

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE  
UNIVERSITÉ AKLI MOHAND OULHADJ – BOUIRA

FACULTÉ DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE ET DES SCIENCES DE LA TERRE

DÉPARTEMENT DE BIOLOGIE



Réf : ...../UAMOB/F.SNV.ST/DEP.BIO/2022

## MEMOIRE DE FIN D'ETUDES

EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME MASTER

Domaine : SNV      Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Microbiologie Appliquée

Présenté par :

*BRAHIMI SOFIANE & AYAD DJAMEL*

*Thème*

**Epidémiologie du nouveau coronavirus SARS-COV-2  
dans la wilaya de Bouira : Diagnostics et facteurs de  
risque**

Soutenu le: 06/07/2022

Devant le jury composé de :

*Nom et Prénom*

*Grade*

*M. RAI Abdelwaheb*

*MCB*

*Univ. de Bouira*

*Président*

*Mme. MESSAD Sara*

*MCB*

*Univ. de Bouira*

*Promotrice*

*Mme. BACHIRI Taous*

*MCB*

*Univ. de Bouira*

*Examineur*

**Année Universitaire : 2021/2022**

# Remerciements

La volonté divine d'Allah notre Dieu le  
Tout Puissant et Bien Veillant nous a  
permis d'achever ce modeste travail

Nous tenons à remercier particulièrement ma  
chère professeure et aimable encadreur **Mme.**

**Messad**, Maître de conférences à  
l'université de Bouira, pour tous ses  
conseils, ses connaissances et sa patience  
tout au long de ce travail.

Nous remercions vivement **M. RAI** et **Mme.**

**Bachiri**, maîtres de conférences à  
l'université de Bouira, de nous avoir  
honoré de leur présence dans le jury. Merci  
d'avoir accepté d'examiner ce travail.

Un merci particulier à tous les enseignants  
qui ont contribué à notre formation.

Nous remercions le laboratoire **BESSALAEH**  
et plus particulièrement le directeur,  
notre tuteur lors de cette expérience,  
pour avoir proposé ce stage et nous avoir  
accueillis et guidés.

# Dédicaces

A mes parents que j'aime,  
Le Papa que je respecte et la Maman que  
j'adore.

'' Sans toi maman je ne serai pas arrivé  
là où je suis'' .

A ma sœur que j'apprécie, même si ce  
n'est pas réciproque.

A mon frère, d'avoir toujours cru  
en moi.

A mon âme paisible que j'apprécie  
et à mon esprit scientifique que  
j'applaudis.

“A vaincre sans péril, on triomphe  
sans gloire”

-Pierre Corneille

## Résumé

Fin 2019, une mystérieuse maladie a éclaté à Wuhan, en Chine, elle s'est propagée et a infecté des millions de personnes dans le monde. Déclarée pandémie par l'OMS, un nouveau coronavirus, nommé *SARS-CoV-2*, par la commission internationale de classification des virus (ICTV) a testé les capacités de notre monde moderne, et a handicapé les systèmes de santé les plus puissants.

A la lumière de la situation actuelle, l'objectif de ce travail était d'esquisser la biologie de ce nouveau virus et de sa forme évolutive, ainsi que la chronologie de la pandémie, en présentant aussi ses facteurs et certaines des procédures mondiales à son encontre, qui affectent tant sur le plan social, économique que politique, entraînant l'annulation de nombreux événements et l'application de consignes strictes de quarantaine et de confinement dans plusieurs pays, dont l'Algérie. Plusieurs vaccins hautement efficaces sont approuvés, ainsi qu'une variété d'approches thérapeutiques ont été appliquées, afin de calmer la pneumonie virale mortelle.

Dans notre étude épidémiologique, nous avons noté que le diagnostic courant utilisé dans les laboratoires est basé sur trois tests dont la PCR, la sérologie et le test rapide antigénique. Les résultats ont montré que la période d'étude, s'étalant de janvier 2021 jusqu'au janvier 2022, a connu une forte vague d'infection, le nombre de cas confirmés par PCR était de 164 et ceux positifs par le test antigénique 740 alors que 485 cas positifs sont confirmés par le test de sérologie. Les résultats de l'étude montrent également que la population dont l'âge compris entre 30-40 ans est la plus infectée avec une prédominance masculine, et une grande possibilité de réinfection.

**Mots-clés:** SARS-CoV-2, Pandémie, test antigénique, test sérologie, PCR, réinfection.

## **Summary**

At the end of 2019, a mysterious disease broke out in Wuhan, China, it has spread and infected millions of people around the globe, so much that it was declared a pandemic by the World Health Organization (WHO). A novel coronavirus named SARS-CoV-2 by ICTV has tested the capabilities of our modern world and crippled the most powerful healthcare systems.

In light of the current situation, the objective of this work was to outline the biology of this new virus and its evolutionary form, as well as the chronology of the pandemic, presenting its factors and also its elements, and several global processes. Which affect socially, economically, and politically, leading to the cancellation of many events and the application of strict quarantine and confinement instructions in several countries, including Algeria. Several highly effective vaccines are approved, as well as a variety of therapeutic approaches have been applied, to calm the deadly viral pneumonia.

In our epidemiological study, we noted that the current diagnosis used in laboratories is based on three tests including PCR, serology, and the rapid antigen test. The results showed that the study period from January 2021 to January 2022 experienced a strong wave of infection, the number of cases confirmed by PCR was 164 and those positive by rapid test 740 while 485 positive cases are confirmed by serology. The results of the study also show that the population aged between 30-40 years is the most infected with a male predominance, and a high possibility of reinfection.

**Keywords:** SARS-CoV-2, Pandemic, antigen test, serology test, PCR, reinfection.

## ملخص

في نهاية عام 2019 ، انتشر مرض غامض في مدينة ووهان الصينية ، وانتشر وأصاب الملايين حول العالم لدرجة أنه تم إعلانه جائحة من قبل منظمة الصحة العالمية (WHO). سلالة جديدة من فيروس كورونا تسمى SARS-CoV-2 من قبل ICTV والتي اختبرت قدرات عالمنا الحديث وثلت أقوى أنظمة الرعاية الصحية.

في ضوء الوضع الحالي ، كان الهدف من هذا العمل هو تحديد بيولوجيا هذا الفيروس الجديد ومرضه التطوري ، وكذلك التسلسل الزمني للوباء ، مع توضيح عوامله وعناصره والعديد من العمليات العالمية ضده ، تؤثر على الصعيدين الاجتماعي والاقتصادي والسياسي ، مما أدى إلى إلغاء العديد من الأحداث وتطبيق تعليمات الحجر والحجز الصارمة في مختلف البلدان ، بما في ذلك الجزائر. تمت الموافقة على العديد من اللقاحات عالية الفعالية، بالإضافة إلى مجموعة متنوعة من الأساليب العلاجية التي تم تطبيقها لتهدئة الالتهاب الرئوي الفيروسي المميت.

لاحظنا في دراستنا الوبائية أن التشخيص الحالي المستخدم في المختبرات يعتمد على ثلاثة اختبارات تشمل تفاعل PCR، الأمصال، اختبار المستضد السريع. و أظهرت النتائج أنه خلال الفترة من يناير 2021 حتى يناير 2022 شهدت موجة قوية من الإصابة، حيث بلغ عدد الحالات المؤكدة بواسطة تفاعل PCR 164 حالة، والإيجابية بالفحص السريع 740، بينما تم تأكيد 485 حالة إيجابية عن طريق الأمصال. تظهر نتائج الدراسة أيضًا أن السكان الذين تتراوح أعمارهم بين 30-40 عامًا هم الأكثر إصابة بغلبة الذكور، وإمكانية عالية للعدوى مرة أخرى.

**الكلمات الدالة:** SARS-CoV-2، الوباء ، اختبار المستضد ، الأمصال ، تفاعل PCR ، عودة العدوى.

## Liste des Abréviations

**AA:** Acides Aminés.

**ACE2:** enzyme de conversion de l'angiotensine 2.

**ALK-phos:** Phosphatase alcaline.

**ALT:** Alanine Transaminase.

**AST:** Aspartate Transaminase.

**AVC:** Accidents Vasculaires Cérébraux.

**CDC:** Centres pour le Contrôle et la Prévention des Maladies.

**COVID-19:** Maladie à coronavirus 2019.

**CP:** Plasma convalescent.

**CPK:** Créatine Phosphokinase.

**CRISPR:** Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats.

**CRP:** Protéine C-Réactive.

**LCR:** Liquide Céphalo-Rachidien.

**CoVs:** Coronavirus.

**DEC:** Domaine Extracellulaire

**E:** Protéine d'Enveloppe

**ELISA:** Enzyme-linked immuno sorbent assay.

**EM:** Microscopie Électronique.

**EMMPRIN:** Inducteur de Métalloprotéinase à Matrice Extracellulaire.

**ENS:** Système Nerveux Entérique.

**ER:** Réticulum Endoplasmique.

**FCS:** Site de Clivage de la Furine.

**FDA:** Food and Drug Administration.

**GGO:** Opacités en verre dépoli (Ground Glass Opacities).

**HCoV:** Coronavirus humain.

**ICTV:** Commission internationale de classification des virus.

**IFN:** Interféron.

**IL:** Interleukine.

**LDH:** lactate déshydrogénase.

**M:** Protéine membranaire.

**MERS:** Syndrome respiratoire du Moyen Orient.

**N:** Protéine de Nucléocapside.

**NTD:** Domaine N-terminal.

**Nsps:** Protéines Non Structurales

**OE:** Epithélium Olfactif.

**PACMAN:** CRISPR antiviral prophylactique dans les cellules huMAN.

**PR:** Polyarthrite Rhumatoïde

**RBD:** Receptor Binding Domain.

**RdRp:** ARN-polymérase-ARN-dépendante.

**RT-qPCR:** Réaction de polymérasation en chaîne en temps réel quantitative à transcription inverse.

**S:** Protéine de spicule.

**SRAS:** Syndrome respiratoire aigu sévère.

**SRAS-CoV:** Syndrome respiratoire aigu sévère-Coronavirus.

**SARS-CoV-2:** Syndrome respiratoire aigu sévère-Coronavirus-2.

**SDRA:** Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë.

**SNC:** Système Nerveux Central.

**SNP:** Polymorphismes Mononucléotidiques

**TDM:** Tomodensitométrie Thoracique.

**TMPRSS2:** Sérine Protéase Transmembranaire 2.

**TMPRSS:** Sérine Protéase Transmembranaire.

**TNF:** Facteur de Nécrose Tumorale.

**UTR:** Régions non Traduites.

## Liste des Figures

<b>Figure 1</b> : Développement chronologique du SARS-CoV-2 .	4
<b>Figure 2</b> : Evolution des cas de COVID-19 confirmés en Algérie.	5
<b>Figure 3</b> : Image de microscopie électronique (EM) des virions du SARS- CoV-2	8
<b>Figure 4</b> : Schéma de classification du HCoV et autres coronavirus	8
<b>Figure 5</b> : Les hôtes intermédiaires de SARS-CoV-2/SRAS-CoV/MERS-CoV	11
<b>Figure 6</b> : Classification des coronavirus.	11
<b>Figure 7</b> : Structure du SARS-CoV-2 selon la Société Française de Microbiologie	12
<b>Figure 8</b> : Diagramme schématique du génome polycistronique SARS-CoV-2 (A) du génome du SRAS-COV-2 organisé en ORF individuels (triangles noirs/gris = sites de clivage) (B)	13
<b>Figure 9</b> : Interaction de la protéine S avec ACE2.	15
<b>Figure 10</b> : Représentation schématique des organisations génomiques et sous- génomiques et de la réplication de SARS-CoV-2.	17
<b>Figure 11</b> : Spectre des cas du COVID-19.	23
<b>Figure 12</b> : Les cibles potentielles pour le traitement de SARS-CoV-2.	27
<b>Figure 13</b> : Situation du laboratoire BESSALEH	33
<b>Figure 14</b> : Interprétation des réactions du test rapide de détection des antigènes du virus SARS-CoV-2	35
<b>Figure 15</b> : Répartition des échantillons selon le type de test.	36
<b>Figure 16</b> : Statistique de la Wilaya de Bouira	37
<b>Figure 17</b> : Prévalence globale de l'infection à COVID-19	37
<b>Figure 18</b> : Prévalence de l'infection à COVID-19 pour le test antigénique	38
<b>Figure 19</b> : Prévalence de l'infection à COVID-19 pour le test sérologique	38
<b>Figure 20</b> : Prévalence de l'infection à COVID-19 pour le test PCR	39
<b>Figure 21</b> : Répartition des patients positif/négatif selon les tests	40
<b>Figure 22</b> : Répartition des individus positifs selon les tests	40
<b>Figure 23</b> : Répartition des positifs aux tests selon le genre.	41
<b>Figure 24</b> : Répartition des individus infectés selon le genre	41
<b>Figure 25</b> : Répartition des individus infectés selon la catégorie d'âge	42

