les résultats ont révélé que certaines personnes avaient des IgM et des IgG détectables au jour 9, tandis que la séroconversion d'autres semblait se produire plus tard. L'impact d'une séroconversion précoce ou tardive sur la gravité du cas n'est pas connu et doit être investiguée. Il convient de noter qu'il n'y avait aucun cas positif pour IgM qui n'était pas positif pour IgG.

Dans la plupart des cas, l'IgM est produite en premier, suivie de la synthèse d'IgG, bien que des études sur le SRAS-CoV suggèrent que l'IgM et l'IgG se développent souvent en même temps.

D'après (**Hoffmann *et al.*, 2020**), Il n'y avait pas d'échantillons d'IgM faussement positifs, ce qui indique que le test (**LFIA**) a un haut niveau de spécificité.

Un résultat IgG faux positif a été observé pour un donneur de sang adulte en bonne santé. Cet échantillon a été retesté et les résultats étaient cohérents, indiquant une réaction croisée avec un autre coronavirus.

D'après l'auteur, bien que cette étude ait démontré une performance satisfaisante du test rapide, elle reste limitée. L'auteur préconise de comparer ce test à d'autres tests sérologiques.

Cependant, d'après l'auteur, cela pourrait aider à détecter les maladies asymptomatiques ainsi qu'à mieux comprendre la propagation de l'infection dans différentes zones

géographiques, ce qui pourrait être essentiel pour faire avancer les décisions et les politiques appropriées.

La valeur prédictive négative élevée indique que le test rapide sera utile pour détecter les infections passées et une éventuelle immunité, ce qui pourrait être essentiel pour restaurer les fonctions sociales après le confinement.

D'après (**Li et al., 2020**), qui ont utilisé un test rapide (**LFIA**) confirmé par **PCR/RT-PCR**. Ce kit de test rapide nouvellement développé avait des résultats faux positifs et faux négatifs. Ceci est expliqué par les faibles concentrations d'anticorps. En effet, lorsque les niveaux d'IgM et d'IgG sont inférieurs à la limite de détection (pas encore déterminée) de ce test rapide, les résultats du test seront négatifs. Deuxièmement, la différence dans la production individuelle d'anticorps de la réponse immunitaire pourrait être l'une des raisons des résultats faussement négatifs chez les patients. La dernière cause mais non la moindre, les anticorps IgM vont diminuer et disparaître au bout de deux semaines.

Ce nouveau kit de test rapide d'anticorps combinés SARS-CoV-2 IgG-IgM offre un certain nombre d'avantages par rapport à la **RT-PCR**. Il fait gagner du temps et ne nécessite pas de matériel, il est simple à réaliser et ne nécessite qu'une formation minimale. Il peut être réalisé au chevet du patient, dans n'importe quelle clinique ou laboratoire, dans les aéroports ou dans les gares. Il sera plus pratique d'utiliser le sang du doigt ou du talon au lieu du sang veineux pour le dépistage en dehors de la clinique.

Tandis que le test **RT-PCR** des acides nucléiques du virus qui est devenu la méthode de diagnostic standard actuelle pour le diagnostic de la COVID-19. Néanmoins, les kits de test **RT-PCR** présentent un certain nombre d'inconvénients : Ces tests ont des temps d'exécution longs et sont difficiles à utiliser ; en moyenne, ils mettent plus de 2 à 3 heures pour donner des résultats. Pour que les tests **PCR** fonctionnent, des laboratoires certifiés, des équipements coûteux et des techniciens qualifiés sont nécessaires.

Après la **RT-PCR** du COVID-19, il existe un certain nombre de faux négatifs. En raison de ces limitations, la **RT-PCR** ne convient pas à une utilisation sur le champ de bataille pour un diagnostic et un suivi rapide et simple des patients. Cela réduit la quantité de travail nécessaire pour gérer l'épidémie.

En conséquence, il existe un besoin urgent d'un test rapide, facile à utiliser, sensible et spécifique pour identifier rapidement les personnes infectées par le SRAS-CoV-2 afin de prévenir la transmission du virus et d'assurer un traitement rapide des patients.

Les premiers résultats des tests (**LFIA**) utilisant le sang du bout des doigts étaient tout aussi bons que ceux avec du sang veineux, ce qui implique que des kits de test d'anticorps SARS-CoV-2 IgG-IgM pourraient être développés comme agents de détection rapide sur le terrain.

Une autre application potentielle de ce test (**LFIA**) est la détection des porteurs asymptomatiques du SRAS-CoV-2. En effet, il a été démontré que les porteurs asymptomatiques peuvent propager le virus SRAS-CoV-2. Le contrôle actuel de l'épidémie de la COVID-19 est devenu plus difficile à la suite de cette découverte, car il n'existe aucune méthode pour détecter les porteurs asymptomatiques.

L'infection par le SRAS-CoV-2 commence dans les poumons, et non dans les voies respiratoires supérieures, par conséquent, l'échantillonnage au stade précoce de l'infection à l'aide d'un prélèvement de gorge ou d'expectorations peut ne pas détecter le virus. C'est une explication possible des faux négatifs élevés dans le test **PCR**. Cependant, cet effet d'échantillonnage ne devrait pas avoir d'effet sur la détection des IgM et des IgG avec ce test rapide.

Certes, ce test rapide (**LFIA**) ne peut pas confirmer la présence du virus, il ne fournit que la preuve d'une infection récente, mais il fournit des preuves immunologiques importantes permettant aux médecins de poser le bon diagnostic ainsi que d'autres tests et de commencer le traitement des patients.

(**Li et al., 2020**), pensent que la combinaison de la **RT-PCR** et du test rapide d'anticorps IgM-IgG peut fournir un diagnostic plus précis de l'infection par le SRAS-CoV-2.

D'après (**Diao et al., 2020**), qui ont utilisé un test rapide (**FIA**) pour détecter la protéine nucléocapside SRAS -CoV-2 dans des échantillons nasopharyngés et urinaires en 10 minutes, et évalué son importance dans le diagnostic. Dans un essai d'évaluation clinique en double aveugle, un test d'acide nucléique, tel qu'un étalon d'or, a été utilisé.

Dans la pratique, les tests d'acides nucléiques et la dose d'anticorps ont été utilisés dans le diagnostic des infections suspectées de SRAS-CoV-2, mais l'utilisation d'un nouvel antigène de coronavirus à des fins de diagnostic n'a pas été couronnée de succès.

D'après (**Diao et al., 2020**), en raison de son taux de détection élevé, le test **RT-PCR** du virus (SARS-CoV-2) est désormais devenu le test de référence pour le diagnostic d'une

infection par le SRAS-CoV-2. Cependant, les résultats de ce test sont parfois instables et prennent trop de temps, ce qui fait apparaître des faux négatifs et des faux positifs.

De plus, les méthodes (**FIA**) de détection des anticorps IgM et IgG qui ont été utilisées dans le diagnostic avaient un taux de résultats positifs plus élevé. Les anticorps spécifiques au virus, en revanche, sont souvent produits 2 à 4 semaines après l'infection.

Théoriquement, l'antigène viral est le marqueur spécifique du virus et précède l'apparition d'anticorps chez les personnes infectées. Dans une étude précédente sur des patients souffrant d'affections respiratoires sévères (SRAS), le test de l'antigène N du SRAS-COV avait une sensibilité de 94 % et de 78 % au cours des cinq premiers jours et des six à dix jours après le début de l'infection. Cela a mis en évidence le fait que la détection des antigènes a un taux élevé de vrais positifs par rapport aux faux négatifs, ce qui peut être utilisé comme prédicateur du diagnostic de SRAS avant la date du début clinique d'un jour.

D'autres auteurs affirment que l'antigène N du SRAS-COV a un taux de sensibilité élevé dans les premiers stades du SRAS, ce qui pourrait être utile pour un diagnostic précoce du SRAS, ce qui implique que la détection de l'antigène peut jouer un rôle clé dans le diagnostic. Par conséquent, la détection des antigènes viraux peut avoir un effet de dépistage rapide et aider à atteindre l'objectif d'un diagnostic précoce.

D'après ces derniers auteurs, la détection de l'antigène N a atteint une sensibilité de 100 %, ce qui réduit le nombre de faux positifs dans la détection des acides nucléiques.

Plus important encore, la méthode utilisée par (**Diao *et al.*, 2020**), la dose d'antigène N est une méthode de diagnostic de la COVID-19 fiable, rapide, précoce et facile. Cela signifie que cette méthode de détection de l'antigène N, peut être utilisée non seulement à des fins de diagnostic dans les hôpitaux, mais également pour la surveillance à l'échelle communautaire.

Dans une étude préliminaire distincte, il a été découvert que 73,6% des patients atteints avaient l'antigène nucléocapside détecté dans l'urine des patients le même jour. Cela coïncide avec la découverte du rein envahi par le SRAS-CoV-2 et le test de l'antigène N dans l'urine pourrait avoir une valeur diagnostique.