<b>Figure 26:</b> Répartition des positifs aux tests antigéniques selon le genre .....	43
<b>Figure 27:</b> Répartition des positifs aux tests antigéniques selon la catégorie d'âge .....	44
<b>Figure 28 :</b> Répartition des positifs aux tests sérologiques selon le genre .....	44
<b>Figure 29:</b> Répartition des positifs aux tests sérologiques selon la catégorie d'âge .....	45
<b>Figure 30:</b> Répartition des positifs aux tests PCR selon le genre .....	46
<b>Figure 31:</b> Répartition des positifs aux tests PCR selon la catégorie d'âge.....	47
<b>Figure 32:</b> Répartition des individus qui ont été testé une deuxième fois selon le type de test.....	48
<b>Figure 33:</b> Répartition des patients re-testé positivement selon les tests .....	48
<b>Figure 34:</b> Répartition des re-positifs aux tests selon le genre .....	49
<b>Figure 35:</b> Répartition des re-positifs aux tests selon la tranche d'âge.....	50

## Liste des Tableaux

<b>Tableau I</b> : Classification, découverte et hôte naturel des coronavirus (Pillaiyar et al., 2020) .....	9
<b>Tableau II</b> : Collecte et stockage des échantillons (WHO, 2020).....	19
<b>Tableau III</b> : Vaccins contre COVID-19 dans le monde (TheNewYorkTimes donnée mise à jour le 21/04/2022). .....	29
<b>Tableau IV</b> : Distribution des nombres de test selon le type .....	36
<b>Tableau V</b> : Répartition des patients positifs selon le type de test.....	39
<b>Tableau VI</b> : Répartition des individus infectés selon la catégorie d'âge .....	42
<b>Tableau VII</b> : Répartition de test antigénique des individus infectés selon la catégorie d'âge .....	43
<b>Tableau VIII</b> : Répartition de test sérologique des individus infectés selon la catégorie d'âge.....	45
<b>Tableau IX</b> : Répartition de test PCR des individus infectés selon la catégorie d'âge .....	47
<b>Tableau X</b> : Répartition des individus re-testé positif selon la catégorie d'âge.....	49

# Table des matières

## Liste des Abréviations

## Liste des Figures

## Liste des Tableaux

<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>1</b>
<b>CHAPITRE I : Epidémiologie .....</b>	<b>3</b>
<b>1. Généralités .....</b>	<b>3</b>
<b>2. Statut épidémiologique du COVID-19 en Algérie .....</b>	<b>4</b>
<b>3. Procédures et facteurs de la pandémie.....</b>	<b>5</b>
<b>Chapitre II : Syndrome respiratoire aigu sévère Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) .....</b>	<b>6</b>
<b>1. Histoire des épidémies des coronavirus.....</b>	<b>6</b>
<b>2. Les Coronavirus.....</b>	<b>7</b>
<b>3. Syndrome Respiratoire Aigu Sévère-Coronavirus 2 (SARS-CoV-2).....</b>	<b>10</b>
<b>Généralités .....</b>	<b>10</b>
<b>Origine du virus .....</b>	<b>10</b>
<b>Classification du virus .....</b>	<b>11</b>
<b>Structure .....</b>	<b>12</b>
<b>Génome .....</b>	<b>12</b>
<b>Mutation.....</b>	<b>13</b>
<b>Cycle de la vie du virus .....</b>	<b>14</b>
<b>Entrée virale.....</b>	<b>14</b>
<b>Réplication .....</b>	<b>15</b>
<b>Assemblage et libération.....</b>	<b>16</b>
<b>Dissémination virale .....</b>	<b>16</b>
<b>4. Transmission .....</b>	<b>17</b>
<b>5. Diagnostics .....</b>	<b>19</b>
<b>Technologie de détection d'acide nucléique .....</b>	<b>20</b>
<b>RT-qPCR .....</b>	<b>20</b>

Tests basés sur CRISPR.....	20
Sérologie .....	20
Rapports radiologiques.....	21
Rapport de Sang .....	21
6. Prévention .....	21
<b>Chapitre III : CoronaVirusDisease “COVID-19” .....</b>	<b>23</b>
1. Incubation .....	23
2. Symptômes .....	24
3. Physiopathologie de l'infection par le SARS-CoV-2.....	25
Pathologie pulmonaire .....	25
Pathologie cardiaque .....	25
Néphropathologie.....	25
Neuropathologie.....	25
4. Approche thérapeutiques .....	26
Traitement.....	26
Anti-viraux.....	27
Antibiotiques.....	27
Anti-parasitaires .....	27
Corticoïdes .....	28
Thérapie au plasma convalescent.....	28
Nouvelle technologie .....	29
Renforcement de l'immunité .....	29
Vaccins .....	29
Vaccination en Algérie.....	31
<b>CHAPITRE IV : Partie Pratique.....</b>	<b>33</b>
1. MATERIEL ET METHODES .....	33
Enquête Epidémiologique.....	33
Méthodes de diagnostic.....	34
Méthode PCR .....	34
Méthode sérologique .....	34
Tests immuno chromatographiques sur bandelette.....	35

Echantillonnage .....	<b>Table des matières</b> .....	35
Recueil des données .....		35
Description global de l'échantillon d'enquête .....		36
<b>2. RESULTATS .....</b>		<b>37</b>
Prévalence globale de l'infection à COVID-19 dans le laboratoire .....		37
Prévalence par type de test.....		38
Test antigénique .....		38
Test sérologique.....		38
Test PCR.....		39
Répartition des cas positif selon le type de test.....		39
Répartition des cas positif selon le sexe.....		40
Répartition des cas positif selon l'âge .....		41
Répartition des positifs au Test Antigénique selon le sexe et l'âge .....		42
Prévalence Test sérologique selon le sexe et l'âge.....		44
Prévalence Test PCR selon le sexe et l'âge.....		46
Prévalence des individus re-testé positivement au COVID-19.....		47
<b>3. DISCUSSION.....</b>		<b>50</b>
<b>CONCLUSION.....</b>		<b>53</b>
<b>REFERENCE .....</b>		<b>54</b>

# **INTRODUCTION**

### INTRODUCTION

Depuis la moitié de la nouvelle décennie du 21<sup>e</sup> siècle, une mystérieuse maladie a fait surface dans le monde, qui a commencé à Wuhan, fait de la Chine le centre d'une flambée de pneumonie de cause inconnue. Une souche qui a fait des ravages sur l'économie et accru l'incertitude (**Ebubeogu et al., 2022**). En peu de temps, l'infection s'est propagée à d'autres pays, tuant des milliers de personnes et teste le monde sur sa capacité à déployer des mesures pour lutter contre les agents pathogènes inconnus.

D'après la communauté scientifique, l'agent causal était un nouveau coronavirus 2019 (2019-nCoV) (**Bhowmik et al., 2020**), qui provoque la maladie de COroNaVirusDisease COVID-19, une maladie infectieuse hautement contagieuse et progressive. Mais, il a ensuite été renommé coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère 2 (SARS-CoV-2) pour la ressemblance de sa structure avec les coronavirus liés au syndrome respiratoire aigu sévère (**Guo et al., 2020**).

Entre-temps, des recherches récentes ont révélé des aspects critiques de la biologie du SRAS-CoV-2 et de la pathogenèse de la maladie ; d'autres études se sont concentrées sur l'épidémiologie, les caractéristiques cliniques, le diagnostic, la prise en charge, ainsi que le développement de médicaments et de vaccins.

La planète est actuellement sous le choc de l'épidémie alarmante du nouveau coronavirus, qui continue de se propager à l'échelle mondiale, avec un taux de létalité mondial signalé d'environ 3 à 4%, qui varie géographiquement, et les estimations finales de mortalité varient chaque semaine, tant que de nombreux cas sont actuellement en cours (**Murray, 2022**).

Le SRAS-CoV-2 attaque initialement le système respiratoire et peut être diagnostiqué par des symptômes tels que fièvre, vomissements, maux de tête, étourdissements, faiblesse générale, diarrhée, etc. Au fil des jours, ces symptômes deviennent hétérogènes vers le développement du SDRA et la maladie pourrait entraîner la mortalité avec le nombre croissant de patients qui se rendent dans le monde (**P et al., 2022**).

Ce travail, qui est d'actualité par sa corrélation avec ce qui se passe actuellement dans nos vies, présenterait également l'orientation de la recherche et du développement dans ces domaines, et un aperçu des preuves scientifiques sur tout ce qui concerne le nouveau

coronavirus et sa relation avec l'humain. En s'appuyant sur une enquête épidémiologique auprès d'un laboratoire d'analyse privé.

A travers le premier chapitre de ce mémoire, nous commencerons par les événements chronologiques de la pandémie virale, le statut épidémiologique de l'Algérie, y compris les procédures mondiales contre cette maladie, pour voir comment certains pays ont géré les épidémies différemment des autres.

Pour ce qui est du deuxième chapitre, nous allons parler sur l'historique du coronavirus dans les épidémies, puis nous détaillons le nouveau virus, son origine et sa transmission, ainsi que les méthodes de dépistage efficaces de l'infection virale, en plus de certaines formes de prévention directe.

Le chapitre 3 énumère certaines des approches prophylactiques et thérapeutiques les plus efficaces et les plus couramment sélectionnées pour le rétablissement, ainsi le vaccin légalisé en Algérie.

La dernière partie du travail serait une contribution à l'étude du profil épidémiologique du COVID-19 dans la Wilaya de Bouira à travers les différentes méthodes de diagnostic du COVID-19, mais aussi l'étude de quelques facteurs de risque tel que l'âge et le sexe.

**Chapitre un:**  
**Epidémiologie**

## CHAPITRE I : Epidémiologie

### 1. Généralités

La pandémie actuelle de coronavirus représente également la crise sanitaire la plus grave impliquant des maladies aiguës et hautement infectieuses du 21<sup>e</sup> siècle. Il y a eu plusieurs épicentres mondiaux d'abord en Asie, suivie par l'Europe, touchant profondément l'Italie, la France et l'Espagne, puis s'est propagée aux États-Unis, en Australie et enfin en Afrique (**Chaari&Golubnitschaja, 2020**). Mais, le principal épicentre de la maladie était le Guangdong, en Chine, d'où elle s'est propagée à l'échelle internationale. Puis en raison de stratégies de confinement agressives, l'apparition des nouveaux cas en Chine a ralenti tandis qu'elle a augmenté à l'extérieur de la Chine (**Rabi et al., 2020**).

Le SARS-CoV2 représente le troisième nouveau coronavirus à avoir provoqué une épidémie majeure au 21<sup>e</sup> siècle (**Alanagreh et al., 2020**). Bien que le MERS et le SARS aient déjà eu des taux de mortalité élevés, la caractéristique de ce nouveau virus est qu'il se propage beaucoup plus rapidement (**To et al., 2020**). L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a déclaré une pandémie le 11 mars 2020 alors qu'elle se propageait dans le monde entier (**Bhowmik et al., 2020**).

La pandémie virale progresse dans le monde entier (figure 1), entraînant une morbidité et une mortalité importantes (**Cheng et al., 2020**), et continue de se propager rapidement touchant plus de personnes tout en ayant des conséquences sociales et économiques dévastatrices (**Prates et al., 2020**) ; (**Shang et al., 2020**). Le nombre de personnes décédées augmente à un rythme alarmant (**Prabhakar et al., 2020**).

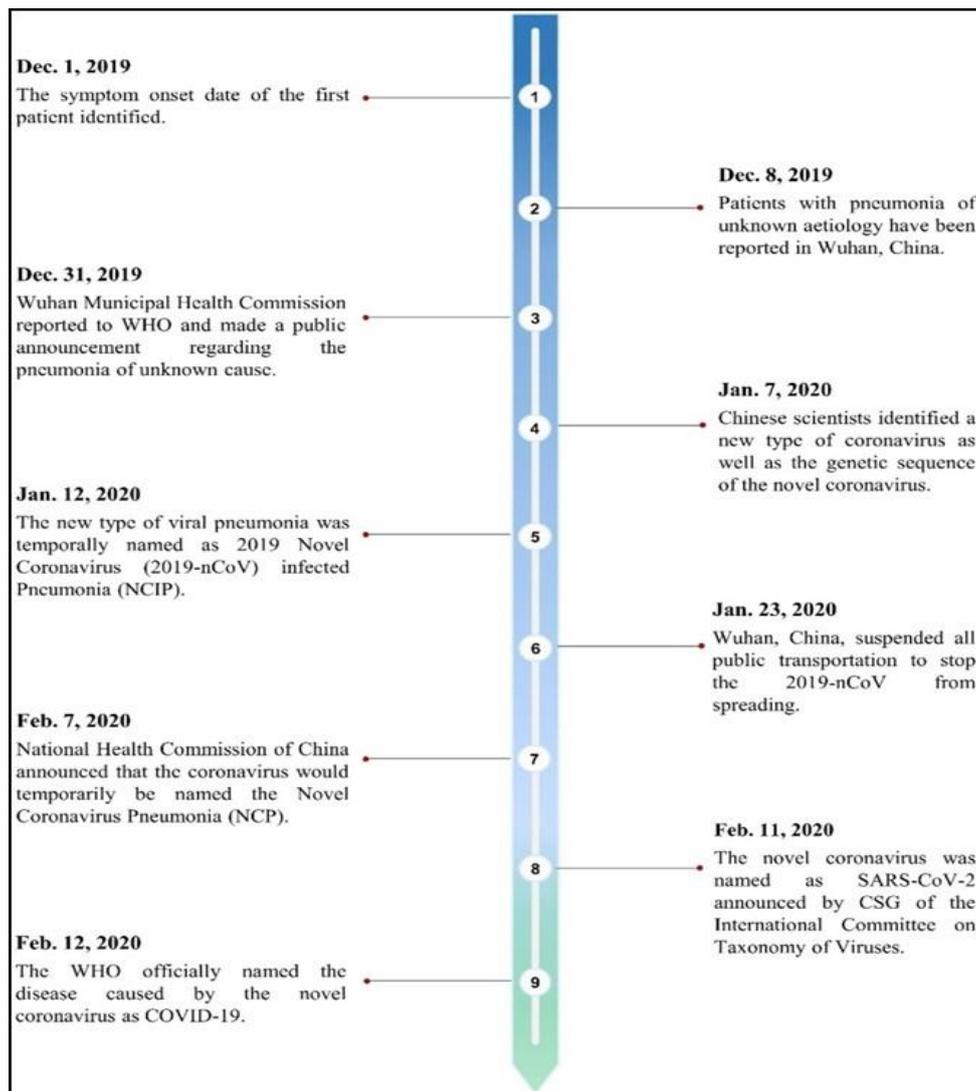


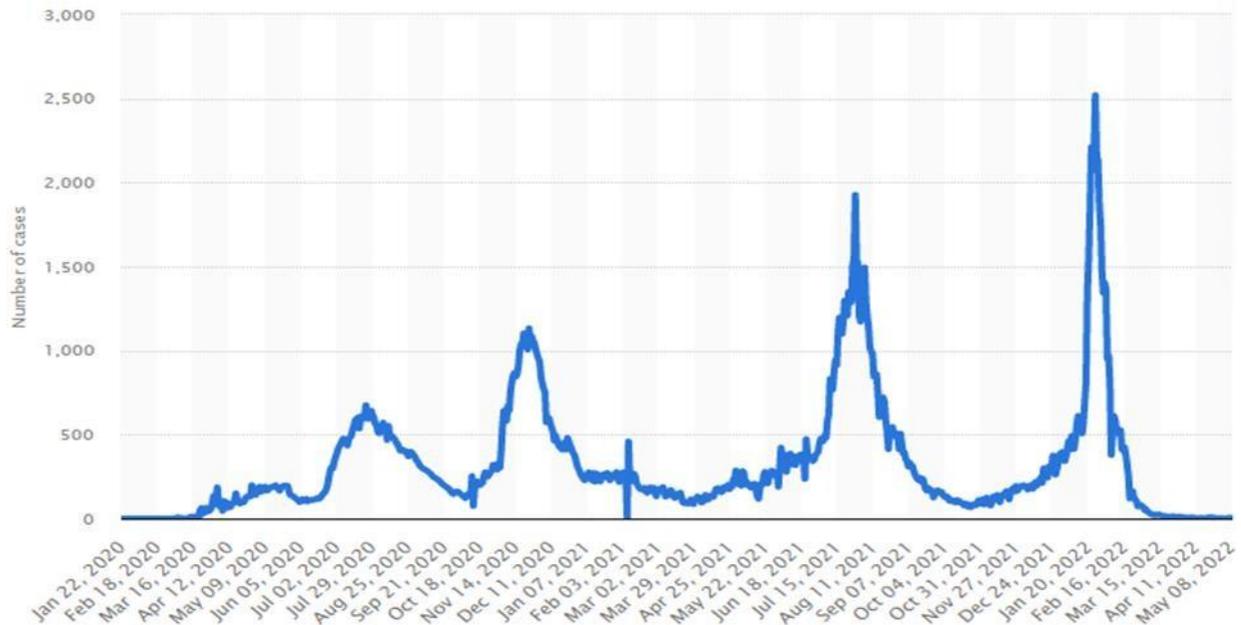
Figure 1 : Développement chronologique du SARS-CoV-2 (Yan et *al.*, 2020).

## 2. Statut épidémiologique du COVID-19 en Algérie

Le 25 février 2020, l'Algérie a signalé son premier cas de COVID-19 lorsqu'un ressortissant italien a été testé positif à Ouargla, et quelques jours plus tard, le 1er mars, deux cas ont été signalés dans la région de Blida, au nord de l'Algérie, à la suite d'un contact avec deux ressortissants algériens venus de France ayant été testés positifs pour COVID-19. Depuis, un cluster de cas s'est formé, faisant de la province de Blida l'épicentre de l'épidémie algérienne. Depuis lors, la propagation du virus en Algérie est passée par différents stades épidémiques, et le nombre de cas confirmés à travers le pays a commencé à augmenter (Ababsa&Aouissi, 2020). Au 02 mai 2022, le total des cas confirmés demeure inchangé, soit

265782, de même celui des décès (6875 cas), et celui des guérisons qui s'établit à 178358 cas (APS, 2022).

L'évolution des cas de COVID-19 en Algérie est représentée dans la figure 2.



**Figure 2 : Evolution des cas de COVID-19 confirmés en Algérie (Statista, 2022).**

### **3. Procédures et facteurs de la pandémie**

De nombreux pays ainsi que l'Algérie ont adopté des mesures de confinement telles que la quarantaine, l'isolement, la distanciation sociale, le confinement avec des policiers patrouillant dans les rues, la fermeture des écoles et universités publiques, puis les mosquées, ainsi l'interdiction de tous les rassemblements sociaux, et l'interdictions de voyager et les procédures de quarantaine pour les voyageurs entrants dans le but d'empêcher la propagation du COVID-19 et de réduire le fardeau sur la santé publique (Cohen & Kupferschmidt, 2020).

# Chapitre deux :

## Syndrome respiratoire aigu sévère- Coronavirus-2 (SARS-CoV-2)

## **Chapitre II : Syndrome respiratoire aigu sévère Coronavirus-2 (SARS-CoV-2)**

### **1. Histoire des épidémies des coronavirus**

L'histoire du CoV a commencé dans les années 1940, mais le premier coronavirus humain a été isolé en 1960 à partir des sécrétions respiratoires d'un homme enrhumé par Tyrell et Bynoe [(Pillaiyar et al., 2020) ; (Taherizadeh et al., 2020)].

Au cours des 2 dernières décennies, les coronavirus (CoV) ont été associés à d'importantes épidémies en Asie de l'Est et au Moyen-Orient (Zhou et al., 2020). Le syndrome respiratoire aigu sévère (SARS) et le syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS) résultant du transfert zootique des animaux aux humains (Mani et al., 2020).

Le coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV) s'est produit entre novembre 2002 et juillet 2003 avec un taux de létalité de 9,6 % (Akram&Mannan, 2020). Provoquant 8096 infections et 774 décès, la plupart des cas se produisant en Chine continentale et à Hong Kong, propagé par des animaux sur des marchés en plein air (Taherizadeh et al., 2020).

Le coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV), identifié pour la première fois en Arabie saoudite en 2012, s'est propagé au Moyen-Orient avec un taux de mortalité de 35 % (Akram&Mannan, 2020), neuf ans après l'épidémie de SRAS, et a causé 2 465 cas confirmés et 896 décès dans le monde. Le virus se propage toujours dans une moindre mesure (Taherizadeh et al., 2020).

Le SARS-CoV et le MERS-CoV représentent tous les deux des virus zootiques, les chauves-souris/civettes et les dromadaires sont leurs hôtes respectivement (Akram&Mannan, 2020). Néanmoins, le SARS-CoV-2 ait probablement un hôte animal intermédiaire avant de se propager à l'homme de la même manière que le SARS et le MERS (Jogalekar et al., 2020).