D'après (**Jin *et al.*, 2020**), qui ont utilisé un test rapide (**CLIA**) confirmé par un test positive de **RT-PCR** . Les auteurs ont découverts que les spécificités des tests sérologiques IgM et IgG pour le diagnostic de la COVID-19 étaient tous les deux supérieures à 90 % par rapport à la détection moléculaire.

Selon (**Jin et al., 2020**), chez les patients atteints de la COVID-19, le taux d'IgG positifs (88,9 %) s'est avéré supérieur au taux d'IgM positifs (48,1 %) avant la conversion en virus négatif par détection moléculaire. Il convient de noter que trois des patients IgG négatifs de cette étude étaient également IgM négatifs. Le délai entre le début des symptômes et le test sérologique était respectivement de 0 jour, 5 jours et 8 jours pour ces trois patients.

De plus, il a été découvert que les anticorps antiviraux sérologiques n'augmentaient que légèrement la gravité de la maladie à un stade précoce. En conséquence, il est possible que des anticorps antiviraux spécifiques n'aient pas encore été développés et soient donc indétectables.

Selon (**Jin et al., 2020**), des anticorps spécifiques au virus MERS-CoV sont apparus entre 14 et 28 jours après le début de la maladie, indiquant qu'il y avait une période de latence. Par conséquent, ils ne peuvent pas dire si les anticorps antiviraux n'ont pas encore été développés ou sont devenus négatifs à la suite de l'utilisation d'un seul test sérologique.

En plus du taux élevé de la positivité, ils ont découvert que le titre IgG après conversion virale était deux fois plus élevé qu'avant.

Dans l'étude de (**Jin et al., 2020**) les patients ont été libérés peu de temps après que leurs examens oraux aient été négatifs à deux reprises. La question de savoir si des titres d'anticorps plus élevés dans l'infection par le SRAS-CoV-2 sont associés à de meilleurs résultats doit être étudiée plus en avant.

Cette recherche comporte un certain nombre de limites. D'abord et avant tout, en raison de la petite taille de l'échantillon, les résultats de l'étude doivent être interprétés avec prudence. Deuxièmement, comme il s'agissait d'une étude rétrospective, le délai entre la détection moléculaire du virus et le test sérologique était imprévisible et dépendait du jugement du clinicien. Troisièmement, parce que les patients infectés dans cette étude avaient des cas bénins de la maladie, la valeur des tests sérologiques devrait être évaluée chez les patients qui avaient des cas graves de la maladie. Quatrièmement, la durée médiane entre l'apparition des symptômes et le test sérologique était longue, car les kits de détection sérologique virale étaient disponibles tardivement.

Le test sérologique viral (**CLIA**) est une méthode efficace de diagnostic de l'infection par le SRAS-CoV-2.

(**Xiang *et al.*, 2020**), ont utilisé le test **ELISA** confirmé par la **RT-PCR**. Les auteurs ont caractérisé la dynamique des anticorps IgM et IgG sériques contre le SARS-CoV-2 ainsi que l'évaluation potentielle diagnostique de ce test sérologique.

Les résultats ont montré que les anticorps IgM et IgG contre le SRAS-CoV-2 peuvent être détectés aux stades intermédiaires et avancés de la maladie et que les tests d'anticorps IgM et IgG basés sur l'**ELISA** pour le sérodiagnostic de la COVID-19 ont une spécificité élevée pour le diagnostic de la COVID-19.

Au cours de la réponse immunitaire contre l'infection par un agent pathogène, l'IgM est généralement produite plus tôt que l'anticorps IgG. Cependant, les anticorps IgM et IgG contre le SRAS-CoV-2 ont été détectés dès le quatrième jour après l'apparition des symptômes, et l'apparition des anticorps IgM et IgG dans le SRAS-CoV-2 semble plus précoce que dans le SRAS-CoV.

Dans leur recherche (**Xiang *et al.*, 2020**), ont découvert que le taux de séropositivité IgG diminuait dès le 28ème jour après le début de la maladie. A ce stade, le taux de séropositivité ne devrait pas diminuer, par conséquent, ils ont émis l'hypothèse que cela était dû à la petite taille de l'échantillon. La valeur diagnostique des tests sérologiques a été évaluée chez des patients atteints de pneumonie COVID-19 confirmée et suspectée.

Selon l'évolution de la maladie des patients, la spécificité et la VPP des anticorps IgM étaient très élevées, ce qui indique que les IgM peuvent être utilisées comme un bon marqueur pour le diagnostic de la COVID-19.

Cependant, la sensibilité, la VPN et le taux de cohérence des IgM étaient de 77,3 %, 80,0 % et 88,1 %, respectivement, ce qui indique qu'une infection aiguë peut encore être manquée sur la base d'IgM séronégatifs. La spécificité, la VPP et le taux de cohérence des IgG étaient de 95,0 %, 94,8 % et 88,9 %, respectivement ; ce qui signifie que les patients peuvent être diagnostiqués avec une pneumonie COVID-19 sur la base d'IgG séropositives.

Les deux anticorps séropositifs ont une spécificité et une VPP élevées, ce qui suggère que les anticorps séropositifs IgM et/ou IgG peuvent être utiles pour établir le diagnostic de pneumonie de COVID-19, en particulier chez les patients au long cours.

Les patients avec des anticorps séronégatifs précoces doivent être retestés 10 jours après le test initial pour éviter un diagnostic erroné.

La détection des anticorps contre le test **ELISA** basé sur le COVID-19 semble être une approche valable pour le sérodiagnostic de la pneumonie au COVID-19. L'anticorps circulant

spécifique peut être détecté de manière uniforme, ainsi, les résultats sont faux dus à l'échantillonnage ou à l'absence potentielle de virus dans le système respiratoire.

La COVID-19 étant une maladie infectieuse émergente, la population actuelle y est généralement sensible et les niveaux de fond d'anticorps sériques spécifiques sont faibles. Par conséquent, la pneumonie COVID-19 peut être diagnostiquée sur la base de la séropositivité d'anticorps spécifiques comme alternative à la détection des acides nucléiques viraux, avec des avantages évidents.

Selon (**Dohla *et al.*, 2020**), qui ont étudié la supériorité d'un test rapide basé sur les anticorps par rapport à l'étalon-or actuel du SRAS-CoV-2 **RT-qPCR**, nécessitent plus de temps pour la manipulation, la préparation et le diagnostic des échantillons. Bien que des tests rapides au point de service soient indispensables, l'évaluation actuelle d'un système basé sur des anticorps ne démontre qu'une faible sensibilité et n'est donc pas recommandé pour détecter des infections potentielles en tant que test indépendant.

En fait, les études de (**Dohla *et al.*, 2020**) ont montré que les séroconversions se produisent séquentiellement pour les IgM et les IgG avec un temps médian de 11 et 14 jours, respectivement.

Les anticorps étaient présents chez moins de 40% des patients pendant les sept premiers jours de la maladie, mais ont rapidement augmenté à 100% au 15^{ème} jour après le début des symptômes, ce qui semble trop tard du point de vue de la santé publique.

Le test rapide était nettement moins précis que le test **RT-qPCR** et ne devrait donc pas être utilisé pour les évaluations des risques individuels ou les décisions de politique de la santé publique. Comme il existe un besoin urgent d'un système de test rapide suffisant pour le SRAS-CoV-2, un système basé sur l'antigène peut donc être plus approprié.

Les auteurs recommandent d'accélérer le développement et l'évaluation des systèmes de dépistage efficaces au point de service.

Tableau II : Détermination des facteurs de gravité et de mortalité après une infection au COVID-19 (Tableau d'analyse des résultats)

Auteur	Pays	Année	Facteur de risque	Nombre de malades	Pourcentage des malades	Nombre de survivants	Pourcentage des survivants	Nombre de morts	Pourcentage des morts	
Hussain <i>et al</i>	Royaume- Uni	2020	Age							
			>70	33	46	13	39	20	83	
			<70	38	54	34	89	4	17	
			Sexe							
			Mâle	52	73	32	61	20	83	
			Femelle	19	27	15	79	4	17	
			Catégorie d'IMC							
			IMC >25	56	79	42	75	14	58	
			IMC <25	15	21	9	60	6	26	
			Tabagisme	21	13	12	57	9	37	
			Hypertension artérielle	36	50	16	44	17	70	
			Diabète sucré	22	31	16	72	6	25	
Maladies cardio-vasculaires	13	18	7	54	6	25				
BPCO	9	13	4	44	5	20				
Cancer	8	11	3	38	5	20				