La fin de l'année 2019 a été caractérisée par l'émergence d'un nouveau coronavirus, le syndrome respiratoire aigu sévère coronavirus 2. Il s'agit d'une pneumonie virale enregistrée pour la

première fois sur le marché local des fruits de mer dans le sud de la Chine à Huanan, source potentielle de maladies zoonotiques à Wuhan (**Hoffmann et al., 2020**) ; (**Lametal., 2020**).

L'épidémie causée par le virus COVID-19 a été identifiée dans la ville de Wuhan, province du Hubei, sud de la Chine continentale le 31 décembre 2019, et signalée à l'OMS, puis le 7 janvier 2020, au Centre chinois de contrôle et de prévention des maladies (CDC), ce pathogène a été isolé et confirmé en tant que nouveau coronavirus grâce au prélèvement de gorge d'un patient (**Bhowmik et al., 2020**) ; (**Morawska& Cao, 2020**).

Le nouveau coronavirus de 2019 a été nommé "2019nCoV" par l'OMS le 12 janvier 2020 (**Akram&Mannan, 2020**). Puis, le 30 du même mois, l'OMS a déclaré le virus "une urgence de santé publique de portée internationale"[(**Valencia, 2020**) ; (**Walls et al., 2020**) ; (**Wu et al., 2020**)]. Puis, le 11 février, la Commission internationale de classification virale (ICTV) a classé le 2019nCoV comme coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère 2, et a nommé en même temps la maladie virale COVID-19 (**Akram&Mannan, 2020**).

### 2. Les Coronavirus

Les coronavirus (CoV) sont un grand groupe de virus communs à de nombreuses espèces animales, y compris les humains, et largement répandus dans la nature (**Alanagreh et al., 2020**). Ils sont sphériques avec des pointes de surface, les gros péplomères le font ressembler à une couche externe en forme de couronne vue sur les microscopes électroniques, d'où le nom corona, signifiant "couronne royale" ou "halo", qui ressemble à l'apparence de "couronne solaire" (**Alanagreh et al., 2020**), représentant ainsi la protéine structurale "protéine S" du coronavirus (figure 3) (**Coutard et al., 2020**).

Les CoVs ont un total de 39 espèces sous le vaste domaine de *Riboviria*, appartiennent à la famille des *Coronaviridae*, sous-ordre des *Cornidovirineae* de l'ordre des *Nidovirales* (figure 4) (**Gorbalenya et al., 2020**). Ce sont des virus à ARN à sens positif non segmentés, enveloppés, avec le plus grand génome à ARN connu (26-32 Ko) (**Alanagreh et al., 2020**).

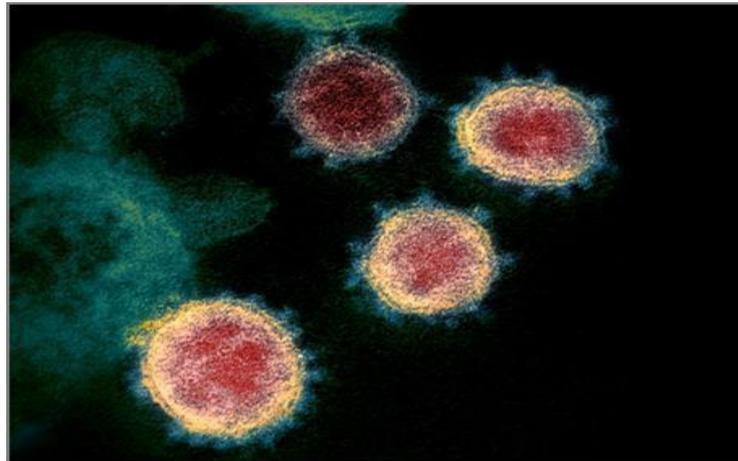


Figure 3: Image de microscopie électronique (EM) des virions du SARS- CoV-2 (Science et avenir, 2020)

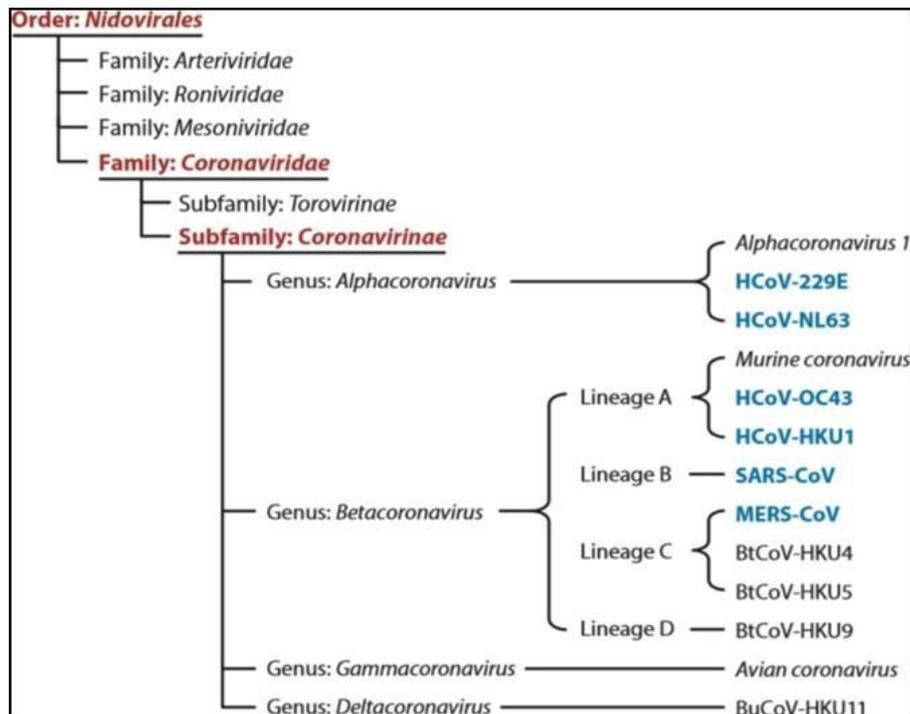


Figure 4: Schéma de classification du HCoV et autres coronavirus (Yan et al., 2020).

La sous-famille des *Coronavirinae* comprend quatre genres, dont *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* et *Deltacoronavirus*, tandis que les CoVs  $\alpha$  et  $\beta$ -CoV infectent les mammifères, en particulier les chauves-souris, les CoVs  $\gamma$  et  $\delta$ -CoV infectent généralement les oiseaux [(Taherizadeh et al., 2020) ; (Stawiski et al., 2020)].

Les coronavirus animaux sont de nature zoonotique et ont la capacité de produire des virus mutés qui peuvent être transmis à d'autres hôtes tels que les humains (Taherizadeh et al., 2020). Ils

## Syndrome respiratoire aigu sévère Coronavirus-2 (SARS-CoV-2)

ont été identifiés non seulement chez certains oiseaux hôtes, mais aussi chez divers mammifères tels que les chameaux, les chauves-souris, les civettes masquées, les souris, les chiens et les chats (Akram&Mannan, 2020). Cependant, ces virus sont naturellement parasités et évoluée par les chauves-souris, leur réservoir naturel, où elles ont, de manière ambiguë, a franchi la barrière des espèces pour infecter l'homme, entraînant des maladies respiratoires, dont une pneumonie mortelle(Stawiski et al., 2020). Les CoV subissent fréquemment une recombinaison, produisant de grandes quantités de matériel génétique à la fois. De plus, ils ont des ARN polymérase – ARN – dépendantes (RdRP) sujettes aux erreurs et des événements mutationnels fréquents, ce qui entraîne une diversité de quasi-espèces étroitement liées à l'évolution adaptative et à la capacité de provoquer des maladies (Chen, 2020).

Six agents pathogènes ont été identifiés (tableau I) comme des coronavirus humains (HCoV) depuis le milieu des années 1960. Ils infectent particulièrement les humains et provoquent des maladies. Ceux-ci incluent  $\alpha$ CoV : HCoV-NL63 (Human CoV-NL63) et HCoV-229E,  $\beta$ CoV : HCoV-OC43 (Human CoV-OC43), HKU1 (HumanCoVU1) qui sont peu pathogènes et provoquent de légers symptômes pseudo-grippaux, contrairement au SARS-CoV, qui est plus pathogène que le MERS-CoV. Et présente une menace sérieuse (Mani et al., 2020) en provoquant des maladies respiratoires, gastro-intestinales, rénales, hépatiques et du système nerveux chez l'homme et de nombreux mammifères (Stawiski et al., 2020).

**Tableau I: Classification, découverte et hôte naturel des coronavirus (Pillaiyar et al., 2020).**

HCoV	Coronaviruses	Découverte	Récepteur cellulaire	Hôte naturel
$\alpha$ -Coronaviruses	HCoV-229E	1966	CD13	Bats
	HCoV-NL63	2004	ACE2	Palm Civets, Bats
$\beta$ -Coronaviruses	HCoV-OC43	1967	9-O-Acetylated	Cattle
	HCoV-HKU1	2005	sialic acid	Mice
	SRAS-CoV	2003	ACE2	Palm
	MERS-CoV	2012	DPP4	Civets, Bats, Camels

### 3. Syndrome Respiratoire Aigu Sévère-Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)

#### Généralités

SARS-CoV-2 est le 7<sup>ème</sup> membre pathogène du coronavirus humain (**Andersen et al., 2020**), un virus zoonotique qui a franchi la barrière d'espèces pour infecter les humains (**Bhowmik et al., 2020**), alors que d'anciennes mutations persistent ou se diluent et que de nouvelles mutations émergent. Il évolue rapidement et provoque des maladies respiratoires graves chez l'homme (**Yang et al., 2020**).

Le virus est très contagieux et se propage rapidement dans le monde entier, affectant tout le monde, en particulier les personnes âgées, les personnes de différents antécédents génétiques et immunologiques, y compris celles souffrant de conditions médicales sous-jacentes complexes, et divers facteurs démographiques tels que le sexe et les conditions environnementales (**Bhowmik et al., 2020**).

La gravité de la maladie est le facteur indirect le plus important dans la capacité du virus à se propager (**Chen, 2020**). Les complications sont principalement liées à la virulence, à la voie d'infection, à la charge virale, à l'âge et au statut immunitaire de l'hôte (**De Soto et al., 2020**).

#### Origine du virus

Bien que l'origine exacte du virus ne soit toujours pas claire, des questions continuent d'être soulevées. Cela vient-il d'un animal ou d'un laboratoire ? (**Oberemok et al., 2020**).

Phylogénétiquement, le SARS-CoV-2 est étroitement associé à plusieurs coronavirus de chauve-souris, bat-SL-CoVZC45 et bat-SL-CoVZXC21, avec 88 % de similarité, suivi du SARS-CoV avec 79 %, du MERS-CoV avec 50 %, et le plus élevé avec 96 % de RaTG3 (**Jogalekar et al., 2020**). À cela s'ajoute le Pangolin CoV avec 91,02 % de similarité. À ce jour, aucun mammifère infecté par le SARS-CoV-2 n'a été signalé autre que les chauves-souris à l'exception des pangolins. Ceci est surprenant car le pangolin est un animal solitaire avec une taille de population relativement petite. Cela suggère que le virus COVID-19 pourrait être le résultat de la recombinaison du matériel génétique de deux virus différents ; l'un similaire au virus de la chauve-souris en fer à cheval chinois, et l'autre est proche du virus du pangolin (deux virus différents peuvent infecter le même organisme en même temps) (**Akram&Mannan, 2020**) ; (**Oberemok et al., 2020**).

Les hôtes du virus sont représentés dans la figure 5.

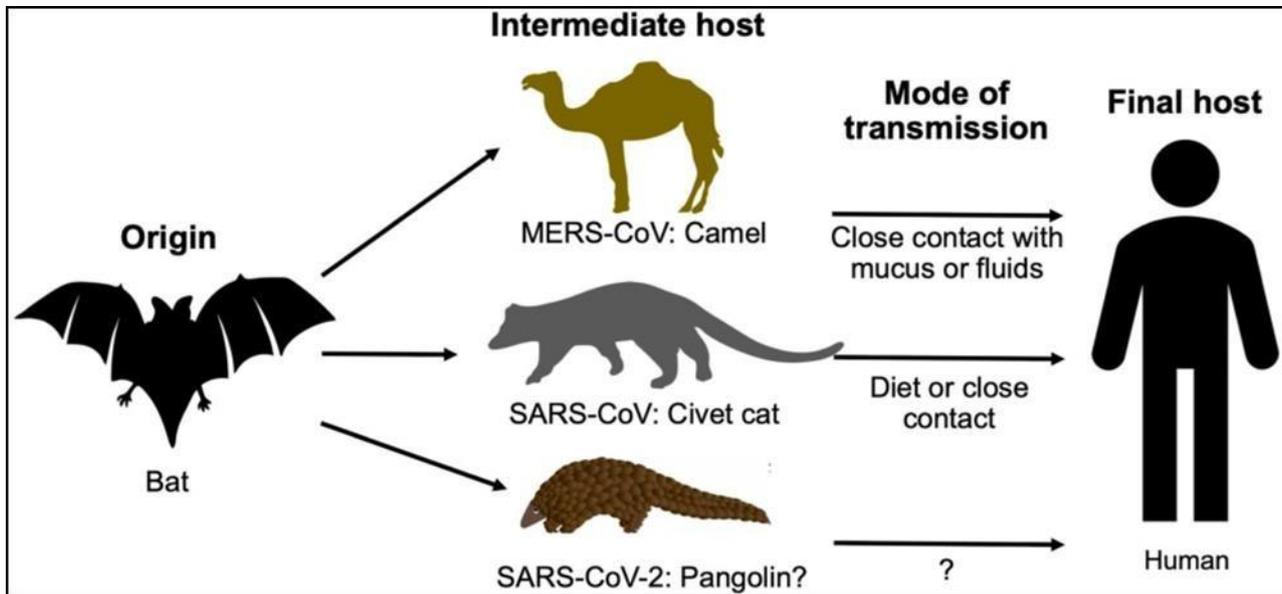


Figure 5 : Les hôtes intermédiaires de SARS-CoV-2/SRAS-CoV/MERS-CoV(Yi et al., 2020).

### 3.3. Classification du virus

SARS-CoV-2 est un membre de la lignée B du genre *Betacoronavirus*, regroupé dans le sous-genre *Sarbecovirus*, appartenant à la famille des *Coronaviridae*, sous-famille des *Coronavirinae* (figure 6) (Chen, 2020).

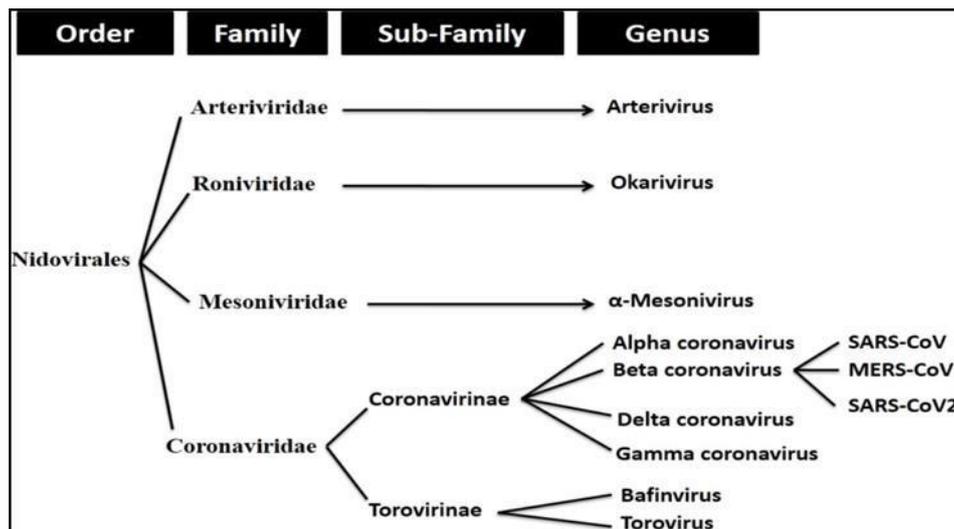


Figure 6: Classification des coronavirus (Rehman et al., 2020).

## Structure

Le virion est sphérique, d'environ 120 nm de diamètre avec une nucléocapside hélicoïdale enveloppée par une bicouche lipidique dérivée de l'hôte, possédant des spicules distinctives en forme de couronne, d'environ 9 à 12 nm sur leur surface avec un génome à ARN emballé en elle (figure 7) (Akram&Mannan, 2020).

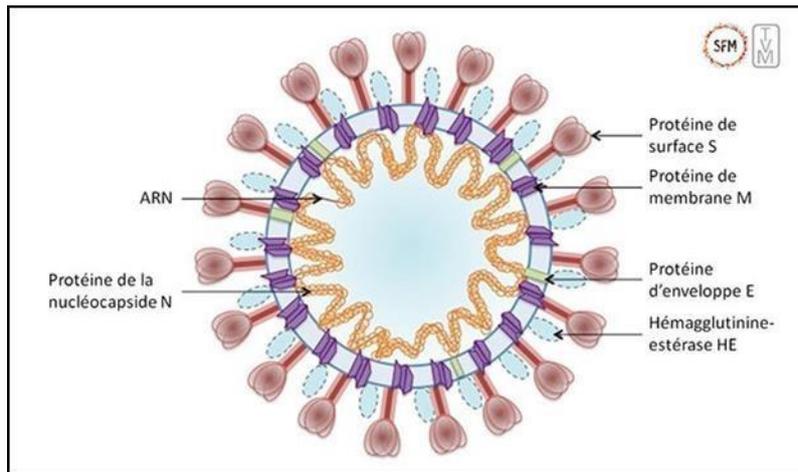


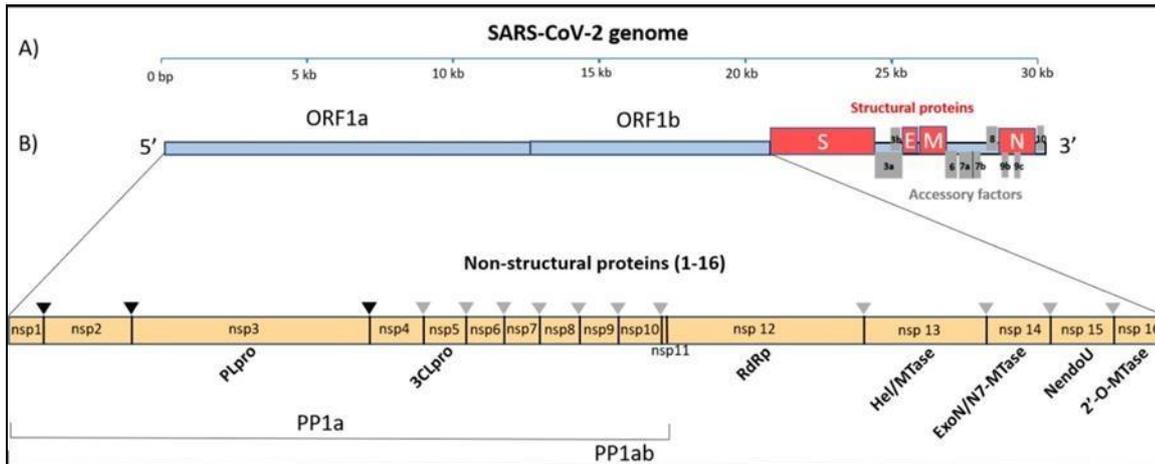
Figure 7 : Structure du SARS-CoV-2 selon la Société Française de Microbiologie (Biopyrenee, 2022)

## Génome

Le SARS-CoV-2 a un ARN simple brin, non segmenté, à sens positif (+ss ARN), d'environ 30 kb avec 14 cadres de lecture ouverts (ORFs) et une teneur en G + C de 38 %, codant pour 9860 acides aminés (AA), parmi les plus grands génomes d'ARN connus. Le génome code pour les protéines structurales et non structurales (Nsp) avec différentes fonctions.

L'ARN génomique a une coiffe de 5' et une queue en poly-A 3' avec une caractérisation du génome montrant deux régions non traduites flanquantes, les 5'UTR -265 nucléotides et les 3'UTR -358 nucléotides de long (Anastasopoulou&Mouzaki, 2020).

Les protéines structurales codées par la terminaison 3 incluent la glycoprotéine de spicule (S: se compose de 2 domaines — S1 et S2), la protéine d'enveloppe (E), la protéine de membrane (M) et la protéine de nucléocapside (N) (Banerjee et al., 2020). Et l'extrémité 5' du génome se compose de gènes accessoires spécifiques à l'espèce.



**Figure 8: Diagramme schématisé du génome polycistronique SARS-CoV-2 (A) du génome du SRAS-COV-2 organisé en ORF individuels (triangles noirs/gris = sites de clivage) (B) (Romano et al., 2020).**

Les premiers ORFs (ORF1a et ORF1b) codant pour les polyprotéines pp1a et pp1b, où pp1a est ensuite divisée en protéines non structurales (Nsps) qui participent au génome transcription et répliation (Anastasopoulou&Mouzaki, 2020).

### Mutation

En tant que virus à ARN, Il a été suggéré que le SARS-CoV-2 mute plus rapidement que les virus à ADN, et on suppose que des mutations se produisent à chaque cycle de répliation (Lu et al., 2020).

Sur la base d'une analyse génétique de population de 103 génomes de SARS-CoV-2 au début de la propagation virale, le virus a été divisé en deux lignées principales (L et S), qui n'étaient clairement définies que par deux polymorphismes à nucléotide unique étroitement liés (SNP) montrant la relation complète entre les souches SARS-CoV-2. Les scientifiques ont découvert que ces changements augmentaient la virulence des deux souches circulantes du virus, indiquant que les souches L, représentant les "souches mortelles" (~ 70%), se sont révélées plus courantes que les souches S représentant les "moins virulentes" (~30 %) (Tang et al., 2020).

### Cycle de la vie du virus

Les coronavirus humains utilisent des composants de la cellule hôte pour effectuer divers processus physiologiques, notamment l'entrée virale, la réplication du génome, l'assemblage du virion et le bourgeonnement, entraînant ainsi des lésions pathologiques chez l'hôte. La réplication de SARS-CoV-2 a un processus complexe qui comprend la synthèse de l'ARN, la relecture et le coiffage (**Pillaiyar et al., 2020**).