Alamdari <i>et al</i>	Iran	2020	Sexe							
			Mâle	320	69.7	271	68.4	49	77.8	
			Femelle	139	30.3	125	31.6	14	22.7	
			IMC > 35	36	7.8	23	5.8	13	20.16	
			Tabagisme	131	28.5	111	28	20	31.7	
			Hypertension artérielle	214	46.6	188	47.5	26	41.3	
			Diabète sucré	119	25.19	95	24	24	38.1	
			BPCO	32	28.8	109	27.5	23	36.5	
			Cancer	52	11.3	38	9.6	14	22.2	
Lami <i>et al</i>	Iraq Pakistan Soudan Somalie	2022	Age							
			<40	1193	28.8	1115	93.5	78	6.5	
			40-59	1571	37.9	1334	84.9	237	15.1	
				≥60	1377	33.3	946	68.7	431	31.3
	Maroc Egypte Yémen			Sexe						
				Mâle	2641	63.8	2132	80.7	509	19.3
				Femelle	1500	36.2	1263	84.2	237	15.8
				Tabagisme						
				Oui	3537	85.4	486	80.5	118	19.5
				Non	604	14.6	2909	82.2	628	17.8
			Hypertension artérielle	1021	24.7	714	69.9	307	30.1	
			Diabète sucré	939	22.7	650	69.2	289	30.8	

			Maladies cardio-vasculaires	303	7.3	190	62.7	113	37.3
			Maladies respiratoires (BPCO et autres)	61	1.5	38	62.3	23	37.7
			Cancer	62	1.5	43	69.4	19	30.6

IMC : Indice de masse corporelle ; **BPCO** : broncho-pneumopathie chronique obstructive

2. Analyse des résultats des facteurs de risque impliqués dans la gravité et la mortalité après une infection COVID-19

L'analyse des données relatives aux facteurs de risque impliqués dans les complications, la gravité des symptômes et le décès post COVID sont exposés dans le **tableau II**. Les résultats analysés sont tirés à partir de 3 articles internationaux dans différents pays (Iran, Royaume-Uni, Iraq, Pakistan, Soudan, Somalie, Maroc, Égypte, Yémen).

(**Alamdari et al., 2020**) ont effectué une étude rétrospective sur un total de 459 patients COVID-19 confirmés, soit 396 survivants et 63 non-survivants. Les auteurs ont découvert que **l'augmentation de l'âge** était liée à une mortalité plus élevée chez les patients atteints de COVID-19. Ces derniers ont expliqué ceci par des déficiences dépendantes de l'âge dans l'activité des cellules B et des cellules T, ainsi que le développement excédentaire de cytokines de type 2 qui peuvent contribuer au contrôle défectueux de la réplication virale ainsi qu'à des réactions inflammatoires plus soutenues.

(**Hussain et al., 2020**) qui ont effectué leur étude sur un total de 71 malades, ont confirmé aussi que **l'âge** est un facteur de risque de mortalité chez les patients atteints de COVID-19 en accord avec les travaux de (**Lami et al., 2022**) sur 4141 patients de 7 pays, qui ont constaté que **l'âge** est associé à la fois à la gravité et à la mortalité.

Le taux de mortalité de **la population masculine** était plus de trois fois supérieure à celui de la population féminine selon (**Alamdari et al., 2020**), et selon (**Lami et al., 2022**), **le sexe** est associé à la mortalité, mais pas à la gravité.

D'après (**Alamdari et al., 2020**) , une prévalence significativement plus élevée de **l'obésité (IMC de 35 ou plus)** par rapport aux autres facteurs est constatée.

(**Hussain et al., 2020**) ont considéré parmi les résultats les plus frappants de leur étude, que **l'obésité** est un facteur de risque majeur de mortalité due à la COVID-19 ($p = 0,043$). Les auteurs expliquent cela par une réponse immunitaire altérée, une incapacité cellulaire à contrôler l'infection et par l'effet de la masse tissulaire adipeuse, à laquelle l'affinité du virus est plus élevée que pour les tissus pulmonaires.

La surexpression des adipokines inflammatoires des dépôts de la graisse viscérale peut affecter la réponse immunitaire, altérer la chimiotaxie et modifier la différenciation des macrophages.

Le diabète est une comorbidité ayant un lien substantiel avec la mortalité due à la COVID-19. Selon (**Alamdari et al., 2020**), et conformément aux résultats de (**Hussain et al., 2020**) où, ont trouvé que **le diabète** est un prédicteur de la mortalité, bien qu'il n'a pas atteint la signification statistique dans l'analyse multivariée avec $p = 0,491$.

Ces résultats sont concordants avec ceux de (**Lami et al., 2022**), qui ont constaté que **le diabète sucré** est associé à la fois à la gravité et à la mortalité.

Par ailleurs, (**Hussain et al., 2020**) et (**Lami et al., 2022**) expliquent cela par le fait que le diabète sucré provoque un état d'immunosuppression, où il y a une activité réduite des cellules tueuses naturelles et une altération de l'immunité adaptative à médiation cellulaire (chimiotaxie, phagocytose, sécrétion de cytokines et anomalies des lymphocytes T), en plus des systèmes métaboliques défectueux et aux morbidités associées aux complications chroniques du diabète.

(**Lami et al., 2022**) ont trouvé que **le tabagisme** est associé à la gravité, mais pas à la mortalité, expliquant ceci par une sous-estimation qui peut être la raison pour laquelle, ils n'ont pas pu trouver d'association avec la mortalité, contrairement à (**Hussain et al., 2020**), où **le tabagisme** était signalé dans les cas de COVID-19, comme un facteur de risque de gravité et de mortalité.

Les auteurs soulignent que le tabagisme augmente les niveaux des récepteurs ACE2. Autrement dit, des niveaux plus élevés de tabagisme conduisent à des récepteurs ACE2 supplémentaires, ce qui donne plus de possibilités au SARS-CoV-2 de se fixer aux cellules. Si la charge virale est élevée, le résultat attendu est une maladie grave et une mortalité possible.

Selon (**Hussain et al., 2020**), les patients atteints de **cancer** sont particulièrement vulnérables à l'infection et à la mort ($p = 0,003$), en raison d'une mauvaise santé générale, de l'immunosuppression et des traitements anticancéreux qu'ils suivent. En accord avec (**Alamdari et al., 2020**), où la malignité était également liée à un risque important de décès, et pour (**Lami et al., 2022**), la malignité était associée à la mortalité, mais pas à la gravité.

Les maladies cardio-vasculaires dont **l'hypertension artérielle** sont associées à la fois à la gravité et à la mortalité chez les patients atteints de la COVID-19 d'après (**Lami et al., 2022**) et (**Hussain et al., 2020**), qui ont expliqué que ceci est à nouveau lié aux récepteurs ACE2 et à la progression vers la myocardite, l'insuffisance cardiaque et la mort.

Pour (**Hussain *et al.*, 2020**) et (**Lami *et al.*, 2022**), les patients atteints **de la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO)** courent également un risque important de mortalité suite à la maladie COVID-19. Ceci est dû à la fonction physiologique locale défectueuse du système respiratoire chez les patients atteints de la BPCO.

Tableau III : Les types de variants SARS-CoV-2 identifiés dans différents pays (**Tableau d'analyse des résultats**)

Auteurs	Pays	Années de publication	Nombre des patients (N)	Nombre des tests positifs	Tests	Variants identifiés
Torres <i>et al</i>	Argentine	2021	N=4851	219	PCR Séquençage	Alpha, Beta, Gamma et Delta
M.Castro <i>et al</i>	Argentine	2022	N=6640	ND	RT-PCR Séquençage	Alpha, Beta, Gamma, Lambda, Delta, Mu et Omicron
Le Kena-Douki <i>et al</i>	Gabon	2022	N=1006	809	RT-PCR Séquençage	Alpha, Beta, Gamma, Delta
Hosch <i>et al</i>	Guinée équatoriale	2022	N=13579	206	RT-qPCR Séquençage	Beta et Delta

N : Nombre des patients

ND : Non Déterminé

Tableau VI : Identification des mutations des différents variants (**Tableau d'analyse des résultats**)

Les variants	Les régions mutantes			Les mutations détectées					
	E484K	L452R	N501Y	del H69V70	del 242-244	K417T	L452Q	P681R	WT
Alpha	-	-	+	+					
Beta	+	-	+		+	-			
Delta	-	+	-					+	
Epsilon	-	+	-					-	
Gamma	+	-	+			+			
Lambda	-	-	-				+		
Mu	+	-	+		-	-			
Omicron		-		+		-			+
Zeta	+								

- : Mutation négative

+ : Mutation positive

del : Délétion

3. Analyse des résultats sur l'identification des variants du SARS-CoV-2

L'analyse des données relatives aux variants du COVID-19 apparus dans différents pays à travers le monde (Argentine, Gabon et Guinée équatoriale) est exposée dans le (**tableau III**).

D'après l'analyse des données des 4 articles internationaux sur le **SAR-CoV-2** et ses variants, il apparaît que la surveillance des variants est basée sur le séquençage du génome entier ou le séquençage partiel de la protéine Spike.

Selon (**Torres et al., 2021**), quatre variants (**Alpha, Beta, Gamma** et **Delta**) sont définis comme des variants préoccupants (VOC) à cause de leur transmissibilité accrue, et d'autres sont identifiés comme des variants d'intérêts (**Lambda** et **Mu**).

Ces variants partagent des mutations dans la protéine Spike plus précisément dans la région du domaine de liaison au récepteur qui affectent potentiellement la transmissibilité, la pathogénicité, la réponse à la vaccination et aux thérapies immunitaires.