### Entrée virale

Les protéines CoVs S (S) sont des protéines de fusion virales typiques de classe I (~1200 Acide Aminé(AA) de long), qui contribuent à la reconnaissance et à la liaison au récepteur cellulaire, au tropisme tissulaire et à la pathogènes (**Coutard et al., 2020**). Elles se composent de trois domaines ; un domaine extracellulaire (DEC), un domaine d'ancrage transmembranaire et une courte queue intracellulaire.

DEC a deux sous-unités fonctionnelles, une sous-unité de liaison aux récepteurs ; S1 (contenant deux domaines indépendants, un domaine N-terminal (S1-NTD) et un domaine de liaison aux récepteurs (RBD), jouant un rôle clé dans la reconnaissance et la liaison des récepteurs et une sous-unité de fusion membranaire S2 (C-terminale S2-membrane-protein ancrée au site S2'), avec un clivage de protéase requis pour l'activation du potentiel de fusion de la protéine S [(**Banerjee et al., 2020**) ; (**Coutard et al., 2020**) ; (**Hoffmann et al., 2020**) ; (**Ou et al., 2020**)].

Le SARS-CoV-2 pénètre dans les cellules par la reconnaissance des récepteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) par une glycoprotéine de spicule (**Romano et al., 2020**).

L'analyse structurale et informatique prédit que le SARS-CoV-2 utilise non seulement l'ACE2 humain comme récepteur hôte, mais l'utilise également plus efficacement. Avec l'affinité de liaison seule, la transmission anormale de SARS-CoV-2 apparaît comme si le site unique de clivage de la furine (FCS) à la limite S1-S2 de la protéine de spicule, SARS-CoV-2 jouait un rôle dans la promotion d'une transmission interhumaine rapide (**Andersen et al., 2020**). Cependant, des études récentes ont montré que la furine peut être aussi important qu'on le pensait auparavant dans le traitement de la glycoprotéine de pointe du SARS-CoV-2 et pour la capacité de fusion élevée du SARS-CoV-2 (**Essalmani et al., 2022**).

L'amorçage de la Sérine Protéase Transmembranaire 2 (TMPRSS2) est important pour l'activation de la protéine S du SARS-CoV-2, elle clive le segment C-terminal de l'ACE2 et améliore l'entrée virale induite par la protéine S. ACE2 et TMPRSS2, en particulier TMPRSS2, sont co-localisés dans les mêmes cellules hôtes. Cette dernière exerce des effets hydrolytiques responsables de l'amorçage de la protéine S et de l'entrée virale dans les cellules cibles (figure 9) (Essalmani et al., 2022). Une perspective et une approche ont mis en lumière un autre récepteur humain, CD147 (également connu sous le nom d'inducteur de métalloprotéinase à matrice extracellulaire « EMMPRIN »), a été récemment identifié en tant que nouvelle voie d'entrée du SARS-CoV-2. Malgré une moindre affinité envers le virus COVID-19, par rapport à l'ACE2 (Behletal., 2022).

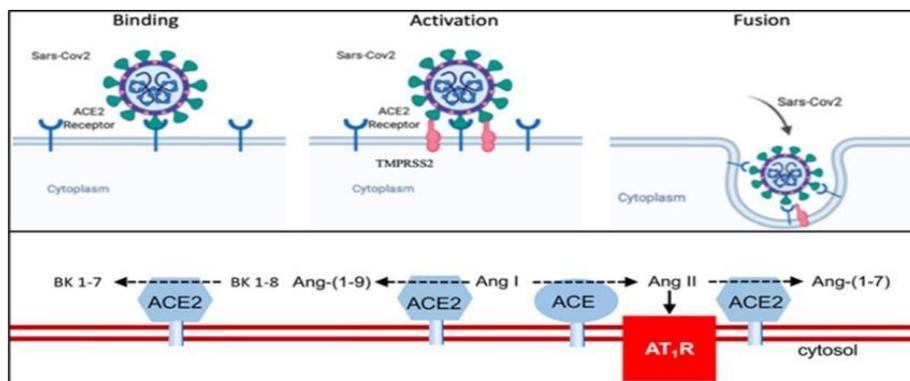


Figure 9 : Interaction de la protéine S avec ACE2 (Davidson et al., 2020).

## Réplication

La réplication du nouveau virus commence après la liaison de sa protéine de spicule, à la surface cellulaire ACE2 de l'hôte (figure) (Pillaiyar et al., 2020). La réplication virale primaire est présumée de se produire dans l'épithélium muqueux des voies respiratoires supérieures (cavité nasale et pharynx), avec une multiplication supplémentaire dans les voies respiratoires inférieures et la muqueuse gastro-intestinale (Jin et al., 2020).

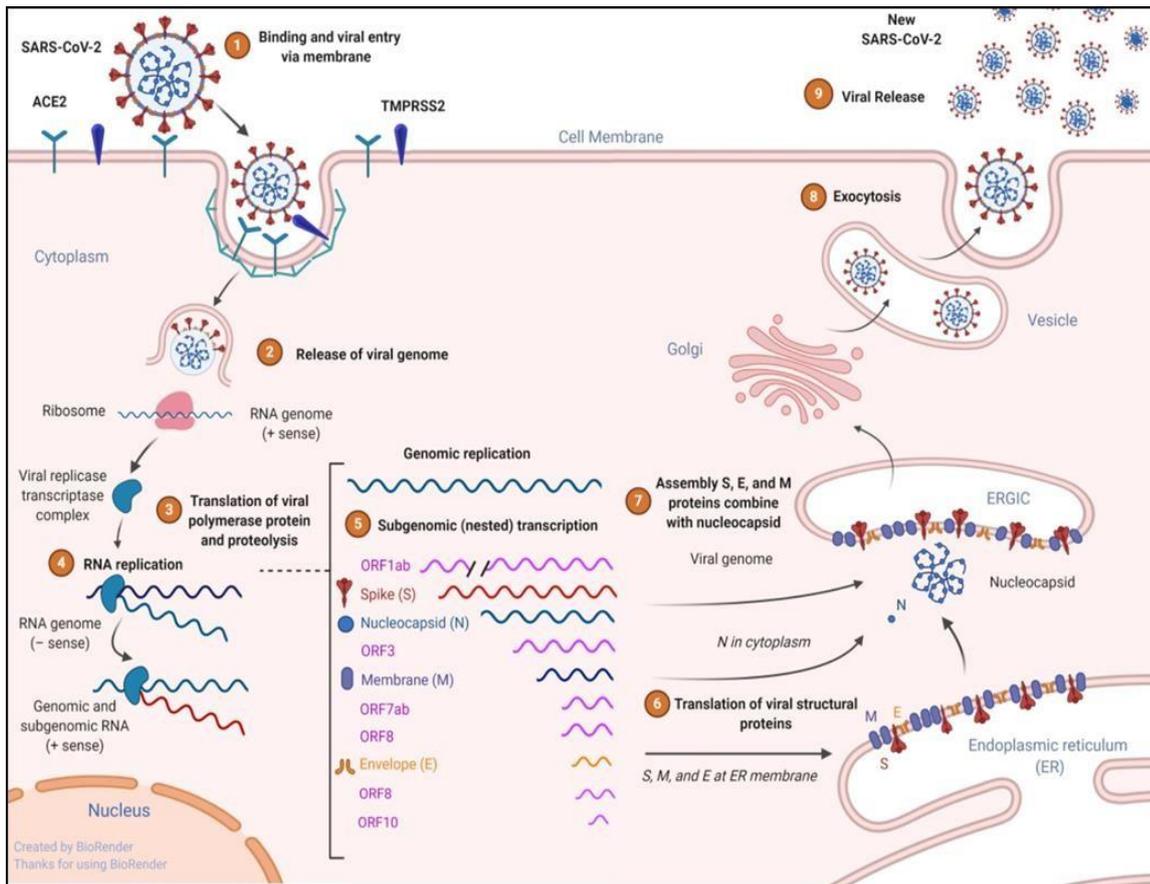
Une fois à l'intérieur de la cellule, l'ARN infectant agit comme un ARN messager (ARNm), puis sera traduit par les ribosomes de l'hôte pour produire les enzymes réplicatives virales, dans lesquelles la RdRp virale, génère de nouveaux génomes d'ARN et les ARNm pour la synthèse des composants nécessaires pour assembler les nouvelles particules virales à l'intérieur du cytoplasme de la cellule (figure 10) (Romano et al., 2020).

### **Assemblage et libération**

Après la traduction et la production de protéines structurales, les nucléocapsides sont assemblées dans le cytoplasme et suivies d'un bourgeonnement dans la lumière du compartiment intermédiaire du réticulum endoplasmique (ER)–Golgi. Les virions sont ensuite libérés de la cellule infectée par exocytose, où ils acquièrent leurs nouvelles enveloppes à partir de la membrane cellulaire (Alanagreh et al., 2020).

### **Dissémination virale**

Le virus se propage des cellules infectées aux cellules et organes cibles spécifiques du virus non infectés. Il est important de noter qu'une nouvelle caractéristique qui distingue ce virus des HCoV précédents est le site de clivage de la furine"-PRRA-" à la limite S1 / S2 du SARS-CoV-2, qui est traité lors de la biosynthèse. Cette expression omniprésente des protéases de type furine pourrait être impliquée dans la propagation des cellules SARS-CoV-2 et le tropisme tissulaire (Walls et al., 2020). Par conséquent, cette furine est exprimée dans une variété d'organes et de tissus, y compris le cerveau, les poumons, le tractus gastro-intestinal, le foie, le pancréas et les tissus reproducteurs, et peut infecter d'autres organes et tissus résistants aux coronavirus. De même, la protéine SARS-CoV-2 a été supposée être capable d'induire la formation de syncytium indépendant de la protéase et dépendante du récepteur, et un tel mécanisme pourrait faciliter la propagation du virus par fusion cellule-cellule. Et cela peut expliquer en partie la progression rapide de la maladie (Wang et al., 2020).



**Figure 10: Représentation schématique des organisations génomiques et sous-génomiques et de la réplication de SARS-CoV-2 (Azkur et al., 2020).**

#### 4. Transmission

Le 25 janvier 2020, l'OMS a confirmé une transmission interhumaine du SARS-CoV-2 (Lu et al., 2020). Actuellement, le nouveau coronavirus a un taux de transmission interhumaine plus élevé que le SARS et le MERS CoV, mais il s'est avéré moins pathogène qu'auparavant en termes de taux de létalité (Pustakeetal., 2022). La transmissibilité élevée est estimée avec un nombre de reproduction de base  $R_0$ , qui est le nombre moyen de personnes qui attraperont une maladie d'une personne contagieuse, entre environ 1,4 et 5,5 (Howard et al., 2020).

La période de latence du nouveau virus peut être plus courte que la période d'incubation. En ce sens, les gens peuvent être contagieux avant même l'apparition des symptômes. Cela signifie que le virus peut se propager à partir de porteurs asymptomatiques (Valencia, 2020) ; (De Soto et al., 2020).

A l'heure actuelle, les voies de transmission du SARS-CoV-2 sont diverses et il semble y avoir une inquiétude croissante quant à la possibilité d'une transmission fécale-orale (**Wu et al., 2022**), mais la principale voie de transmission du SARS-CoV-2 reste l'infection respiratoire (**Wu et al., 2020**). Pendant ce temps, le virus a été détecté dans divers fluides corporels, salive, urine, sang et autres sécrétions (**Paoli et al., 2020**). Cependant, l'ARN viral peut être détecté pendant plus de 20 jours après la disparition des symptômes de COVID-19, et le SARS-CoV-2 peut être libéré à de faibles niveaux malgré la guérison clinique (**To et al., 2020**).

Bien qu'il s'agisse d'un virus respiratoire, la transmission est très fréquente par contact direct et étroit avec les sécrétions d'une personne infectée, les gouttelettes libérées en parlant, en toussant et en éternuant, mais peut également sur des surfaces de 4 heures à 3 jours (**Casabiancaetal., 2022**).

Les experts en dynamique des gouttelettes et des flux d'air conviennent que le virus SARS-CoV-2 est très susceptible de se propager dans l'air (**Morawska& Cao, 2020**). Une étude a révélé que parler fort produisait au moins 1 000 noyaux de gouttelettes par secondes contenant des virions flottant dans l'air pendant plus de 8 minutes, et que la visualisation directe par la méthode de "laser light scattering" prouve comment une conversation normale produisait une parole normale produit des gouttelettes en suspension dans l'air qui peuvent rester suspendu pendant 10 minutes ou plus (**Stadnytskyi et al., 2020**). Pourtant, la Commission nationale de la santé de Chine a déclaré que les infections aéroportées sont "indécises" car il est difficile de les détecter directement (**Morawska& Cao, 2020**).

De plus, puisque plusieurs études ont révélé des résultats positifs pour les acides nucléiques viraux dans plusieurs selles molles et échantillons respiratoires, il a été démontré que le système digestif autre que le système respiratoire peut servir de voie alternative d'infection. L'isolement du virus du système digestif peut être plus important et plus durable que le système respiratoire, indiquant que la transmission fécale-orale peut se produire après que le virus est éliminé du système respiratoire (**Van et al., 2020**).

Une transmission verticale est spéculée après qu'un nourrisson né d'une mère atteinte de COVID-19 a eu des taux d'anticorps élevés, et des résultats de test de cytokines anormaux 2 heures après la naissance, et des résultats positives répétés chez les nouveau-nés par le test de la réaction de polymérasation en chaîne quantitative en temps réel à transcription inverse (RT qPCR) sur les

## Syndrome respiratoire aigu sévère Coronavirus-2 (SARS-CoV-2)

écouvillons nasopharyngés étaient publiés. Jusqu'à présent, plusieurs cas d'infection néonatale ont été signalés pendant la pandémie de COVID-19 (Pakdelet *et al.*, 2022).

### 5. Diagnostics

La détection des acides nucléiques viraux à partir de collections d'échantillons (tableau II), l'imagerie par tomodensitométrie (TDM), certains paramètres hématologiques et la sérologie sont les principaux outils de diagnostic clinique des maladies infectieuses, les prélèvements de tout type sont stockés à une température de 2-8 °C (Li *et al.*, 2020).

**Tableau II: Collecte et stockage des échantillons (WHO, 2020).**

Type d'échantillon	Matériel de collection	Température/Délai d'expédition
Écouvillon nasopharyngé et oropharyngé	Écouvillons floqués en Dacron ou polyester	2-8 °C si ≤5 jours -70°C (glace carbonique) Si >5 jours
Lavage broncho-alvéolaire	Récipient stérile	2-8 °C si ≤2 jours -70°C (glace carbonique) si >2 jours
Aspiration en dotrachéale, lavage nasopharyngé ou nasale		
Expectoration		
Biopsy ou Autopsy d'un tissu	Récipient stérile avec une solution saline ou VTM	2-8°C si ≤24 heures -70°C (glace carbonique) si >24 heures
Serum	Tubes séparateurs de serum	2-8 °C si ≤5 jours -70°C (glace carbonique) si >5 jours
Sang	Tube de collection	
Selles	Récipient pour selles	
Urine	Récipient d'urine	

### Technologie de détection d'acide nucléique

Deux technologies de détection d'acide nucléique couramment utilisées pour le SARS-CoV-2 sont la RT-qPCR et le séquençage à haut débit (rarement utilisé en raison de sa complexité et de son inaccessibilité) (Li et al., 2020).

#### RT-qPCR

La réaction de polymérisation en chaîne quantitative en temps réel à transcription inverse (RT-qPCR) est la méthode la plus directe, la plus efficace et la plus courante, en raison de sa sensibilité et de sa spécificité élevées, pour la détection de l'ARN du coronavirus à partir des sécrétions respiratoires et du sang (Li et al., 2020) ; (Xia et al., 2020). CDC a suggéré des amorces et des sondes spécifiques pour ORF1ab, la région du gène N, la protéine E et RdRp pour détecter SARS-CoV-2, mais en dehors de la technique hautement spécifique, son taux de faux négatifs ne peut être ignoré (Li et al., 2020).

#### Tests basés sur CRISPR

La technologie Clustered regularly interspaced short palindromic repeat (CRISPR) est un outil prometteur pour détecter le SARS-CoV-2. Dans cet outil, les enzymes Cas13 et Cas12 liées à CRISPR dégradent les brins d'ARN, qui sont généralement mesurés par des signaux fluorescents ou une activité dans des scénarios de test. Bande à flux croisés (Selvam et al., 2021). Un protocole a été approuvé qui utilise la technologie de déverrouillage enzymatique sensible spécifique à CRISPR (SHERLOCK basé sur CRISPR) pour détecter SARS-CoV-2. Il détecte les fragments d'ARN synthétiques sur le compteur en moins d'une heure sans avoir besoin d'équipement fastidieux (Yi et al., 2020).

### Sérologie

Le profil d'anticorps est important pour le moment des demandes de tests sérologiques et l'interprétation des résultats des tests d'anticorps (To et al., 2020). Des études ont montré que les tests d'anticorps ont une valeur diagnostique significative en plus des tests d'ARN, ce qui suggère qu'ils constituent un bon choix pour un diagnostic rapide, simple et très sensible. De nombreux kits de test de laboratoire IgM / IgG et dosage immuno-enzymatique (ELISA) ont été développés par des entreprises publiques et privées pour tester des échantillons de patients atteints de COVID-19 (Li et al., 2020).

### Rapports radiologiques

La tomodensitométrie (TDM) du thorax est également utilisée pour orienter le diagnostic des patients atteints d'une maladie à un stade précoce et pour détecter les lésions pulmonaires légères (**Xu et al., 2020**). Les premiers symptômes de la manifestation précoce d'une distribution postérieure bilatérale, multifocale et périphérique, des opacités en verre dépoli (GGO), principalement dans le bas du poumon sur le scanner thoracique peut être le signe d'une nouvelle infection à coronavirus. Un épaississement septal moins courant, une bronchectasie, un épaississement pleural, une implication qui peut être un symptôme sous-pleural, a été signalé Au fur et à mesure que la maladie progresse, un scanner peut montrer une fusion multi focale avec un motif de pavage (**Valencia, 2020**). Il existe également des preuves radiographiques d'accident vasculaire cérébral aigu (AVC) chez les patients atteints de COVID-19 (**Avula et al., 2020**).

### Rapport de Sang

Dans la plupart des cas, les bilans sanguins montrent un nombre de globules blancs normal/faible, un faible nombre de plaquettes, tandis que la procalcitonine est généralement normale. Des niveaux plus stables de protéine C-reactive (CRP) et de ferritine sont augmentés tout comme les niveaux de créatine phosphokinase (CPK0), D-dimère, lactate déshydrogénase (LDH), phosphatase alcaline (ALK-phos) / transaminase (AST-ALT) (**Banerjee et al., 2020**).

## 6. Prévention

Dans les modèles mathématiques, le seuil de taille de gouttelettes le plus courant est d'au moins 5 à 10  $\mu\text{m}$ , le port d'un masque en public est donc le moyen le plus efficace pour limiter la propagation du virus. C'est pourquoi les masques aident à prévenir une vague d'infection. En fait, il y avait une pénurie mondiale de respirateurs N95/FFP2 et de masques chirurgicaux à usage hospitalier, donc les masques en simples tissus représentaient une solution pragmatique pour un usage public, bien qu'il y ait une grande différence de protection (**Howard et al., 2020**). L'utilisation de masques faciaux est répandue dans les pays asiatiques et l'OMS recommande de porter des masques faciaux pour les sujets présentant des problèmes respiratoires ou sujet à la maladie (**Feng et al., 2020**).

## Syndrome respiratoire aigu sévère Coronavirus-2 (SARS-CoV-2)

---

Des mesures de précaution, notamment l'augmentation des taux de ventilation, l'éloignement du flux d'air direct des autres, l'aération, et la réduction du nombre de personnes partageant le même environnement, peuvent aider à éviter l'infection (**Morawska& Cao, 2020**). En plus de l'obligation de rester à la maison, il est nécessaire d'éviter la surpopulation, et la distanciation sociale en maintenant une distance d'au moins 1 mètre ou plus à l'extérieur et de 1,5 à 2 mètres à l'intérieur et même entre les membres de la famille, ainsi que la pratique d'une hygiène des mains avec du savon ou un désinfectant pour les mains. La toux et les éternuements doivent être couverts avec des mouchoirs jetables (**Saeed et al., 2020**). Il a été signalé que le SARS-CoV-2 est sensible à 75 % d'éthanol, de chloroforme, de désinfectants contenant du chlore, d'éther, d'acide peracétique et d'autres solvants gras, certaines études ont également conclu qu'une température plus élevée à 56 °C pendant 30 min, la pression et les UV peuvent être associés à une prévalence plus faible de SARS-CoV-2 (**Yi et al., 2020**).

**Chapitre Trois:**

**COronaVirus**

**Disease 2019**

**“COVID-19”**

### Chapitre III: CoronaVirusDisease“COVID-19”

L'infection par le SARSCoV2 peut être globalement divisée en trois étapes (Shi *et al.*, 2020) ;

- Stade I, une période d'incubation asymptomatique,
- Stade II, une période symptomatique non sévère,
- Stade III, un stade symptomatique respiratoire sévère avec une charge virale élevée (figure 11).

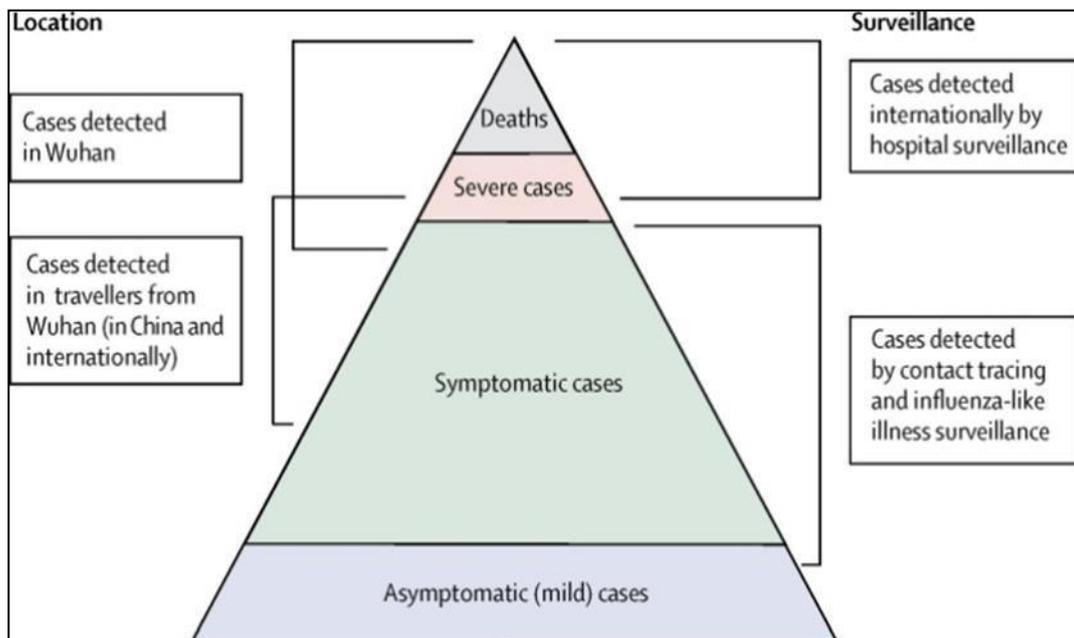


Figure 11: Spectre des cas du COVID-19 (Verity *et al.*, 2020).