Dans le cadre des études de (**Hosch et al., 2022**), les échantillons sont analysés pour la présence de 3 mutations du gène de pointe associés au COV : **L452R, E484K** et **N501Y**. Les mêmes résultats sont rapportés dans l'étude de (**M.Castro et al., 2022**). Les résultats sont exposés dans le **tableau VI**.

Selon (**Le Kena-Douki et al., 2022**), les souches gabonaises retrouvées sont comparées avec des souches provenant d'autre pays. Les auteurs ont confirmé qu'elles sont similaires avec celles de la France, de la Belgique et des pays voisins d'Afrique centrale ainsi que d'Afrique de l'Ouest.

L'étude de (**Torres et al., 2021**), a montré que le variant **Alpha VOC** est décrit comme le plus transmissible en raison de sa capacité à contrarier l'immunité innée, sa prévalence est progressivement augmentée au premier trimestre 2021 et il est devenu prédominant aux USA et en Europe à partir de mars 2021. Alors que le **Beta** est le variant le plus propagé en Afrique du Sud, en Afrique du Sud-est (Zambie, Malawi...) et en Europe entre février et mai 2021.

Le variant **Gamma** s'est principalement propagé en Amérique du Sud et dans les pays des Caraïbes en juin 2021. La mortalité associée à ce variant de l'infection a augmenté de 1,8 fois. En juin 2021, le variant **Delta** s'est propagé dans l'Afrique et a remplacé le variant Alpha, en Europe et aux USA avec un pic en juin, août et septembre 2021.

D'autre part, (M.Castro *et al.*, 2022) ont montré que le variant **Zeta** a circulé de janvier à mai 2021 dans une faible fréquence avec un pic en mars. **Epsilon** a été détecté en août.

Concernant les variants **Lambda** et **Mu** , ils ont été signalés en juillet, alors que la fréquence de **Lambda** a augmenté progressivement en septembre, et a diminué jusqu'à son absence totale en fin décembre. **Mu** a été détecté avec une faible fréquence de juillet à octobre 2021.

D'après (Le Kena-Douki *et al.*, 2022), le variant **B.1.1** (clade 20B) est le plus dominant durant la première vague de la pandémie, les variants **Alpha** et **Gamma** sont les plus dominants dans la deuxième vague, alors que la troisième vague correspond à la circulation du **Delta**. Ce résultat est concordant avec celui de (Torres *et al.*, 2021).

Conclusion

Actuellement, les tests basés sur la PCR (ou la RT-PCR) sont largement utilisés dans le monde, pour le diagnostic de la COVID-19 et pour la détection et la quantification de l'ARN du SARS-CoV-2. Ces tests virologiques sont considérés comme le gold-standard du diagnostic pour la COVID-19 en phase aigüe.

Parallèlement, des tests sérologiques sont utilisés, pour la détection d'anticorps qui permettent d'évaluer si une personne a développé ou possède des anticorps contre les protéines du SARS-CoV-2. Ces tests comprennent une variété de procédures avec différents degrés de spécificité et de sensibilité.

D'après cette recherche, un besoin crucial d'outils sérologiques pour étudier les réponses en anticorps et évaluer l'immunité collective individuelle et potentielle est évident.

En effet, les tests sérologiques font gagner du temps et ne nécessitent aucun équipement, Il est simple à mettre en place et ne nécessite qu'un niveau de formation de base. Il peut être effectué dans n'importe quelle clinique ou laboratoire, ainsi que dans les aéroports et les gares.

Au terme de cette analyse, il ressort que les personnes âgées et les hommes sont les plus susceptibles de développer une forme grave ou mourir suite à une infection par le SARS-COV-2. Non négligeable, les hypertendus, les fumeurs, les personnes atteintes d'une maladie pulmonaire comme la broncho-pneumopathie obstructive chronique (BPCO), et les malades souffrant d'un état d'immunosuppression chronique tels que les diabétiques et les cancéreux, qui présentent aussi un risque majeur d'avoir un mauvais pronostic.

Plusieurs variants du SARS-CoV-2 ont aujourd'hui un impact démontré sur la santé publique, ils entraînent une plus grande transmissibilité de la COVID-19, surtout les variants préoccupants tels que le variant Alpha, Beta, Delta et Gamma qui sont souvent plus contagieux que la souche initiale.

Les mutations touchent principalement la protéine responsable de l'accrochage du virus aux voies respiratoires, comme elles sont responsables de phénomène d'échappement immunitaire.

Pour mettre fin à l'épidémie et mieux comprendre comment le virus se propage, il est essentiel d'évaluer la prévalence des infections asymptomatiques et symptomatiques du SRAS-CoV-2, ainsi que leurs profils de réponse en anticorps.

Des recherches supplémentaires sur les aspects virologiques et immunologiques du SRAS-Cov-2 sont nécessaires pour améliorer l'utilisation de tests sérologiques, antigéniques

et moléculaires impliquées dans le diagnostic et le traitement des personnes infectées, ainsi que pour identifier les personnes qui ont déjà été infectées et devraient être traitées en premier

Références bibliographiques

- Académie nationale de médecine.** (2021). COVID-19 : quels prélèvements pour quels tests ?
- Alamdari, NM., Afaghi, S., Rahimi, FS., Tarki, FE., Tavana, S., Zali, A., Fathi, M., Besharat, S., Bagheri, L., Pourmotahari, F., Irvani, SSN., Dabbagh, A., Mousavi, SA** (2020). Mortality Risk Factors among Hospitalized COVID-19 Patients in a Major Referral Center in Iran. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*, 252(1), 73-84. <https://doi.org/10.1620/tjem.252.73>
- Algérie Presse Service (APS).** (2020). Le ressortissant italien atteint du coronavirus transféré vers son pays. . <https://www.aps.dz/algerie/102314>
- Anses.** (2020). Les coronavirus, des virus partagés par les animaux et les Hommes.
- Anshika, S., Isra, AF., Sunil Kumar, L.** (2021). COVID-19: A Review on the Novel Coronavirus Disease Evolution, Transmission, Detection, Control and Prevention, *viruses*, 13(2), 202p.
- Ashour, HM., Elkhatib, WF., Rahman, MM et Elshabrawy, HA.** (2020). Insights into the Recent 2019 Novel Coronavirus (SARS-CoV-2) in Light of Past Human Coronavirus Outbreaks. *Pathogens*, 9(3), 186. <https://doi.org/10.3390/pathogens9030186>
- Astuti, I et Ysrafil.** (2020). Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): on overview of viral structure and host response. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*, 14(4), 407-412p. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.020>
- Azhar, EI., Hui, D., Memish, ZA., Drosten, C et Zumla, A** (2019). The Middle East Respiratory Syndrome (MERS). *Infectious disease clinics of North America*, 33(4), 891–905. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2019.08.001>
- BBC News.** Coronavirus. (2022). <https://www.bbc.com/afrique/resources/1d9de64648-267c-4de9-8d78-05007b5c6d29>
- Bianchi, M., Benvenuto, D., Giovanetti, M., Angeletti, S., Ciccozzi, M et Pascarella, S.** (2020). Sars-CoV-2 Envelope and Membrane Proteins: Structural Differences Linked to Virus characteristics? *BioMed Research International*, 2020(4389089), 6p.
- Blog santé:** Le point sur les variants du Coronavirus Covid19
- Bonny, V., Maillard, A., Mousseaux, C., Placais, L et Richier, Q.** (2020). COVID-19 : Pathogenesis of a multi-faceted disease. *La Revue de Médecine Interne*, 41(6), 375-389p. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2020.05.003>
- Chabir, A et Aijaz, A.** (2020). COVID-19 pandemic– an african perspective. *Emerging Microbes Infections*, 9(1), 1300-1308p. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1775132>

- Chan, JF., Yip, CC., To, KK., Tang, TH., Wong, SC., Leung, KH., Fung, AY., Ng, AC., Zou, Z., Tsoi, HW., Choi, GK., Tam, AR., Cheng, VC., Chan, KH., Tsang, OT et Yuen, KY** (2020) Improved Molecular Diagnosis of COVID-19 by the Novel, Highly Sensitive and Specific COVID-19-RdRp/Hex Real-Time Reverse Transcription-PCR Assay Validated In Vitro and with Clinical Specimens. *Journal of Clinical Microbiology*, 58 (5). <https://doi.org/10.1128/jcm.00310-20>
- Chrline, D.** (2020). Coronavirus. Santé sur le Net. <https://www.sante-sur-le-net.com/maladies/maladies-virales/coronavirus/>
- Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., Han, Y., Qui, Y., Lui, Y., Wei, Y., Xia, J., Yu, T et Zhang, L.** (2020). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China : a descriptive study. *The Lancet*, 395(10223), 507 - 513p. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
- Conzade, R., Grant, R., Malik, MR., Elkholy, A., Elhakim, M., Samhuri, D., Ben Embarek, PK et Van Kerkhove, MD.** (2018). Reported Direct and Indirect Contact with Dromedary Camels among Laboratory-Confirmed MERS-CoV Cases. *Viruses*, 10(8), 425. <https://doi.org/10.3390/v10080425>
- Cui, J., Li, F et Shi, ZL** (2019). Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nature reviews Microbiology*, 17(3), 181–192. <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0118-9>
- Deepa, V., Rachana, V., Gicha, M.** (2021). Examen des variantes COVID-19 et de l'efficacité du vaccin COVID-19 : ce que le clinicien doit savoir ? 13 (6), 317-325
- Diao, B., Wen, K., Chen, J., Liu, Y., Yuan, Z., Han, C., Chen, J., Pan, Y., Chen, L., Dan, Y., Wang, J., Chen, Y., Deng, G., Zhou, H., Wu, Y.** (2020). Diagnosis of Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection by Detection of Nucleocapsid Protein. medRxiv. <https://doi.org/10.1101/2020.03.07.20032524>.
- Dohla, M., Boesecke, C., Schulte, B., Diegmann, C., Sib, E., Richter, E., Eschbach-Bludau Aldabbagh, S., Marx, B., Eis-Hubinger, AM., Schmithausen, RM., Streeck, H.** (2020). Rapid point-of-care testing for SARS-CoV-2 in a community screening setting shows low sensitivity. *Public Health*, 182, 170 –172p <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2020.04.009>
- Fass, E., Zizelski Valenci, G., Rubinstein, M., J. Freidlin, P., Rosencwaig, N., Orna, M., Mendelson, E., Dveyrin, Z., Rorman, E et Nissan, I.** (2022). HiSpike Method for High-Throughput Cost Effective Sequencing of the SARS-CoV-2 Spike Gene. *Frontiers in Medicine*, 8(798130). <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.798130>

- Fourati, S.** (2022). SARS-COV-2 : actualités des variants et implications épidémiologiques et cliniques. HEALTHCO.
- Ganguli, A., Mostafa, A., Berger, J., Aydin, MY., Sun, F., Ramirez, SAS., Valera, E., Cunningham, BT., King, WP et Bashir, R** (2020).Rapid isothermal amplification and portable detection system for SARS-CoV-2. Proceedings of the National Academy of Sciences U S A, 117(37), 22727-22735p.<https://doi.org/10.1101/2020.05.21.108381>
- Garcia-Gutiérrez, S., Esteban-Aizpiri, C., Lafuente, I., Barrio, I., Quiros, R., Quintana, JM., Uranga, A et COVID-REDISSEC Working Group.**(2022).Machine learning-based model for prediction of clinical deterioration in hospitalized patients by COVID 19. Scientific Reports, 12(1), 7097p. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-09771-z>
- Gary, M., Jeremy, K., Benhur, L.** (2022). L'impact de l'évolution des mutations et des variants du SARS-COV-2 sur les vaccins COVID-19. American society for microbiology, 13(2).<https://doi.org/10.1128/mbio.02979-21>.
- Ge, H., Wang, X., Yuan, X., Xiao, G., Wang, C., Deng, T., Yuan, Q et Xiao, X.** (2020). The epidemiology and clinical information about COVID-19. European Journal of Clinical Microbiology and infection Disease, 39, 1011-1019p.<https://doi.org/10.1007/s10096-020-03874-z>
- Gouvernement of Canada.** (2020).COVID-19 : Symptômes, traitement, ce que vous devez faire si vous vous sentez malade.
- Hannoun, D., Boughoufalah, A., Hellal, H.** (2020). Covid-19situation épidémiologique et évolution en Algérie. Revue Algérienne d'allergologie, 5(1), 2543-3555p.
- Hantz, S.** (2020). Biological diagnosis of SARS-CoV-2 infection : strategies and interpretation of results. Revue Francophone des Laboratoire, 2020(526), 48-56p. [https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(20\)30313-0](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(20)30313-0)
- Hassan, SA., Sheikh, FN., Jamal, S., Ezeh, JK et Akhtar, A.**(2020) Coronavirus (COVID-19): A Review of Clinical Features, Diagnosis, and Treatment. Cureus, 12(3). <https://doi:10.7759/cureus.7355>
- Hoffman, T., Nissen, K., Krambrich, J., Ronnberg, B., Akaberi, D., Esmaeilzadeh, M.** (2020).Evaluation of a COVID-19 IgM and IgG rapid test; an efficient tool for assessment of past exposure to SARS-CoV-2. Infection Ecology Epidemiology, 10(1). <https://doi.org/10.1080/20008686.2020.1754538>.
- Hosch, S., Mpina,M., Nyakurungu, E., Silochi Barico, N., Obama,T.M.A., Ovana,M.C., Wanger,P., E.Rubin,S., Vickos,U., Nsue Milang, D.V., Ondo'O Ayekaba, M., P.Phiri,**

- W., A.Daubenberger, C et Schindler, T.** (2022). Genomic Surveillance enables the identification of co-infections With Multiple SARS-CoV-2 Lineages in Equatorial Guinea. *Frontiers in Public Health*, 818401 (9). <https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.818401>
- Houssain, F., Hasana, S., Al Mamun, A., Uddin, S., IbneWahed, MI., Sarker, S., Behl, T., Ullah, I., Begun, Y., Bulbul, IJ., Amran, S., Habibur, R., Bin-Jumah, MN., Alkahtani, S., Mousa, SA., Aleya, L et Abdel-Daim, MM.** (2020) . COVID-19: Outbreak: Pathogenesis, Current Therapies, and Potentials for Future Management, 11(563478).<https://doi.org/10.3389/fphar.2020.563478>
- Hozhabri, H., PicciSparascio, F., Sohrabi, H., Mousavifar, L., Roy, R., Scribano, D., De Luca, A., Ambrosi, C et Sarshar, M** (2020). The Global Emergency of Novel Coronavirus (SARS- CoV-2): An Update of the Current Status and Forecasting. *International journal of environmental research and public health*, 17(16), 5648. <https://doi.org/10.3390/ijerph17165648>
- Hussain, A., Rao, D., Buttle, T., Linkson, L., Owen, W., Hadley, E et EL-Hasani, S** (2020). Risk Factors for Severe Coronavirus Disease (COVID-19). *EMJ Respir*, 8(1), 120-126. <https://doi.org/10.33590/emjrespir/20-00151>.
- Jamia Amir, I., Lebar, Z., Yahyaoui, G et Mahmoud, M.** (2020). COVID-19 : virologie, épidémiologie et diagnostic biologique. *Elservier*, 31(619-620), 15-20p. [https://dx.doi.org/10.1016%2FS0992-5945\(20\)30178-1](https://dx.doi.org/10.1016%2FS0992-5945(20)30178-1)
- Juckel, D., Dubuisson et Belouzard, S.** (2020). Les coronavirus, ennemis incertains. *Médecine Sciences*, 36(6-7), 633-641p. <https://doi.org/10.1051/medsci/2020113>
- Jin, Y., Wang, M., Zuo, Z., Fan, C., YF., Cai, Z., Wang, Y., Cui, H et Pan, KXA.** (2020). Diagnostic value and dynamic variance of serum antibody in coronavirus disease 2019. *International Journal of Infectious Diseases*, 49-94p 52p.<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.065>
- Khan, S., Lui, J et Xue, M.** (2020). Transmission of SARS-CoV-2 Required Developments in Research and Associated Public Health Concerns. *Frontiers in Medicine*, 7(310). <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00310>
- Kin, N., Vabret, A.** (2016). Les infections à coronavirus humains : New therapies against HCV. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2016(487), 25-33p. [https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(16\)30369-0](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(16)30369-0)
- Koichi, Y., Miho, F., Koutsogiannaki, S.** (2020). COVID-19 pathophysiology: A review. *Clinical Immunology*, 215(108427), 108427p.<https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108427>.