#### 1. Incubation

Selon les Centres pour le Contrôle et la Prévention des Maladies (CDC), la période d'incubation moyenne du virus est d'environ 5,1 jours (allant de 2 à 15 jours), (très probablement de 3 à 10 jours) [(Sahu *et al.*, 2020) ; (Chen, 2020) ; (Oberemok *et al.*, 2020)], ces chiffres justifient la période de quarantaine de 14 jours fixée par l'OMS (Sahu *et al.*, 2020). De nombreux patients atteints du COVID-19 sont asymptomatiques, et ont tous pratiquement une période d'incubation pré-symptomatique. D'après l'organisation de santé mondiale (OMS), une période d'incubation plus

longue allant jusqu'à 24 jours a également été signalée ce qui peut être dû à une double exposition de la COVID-19 ou une observation aberrante du COVID-19 (**Prompetchara et al., 2020**).

## 2. Symptômes

Les symptômes du COVID-19 sont non spécifiques, divisant le processus clinique en trois: la phase de virémie, la phase aiguë et la phase de récupération (**Lin et al., 2020**). D'autre part, le tableau clinique varie d'asymptomatique (absence de symptôme) à une pneumonie sévère et au syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) (**Valencia, 2020**).

La COVID-19 se caractérise dans un premier temps par des symptômes pseudo-grippaux, puis vers le cinquième jour, il provoque de la fièvre, des maux de tête, des douleurs musculaires, une gêne abdominale accompagnée de quelques diarrhées, une toux sèche, des nausées sans vomissements, une perte de l'odorat et du goût, puis, en même temps. Les symptômes peuvent être plus graves entraînant un essoufflement et une dyspnée dus à une pneumonie virale bilatérale causant des dommages viraux directs au parenchyme pulmonaire. Puis à partir du dixième jour, le SDRA et une défaillance multi-organes entre en jeu (**Banerjee et al., 2020**). Cependant, le système immunitaire de nombreux patients peut empêcher la progression de l'infection et favoriser la guérison dans les 2 à 3 semaines suivant l'apparition des symptômes (**Abdulmir&Hafidh, 2020**).

La gravité semble affecter de manière disproportionnée les personnes souffrant de maladies chroniques préexistantes et les personnes âgées (**Valencia, 2020**). Les populations présumées les plus vulnérables comprennent les personnes âgées, les diabétiques, les asthmatiques, les hypertendus, les immunodéprimés, les mal-nourries, les femmes enceintes, les patients atteints de cancer et de maladies cardiovasculaires (**Banerjee et al., 2020**), à l'exclusion des patients atteints de maladie thyroïdienne auto-immune et de polyarthrite rhumatoïde (PR) de ce groupe à haut-risque de COVID-19 (**Dworakowska&Grossman, 2020**). De plus, le tabagisme actif, qui a des effets néfastes sur le système cardio-pulmonaire, était également associé à un résultat composite moins bon (**Cheng et al., 2020**).

### 3. Physiopathologie de l'infection par le SARS-CoV-2

#### Pathologie pulmonaire

La pneumonie et le SDRA sont des affections immuno-pathologiques courantes au SARS-CoV-2 (Li et al., 2020). La première analyse pathologique du COVID-19 a démontré que le virus affecte les poumons au début (Yi et al., 2020), induisant une apparition rapide d'une inflammation systémique dans les poumons suivie d'un tachypnée/essoufflement, d'une hypoxie et d'une cyanose entraînant une insuffisance respiratoire (Shi et al., 2020).

#### Pathologie cardiaque

Théoriquement, le COVID-19 peut causer des dommages chroniques au système cardiovasculaire (Zheng et al., 2020), dans lequel la lésion myocardique aiguë représente la complication cardiovasculaire la plus décrite, en plus de l'arythmie tachycardie et bradycardie (Bansal, 2020). Des rapports et de petites séries de cas ont suggéré un risque accru de lésion myocardique, d'atteinte vasculaire coronaire, et d'insuffisance cardiaque due aux séquelles de la maladie (Cheng et al., 2020).

#### Néphropathologie

L'hématurie et la protéinurie sous forme d'albumine dans les urines sont les deux symptômes les plus courants des patients COVID-19 souffrant d'insuffisance rénale, mais le problème principal est le dysfonctionnement rénal (Lotfi et al., 2020).

#### Neuropathologie

Il a été supposé que le SARS-CoV-2 pénètre dans le système nerveux central (SNC) par l'une des trois manières suivantes ;diffusion vasculaire systémique par voie hématogène, neurones périphériques et liquide céphalorachidien (LCR) via une voie connectée à la synapse, ou plus localement à travers l'ethmoïde plaque osseuse criblée, où le virus finit par s'attacher et envahir l'épithélium olfactif (OE) via le récepteur ACE2 (Prabhakar et al., 2020) ; (Whittaker et al., 2020). La plupart des patients se plaignent également d'une perception olfactive et gustative altérée, ce qui

suggère que le tractus gastro-intestinal peut être une voie d'entrée et de transmission possible vers le système nerveux entérique (ENS) (**Pereira, 2020**).

Des symptômes neurologiques signalés vont de symptômes bénins tels que maux de tête, nausées et vomissements, à des complications plus graves telles qu'une maladie cérébrovasculaire aiguë, l'épilepsie, des troubles de la conscience, des crises et des AVCs (**Richardson et al., 2020**).

#### **4. Approche thérapeutiques**

##### **Traitement**

Les traitements potentiels contre les coronavirus peuvent être divisés en deux catégories en fonction de leurs cibles. L'un agit sur le virus lui-même, et l'autre sur le système immunitaire humain ou les cellules humaines (**Wu et al., 2020**). Depuis lors, grâce aux efforts intenses des chercheurs cliniques du monde entier, des progrès significatifs ont été réalisés, ce qui a conduit à une meilleure compréhension non seulement du COVID-19 et de sa gestion, mais a également abouti au développement de nouvelles thérapies et au développement de vaccins à un niveau vitesse sans précédent(Figure 12) (**Cascella et al., 2022**).

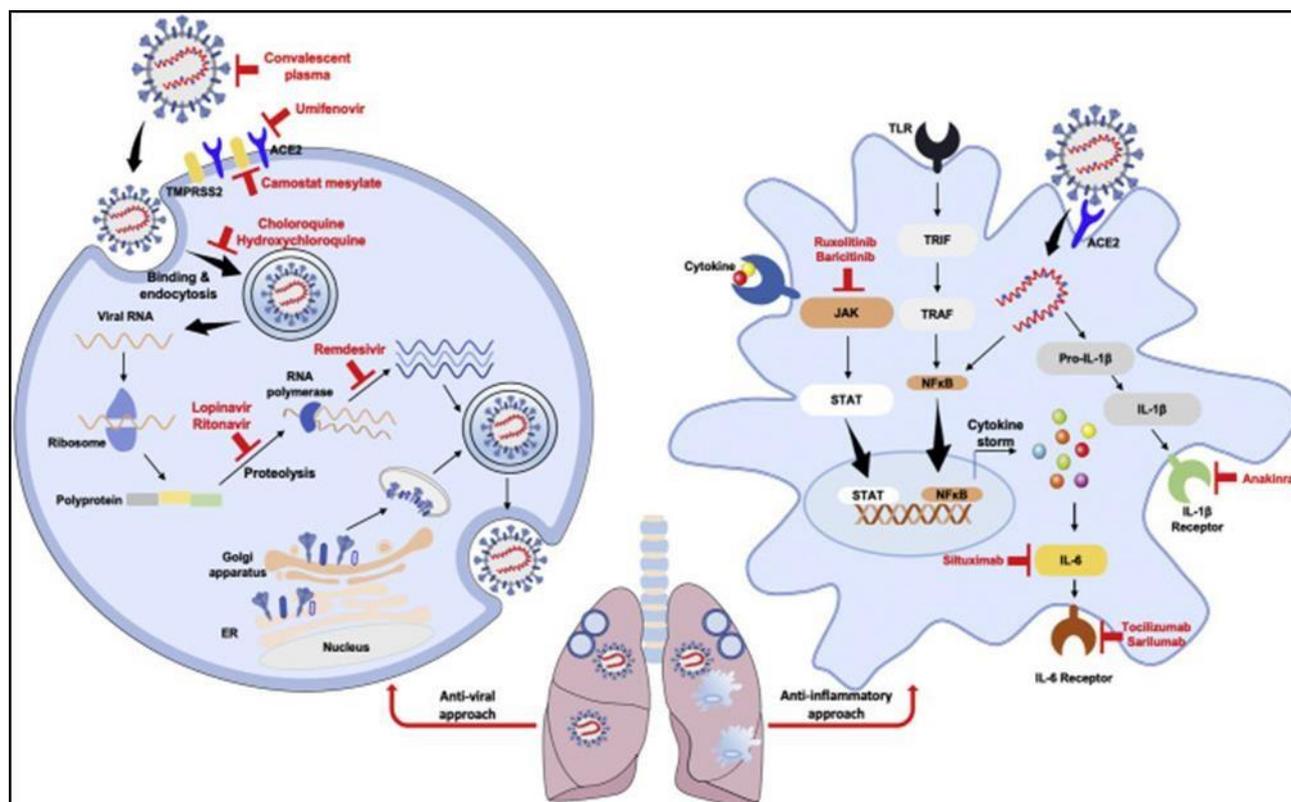


Figure 12: Les cibles potentielles pour le traitement de SARS-CoV-2 (Chung et al., 2021).

### Anti-viraux

Une large gamme d'agents anti viraux a été proposée contre cette maladie, citons ; Lopinavir/Ritonavir, analogues nucléosidiques, inhibiteurs de la neuraminidase, Remdesivir, Umifénovir (Arbidol), inhibiteurs de la synthèse d'ARN (tels que le Ténofovir Disoproxil et la Lamivudine) (Lai et al., 2020).

### Antibiotiques

L'azithromycine a été utilisée pour traiter les maladies infectieuses avec peu d'effets secondaires, et en plus de ses effets antibiotiques et immuno-modulateurs, elle agit comme un inhibiteur de l'invasion des globules rouges (Ulrich & Pillat, 2020).

### Anti-parasitaires

Selon le professeur