- Kumar, S., Nyodu, R., Maury, VK et Saxena, SK.** (2020). Morphology, Genome, Organization, Replication, and Pathogenesis of severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)*, 22-31p.
- La Marca, A., Capuzzo, M., Paglia, T., Roli, L., Trenti, T., Nelson, SM.** (2020). Testing for SARS-CoV-2 (COVID-19): a systematic review and clinical guide to molecular and serological in-vitro diagnostic assays. *Reprod. Biomed*, 41, 483–499p.
- Lami, F., Elfadul, M., Rashak, H., Al Nsour, M., Akhtar, H., Khader, Y., Hussein, AM., Naciri, M., Samy, S., Ghaleb, Y., Taha, H., Hussein, A., Ali, NA., Hussein, R., Ikram, A., Rahman, FU., Khan, MM., Adam, R., Ahmed, AY et Afifi S** (2022). Risk Factors of COVID-19 Critical Outcomes in the Eastern Mediterranean Region: Multicountry Retrospective Study. *JMIR public health and surveillance*, 8(3). 10.2196/32831
- Lefevre, C., Przyrowski, E et Ataire-Marchais, V.** (2020). Virology aspects and diagnosis of SARS-CoV-2, 59(599), 18-23p.
- LeKena-Douki, SF., N'dilimabaka, N., Levasseur, A., Calson, P., Andeko, JC., Minko, OZ., Mve-Ella, OB., Fournier, PE., Devaux, C., Mve Ondo, B., Larissa Akombi, F., Mouelele Bolo, LY., Ngonoga Dikongo, AM., Mathouet, JF., Dzembo-Buffer, M., Mangombi Pambou, JB., Kandet Yattara, M., Mbongo Nkana, EA., Ndong, AM., Adegna, AA., Raoult, D., Fenollar, F et Le Kena-Douki, JK.** (2022). Screening and Whole Genome Sequencing of SARS-CoV-2 Circulating During the First Three Waves of the COVID-19 Pandemic in Libreville and the Haut –Ogaoué Province in Gabon. *Frontier in Medecine*. 877391(9). <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.877391>
- Li, Z., Yi, Y., Luo, X., Xiong, N., Liu, Y., Li, S., Sun, R., Wang, Y., Hu, B., Chen, W., Zhang, Y., Wang, J., Huang, B., Lin, Y., Yang, J., Cai, W., Wang, X., Cheng, J., Chen, Z., Sun, K., Pan, W., Zhan, Z., Chen, L et 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):1518-1524p. <https://doi.org/10.1002/jmv.25727>.
- Lui, T., Liang, W., Zhong, H., He, J., Chen, Z., He, G., Song, T., Chen, S., Wang, P., Li, J., La, Y., Cheng, M., Huang, J., Niu, J., Xia, L., Xiao, J., Lin, L., Huang, Q., Rong, Z., Den, A., Zeng, W., Li, J., Li, X., Tan, X., Kan, M., Guo, L., Zhu, Z., Gong, D., Chen, G., Dong, M et Ma, W.** (2020). Risk factors associated with COVID-19 infection: a retrospective cohort study based on contacts tracing. *Emerging Microbes & Infections*, 9(1).

- Mahas, A., Wang, Q., Marsic, T et Mahfouz, MM** (2021). A Novel Miniature CRISPR-Cas13 System for SARS-CoV-2 Diagnostics. *ACS synthetic biology*, 10(10), 2541–2551p. <https://doi.org/10.1021/acssynbio.1c00181>
- Marco, C., Ciccozzi, M., Terrimoni, A., Jiang, WC., Wang, CB et Bernardini, S.** (2020). The COVID-19 pandemic. *Critical Review in Clinical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 57(6), 365-388p. <https://doi.org/10.1080/10408363.2020.1783198>
- M.Castro,G., Sicilia,P., Bolzon,M.L., Lopez,L., Barbas,M.G., Pisco,M.B et E.Ré, V.** (2022). Tracking SARS-CoV-2 Variants Using a Rapid Typification Strategy, A Key Tool Early Detection and Spread Investigation of Omicron in Argentina. *Frontiers in Medicine*, 851861 (9). <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.851861>
- Myint, SH.** (1994). Human coronaviruses: A brief review. *Reviews in Medical Virology*, 4(1), 35–46. <https://doi.org/10.1002/rmv.1980040108>
- Niemi, MEK., Daly, MJ et Ganna, A** (2022). The human genetic epidemiology of COVID-19. *Nature Reviews Genetics*. <https://doi.org/10.1038/s41576-022-00478-5>
- Ouest France.** (2022). COVID-19 vous allez passer un test oropharyngé, voici ce qu'il faut savoir.
- Organisation Mondiale de la Santé (OMS).** (2020a). Maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) : ce qu'il faut savoir
- Organisation Mondiale de la Santé (OMS).** (2020b). Transmission of SARS-CoV-2: implications for infection preventionpreceution<https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/transmission-of-sars-cov-2-implications-for-infection-prevention-precautions>
- Organisation mondiale de la santé (OMS).** (2022). Suivi des variants de SARS-COV-2.
- Oumy, D et AFP.** (2021). Coronavirus en Afrique : quels sont les pays impactes ? <https://information.tv5monde.com/afrique/coronavirus-en-afrique-quels-sont-les-pays-impactes-350968>
- Pondaven-Letourmy, S., Alvin, F., Boumghit, Y., Simon, F.** (2020). Comment réaliser un prélèvement rhinopharyngé chez l'adulte et l'enfant en période de la pandémie de la maladie COVID-19. *Annales Françaises d'Oto-rhino-laryngologie et de Pathologie Cervico-faciales*. 137 (4), 301-303p. <https://doi.org/10.1016/j.aforl.2020.06.001>.
- Pauline, G et Alexis, R.** (2021). D'où viennent les nouveaux variants du coronavirus ? LE DEVOIR

- Peng, XL., Cheng, JSY., Gong, HL., Zhao, XH et Wei, DY.** (2021). Advances in the design and development of SARS-CoV-2 vaccines. *Military Medical Research*, 67(2021). <https://doi.org/10.1186/s40779-021-00360-1>
- Renondo, N., Zaldivar-Lopez, S., Garrido, J et Montoya, M.** (2021). SARS-CoV-2 Accessory Proteins in Viral Pathogenesis: Knowns and Unknowns. *Frontiers in Immunology*, 12(708264). <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.708264>
- Rao, M., Rashid, F A.,Sabri, F., Jamil, NN., Seradja, V., Abdullah, NA., Hanisah, A., Aren, SL., Shareh ASA., Mawaddah, G., Anizen AM., Harishah, T., Rohaidah, H., Rozainanee, Z., Ravindran, T., Arman, F., Aris, T., Norazah, A.** (2021). COVID-19 screening test by using random oropharyngeal saliva. *WILEY JOURNAL OF MEDICAL VIROLOGY*, 93(4), 2461-2466p.<https://doi.org/10.1002/jmv.26773>.
- Saptoka, D., Soland, TM., Galtung, HK., Sand, LP., Giannecchini, S., To, KKW., Mendes-Correa, MC., Giglio, D., Hasséus, B., Braz-Silva, PH.** (2020). COVID-19 salivary signature: diagnostic and research opportunities. *Journal of Clinical Pathology*, 74(6). <http://dx.doi.org/10.1136/jclinpath-2020-206834>
- Santé publique France (2022) :** Coronavirus : circulation des variants du SARS-COV-2.
- Trantener, I.** (2003). SARS-CoV-2 :1.Le virus. *Medecine Sciences*, 19(8-9), 885-891p. <https://id.erudit.org/iderudit/007121ar>
- Tétrealt, N.,** (2021). Les multiples façons de dépister la COVID-19.
- Torres, C., Mojsiejczyk, L., Awna, D., Alexay, S., Amadio, A., Aulicino, P., Dabet, H., Fay, F., Fernandez, F., A.Giril., et al.** (2021). Cost-Effective Method of Performe SARS-CoV-2 Variant Surveillance: Detection of Alpha, Gamma, Lambda, Delta, Epsilon, and Zeta in Argentina. *Frontiers in Medecine*. 755463(8). <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.755463>
- Tsui, PT., Kwok, M. L., Yuen, H et Lai, ST** (2003). Severe Acute Respiratory Syndrome: Clinical Outcome and Prognostic Correlates. *Emerging Infectious Diseases*, 9(9), 1064-1069. <https://doi.org/10.3201/eid0909.030362>
- V’Korski, P., Kratzel, A., Steiner, S., Stalder, H et Thiel, V.** (2020). Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nature Reviews Microbiol*, 19 (2021), 155-170p. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00468-6>
- Wang, MY., Zhao, R., Gao, LJ., Wang, DP et Cao, JM.** (2020). SARS-CoV-2: *Microbiol*, 10 (587269).
- Weiss, SR., Leibowitz, JL** (2011). Coronavirus pathogenesis. *Advances in virus research*, 81, 85–164. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-385885-6.00009-2>

- Wei, C., Bo, C., Zhi, G., Fenghua, C., Zheng, W., Lin, W., Xiaoyuan, C.** (2020). Reducing False Negatives in COVID-19 Testing by Using Microneedle-Based Oropharyngeal Swabs. *Matter*, 3(5), 1600p. <https://doi.org/10.1016/j.matt.2020.09.021>
- Woldmeter.** (2022). COVID-19 Coronavirus Pandemic. <https://www.worldometers.info/coronavirus/>
- Woo, PCY., Huang, Y., Lau, SKP., Yuen, KY** (2010). Coronavirus Genomics and Bioinformatics Analysis. *Viruses*, 2(8), 1804-1820. <https://doi.org/10.3390/v2081803>
- Xiang, F., Wang, X., He, X., Peng, Z., Yang, B., Zhang, J., Zhou, Q., Ye, H., Ma, Y., Li, H., Wei, X., Cai, P., Li Ma, W.** (2020). Antibody Detection and Dynamic Characteristics in Patients with Coronavirus Disease 2019. *Clinical Infectious Diseases*, 71(8), 1930 – 1934p. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa461>
- Xiang, J., Yan, M., Li, H., Liu, T., Lin, C., Huang, S et Shen, C.** (2020). Evaluation of Enzyme Linked Immunoassay and Colloidal Gold-Immuno chromatographic Assay Kit for Detection of Novel Coronavirus (SARS-Cov-2) Causing an Outbreak of Pneumonia (COVID19). *MedRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2020.02.27.20028787>
- Yang, W., Dang, X., Wang, Q., Xu, M., Zhao, Q., Zhou, X., Zhao, H., Wang, I., Xu, Y., Wang, J., Han, S., Wang, M., Pei, F et Wan, Y.** (2020). Rapid Detection of SARS-CoV-2 Using Reverse transcription RT-LAMP method. <https://doi.org/10.1101/2020.03.02.20030130>
- Zeyaulal, MD., Alshahrani, AM., Muzammil, K., Irfan, A., Shane, A., Khan, WH et Razi, A.** (2021). COVID-19 and SARS-CoV-2 Variants: Current Challenges and Health Concern. *Frontiers in Genetics*, 12(693916). <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.693916>
- Zhao, X., Ding, Y., Du, J et Fan, Y.** (2020). 2020 update on human coronaviruses: One health, one world. *Med Nov Technol Devices*, 8. [10.1016/j.medntd.2020.100043](https://doi.org/10.1016/j.medntd.2020.100043)
- Zumla, A., Chan, JF., Azhar, EI., Hui, DS et Yuen, KY** (2016). Coronaviruses – drug discovery and therapeutic options. *Nature reviews Drug discovery*, 15(5), 327–347. <https://doi.org/10.1038/nrd.2015.37>

Webographie

-**Anonyme:** [http://www.sante.gov.dz/images/Prevention/coronavirus/Note-n-02-du-23.01.2020relative-au-dispositif-contre-le-nouveau-Coronavirus- 2019-NCOV .pdf](http://www.sante.gov.dz/images/Prevention/coronavirus/Note-n-02-du-23.01.2020relative-au-dispositif-contre-le-nouveau-Coronavirus-2019-NCOV.pdf)

-**Anonyme 1:** <https://stringfixer.com/fr/ELISA>

-**Anonyme 2:** <https://www.downtoearth.org.in/news/science-technology/how-is-covid-19-diagnosed-and-are-the-tests-reliable--71759>

-**Anonyme 3:** <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0208283.g001>

Annexes

Annexe 1

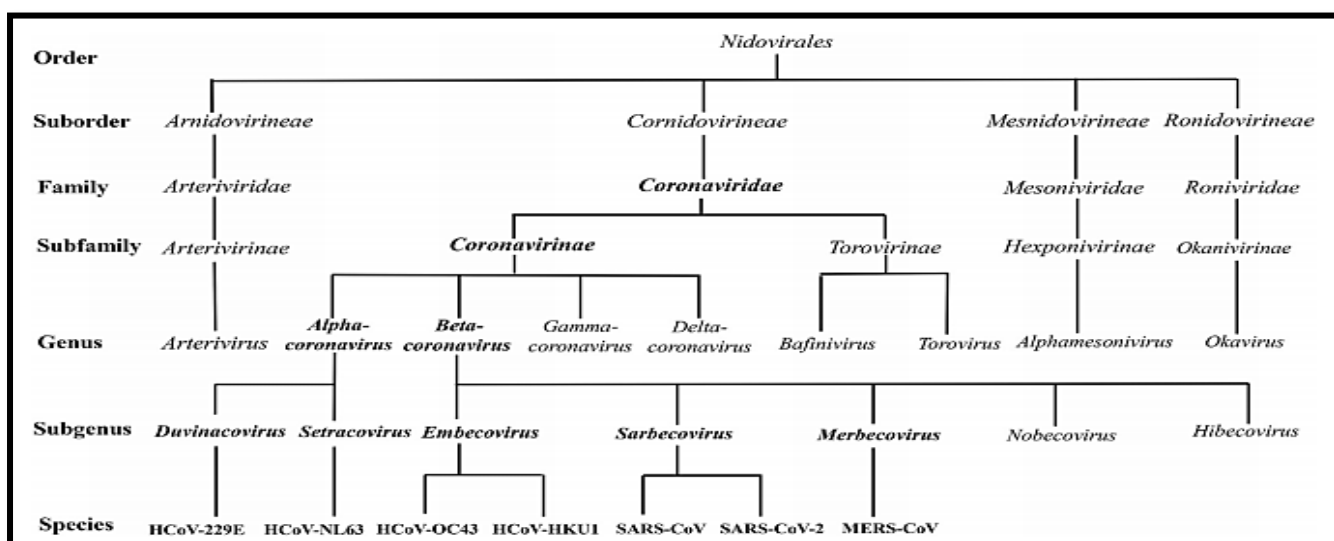


Figure 1 : La taxonomie de l'ordre Nidovirales. HCoV : coronavirus humain ; MERS : syndrome respiratoire du Moyen-Orient ; SRAS : syndrome respiratoire aigu sévère (Zhao *et al.*,2020).

Annexe 2

HCoV	Host		Genome features		Receptor-binding sites		Receptor	
	Natural	Intermediate	Size (nt)	GC (%)	RBD	RBM	Protein Determinant	Protein Determinant
HCoV-229 E	Bats	Camelids	27,240	38	417-547	-	APN	
HCoV-NL63	Bats	Unknown	27,553	34	476-616	-	-ACE2	
HCoV-HKU1	Rodents	Unknown	29,926	32	15-302	-	Unknown	9-O-Ac-Sia
HCoV-OC43	Rodents	Cattle	30,738	37	15-302	-	Unknown	9-O-Ac-Sia
MERS-CoV	Bats	Camels	30,119	41	367-606	484-567	DPP4	
SARS-CoV	Bats	Civets	29,727	41	306-527	424-494	ACE2	
SARS-CoV-2	Bats	Pangolins?	29,903	38	333-527	438-506	ACE2	

Figure 2 : Comparaison de l'hôte, des caractéristiques du génome, du site de liaison au récepteur et du récepteur des coronavirus humains (Zhao *et al.*,2020).

Annexe 3

Virus	Receptor	Primary Host	Intermediate Host	Incubation Period	Number of Cases	Number of Deaths	Fatality	R0
SARS-CoV	ACE2	Bats	Civets and raccoon dogs	between 2 and 10 days and up to 14 days	8098	916	~10%	2-5
MERS-CoV	DPP4 (CD26)	Bats	Camels	between 2 and 14 days	2494	858	~35%	2-5
SARS-CoV-2	ACE2	Bats	Manis javanica, others?	Current estimates between 2 and 10 days and up to 14 days	17,889,134 August 3rd, 2020	Over 686,145 August 3rd, 2020	~3.8% August 3rd, 2020	2-6.47

Figure 3 : Comparaison des principales caractéristiques entre le SARS-CoV, le MERS-CoV et le SARS-CoV-2.

SRAS-CoV : coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère ; MERS-CoV : coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient ; SARS-CoV-2 : coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (Hozhabri *et al.*,2020).

Annexe 4

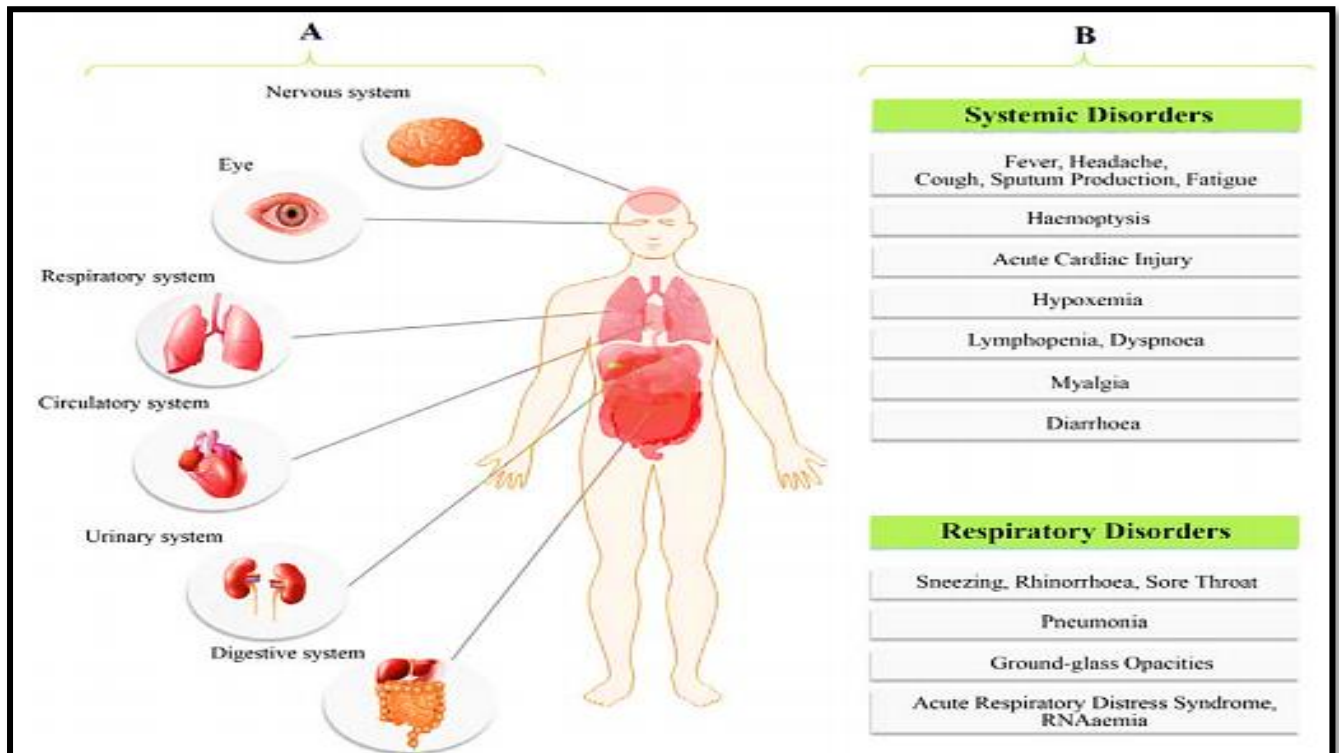


Figure 4 : (A) : Atteinte d'organes chez des patients atteints de COVID-19 ; (B) : Tableau décrivant les principaux troubles observés (Hozhabri *et al.*,2020)

Résumés

Résumé

Les dernières décennies ont vu l'émergence du coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV) et du coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV). Une nouvelle fois, nous assistons à l'émergence d'une autre épidémie due à une nouvelle souche appelée le virus SARS-CoV-2, qui s'est rapidement transformée en une pandémie créant une crise mondiale à tous les niveaux.

Dans cette étude, nous avons analysé (13) articles internationaux dans le but de déterminer l'efficacité des tests analytiques pour le diagnostic du SARS-CoV-2, de connaître les facteurs favorisant de l'infection et menant à la mort. Enfin de préciser la cause de l'émergence des nouveaux variants.

L'analyse des performances des tests de diagnostic de la COVID-19 est réalisée à l'aide de diverses approches, notamment les tests moléculaires PCR (ou RT-PCR), les tests sérologiques et les tests antigéniques.

Au terme de cette recherche, nous préconisons l'usage des techniques sérologiques particulièrement pour leur simplicité, leur rapidité et leur efficacité. Néanmoins, il faut prendre en compte que ces dernières ont des limites et dans certaines situations le résultat peut être erroné par l'obtention de faux négatifs. Il convient alors de les compléter par des tests moléculaires qui ont une meilleure précision.

L'étude des facteurs de risque impliqués dans la gravité et la mortalité après une infection COVID-19, est représentée majoritairement par le tabagisme et les maladies cardiovasculaires, sans négliger le diabète, le cancer, les maladies pulmonaires et l'âge avancé.

La pandémie de la COVID-19 a vu l'apparition des variants préoccupants et des variants d'intérêts durant plusieurs vagues. La cause principale de cette apparition reste la mutation, qui provoque des changements au niveau de la protéine S, ce qui permet de changer le génome du virus et de changer le variant.

Des mutations inattendues ont surpris de nombreux virologues qui cherchent toujours à découvrir les conditions d'émergence de futurs variants.

Les mots clés: **COVID-19, tests, facteurs de risque, variants, mutations.**

Absract

Recent decades have seen the emergence of the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS-CoV) and the Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV). Once again, we are witnessing the emergence of another epidemic due to a new strain called the SARS-CoV-2 virus, which quickly transformed into a pandemic creating a global crisis at all levels.

In this study, we analyzed (13) international articles in order to determine the effectiveness of analytical tests for the diagnosis of SARS-CoV-2, to know the factors conducive to infection and leading to death. Finally, to clarify the cause of the emergence of new variants.

Performance analysis of COVID-19 diagnostic tests is performed using a variety of approaches, including molecular PCR (or RT-PCR) tests, serological tests and antigenic tests.

At the end of this research, we recommend the use of serological techniques especially for their simplicity, speed and effectiveness. Nevertheless, it must be taken into account that the latter have limits and in certain situations the result can be erroneous by obtaining false negatives. They should then be supplemented by molecular tests which have a better precision.

The study of the risk factors involved in severity and mortality after COVID-19 infection, is mainly represented by smoking and cardiovascular disease, not to mention diabetes, cancer, lung disease and old age.

The COVID-19 pandemic has seen the emergence of variants of concern and variants of interest over several waves. The main cause of this appearance remains the mutation, which causes changes in the S protein, which makes it possible to change the genome of the virus and to change the variant.

Unexpected mutations have surprised many virologists who are still trying to discover the conditions for the emergence of future variants.

Keywords: COVID-19, tests, risk factors, variants, mutations.

ملخص

شهدت العقود الأخيرة ظهور فيروس كورونا التنفسي الحاد والمتلازمة التنفسية الحادة (SARS-CoV) وفيروس كورونا الشرق الاوسط (MERS-CoV). مرة أخرى، نشهد ظهور وباء آخر بسبب سلالة جديدة تسمى فيروس SARS-CoV-2، والتي سرعان ما تحولت إلى جائحة تخلق أزمة عالمية على جميع المستويات.

في هذه الدراسة، قمنا بتحليل (13) مقالة دولية من أجل تحديد فعالية الاختبارات التحليلية لتشخيص SARS-CoV-2، لمعرفة العوامل المؤدية إلى العدوى وتؤدي إلى الوفاة. أخيرًا، لتوضيح سبب ظهور متغيرات جديدة.

يتم إجراء تحليل أداء اختبارات التشخيص COVID-19 باستخدام مجموعة متنوعة من الأساليب، بما في ذلك اختبارات PCR الجزيئية (أو RT-PCR) والاختبارات المصلية والاختبارات المستضدية.

في نهاية هذا البحث، نوصي باستخدام التقنيات المصلية خاصة لبساطتها وسرعتها وفعاليتها. ومع ذلك، يجب أن يؤخذ في الاعتبار أن هذه الأخيرة لها حدود، وفي حالات معينة يمكن أن تكون النتيجة خاطئة بالحصول على سلبيات كاذبة. يجب بعد ذلك استكمالها باختبارات جزيئية لها دقة أفضل.

دراسة عوامل الخطر التي تنطوي عليها الشدة والوفيات بعد عدوى COVID-19، تتمثل بشكل أساسي في التدخين وأمراض القلب والأوعية الدموية، ناهيك عن مرض السكري والسرطان وأمراض الرئة والتقدم في العمر.

شهد وباء COVID-19 ظهور متغيرات مثيرة للقلق ومتغيرات الاهتمام على مدى عدة موجات. لا يزال السبب الرئيسي لهذا المظهر هو الطفرة، التي تسبب تغيرات في بروتين S، مما يجعل من الممكن تغيير جينوم الفيروس وتغيير المتغير .

الكلمات المفتاحية: تحاليل -عوامل الخطر -المتغيرات – الطفرات - COVID-19

Année universitaire : 2021-2022

Présenté par : BOUKOUS Touta Ikram.
BOUMEZBAR Aya.
BOUNAAS Kenza .

Etude sur le SARS-CoV-2 : Performances analytiques, facteurs de risque et identification des variants

Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Biologie Moléculaire des Microorganismes

Les dernières décennies ont vu l'émergence du coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV) et du coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV). Une nouvelle fois, nous assistons à l'émergence d'une autre épidémie due à une nouvelle souche appelée le virus SARS-CoV-2, qui s'est rapidement transformée en une pandémie créant une crise mondiale à tous les niveaux.

Dans cette étude, nous avons analysé (13) articles internationaux dans le but de déterminer l'efficacité des tests analytiques pour le diagnostic du SARS-CoV-2, de connaître les facteurs favorisant de l'infection et menant à la mort. Enfin de préciser la cause de l'émergence des nouveaux variants.

L'analyse des performances des tests de diagnostic de la COVID-19 est réalisée à l'aide de diverses approches, notamment les tests moléculaires PCR (ou RT-PCR), les tests sérologiques et les tests antigéniques.

Au terme de cette recherche, nous préconisons l'usage des techniques sérologiques particulièrement pour leur simplicité, leur rapidité et leur efficacité. Néanmoins, il faut prendre en compte que ces dernières ont des limites et dans certaines situations le résultat peut être erroné par l'obtention de faux négatifs. Il convient alors de les compléter par des tests moléculaires qui ont une meilleure précision.

L'étude des facteurs de risque impliqués dans la gravité et la mortalité après une infection COVID-19, est représentée majoritairement par le tabagisme et les maladies cardiovasculaires, sans négliger le diabète, le cancer, les maladies pulmonaires et l'âge avancé.

La pandémie de la COVID-19 a vu l'apparition des variants préoccupants et des variants d'intérêt durant plusieurs vagues. La cause principale de cette apparition reste la mutation, qui provoque des changements au niveau de la protéine S, ce qui permet de changer le génome du virus et de changer le variant. Des mutations inattendues ont surpris de nombreux virologues qui cherchent toujours à découvrir les conditions d'émergence de futurs variants.

Mots-clés : COVID-19, Tests, Facteurs de risque, Variants et Mutations

Encadreur : Dr.ZITOUNI Hind (MCB - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Examineur 1 : Dr.ABDELAZIZ Ouedd (MCB - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Examineur 2 : Dr.DEHMANI Dahbia Ines (MCA - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

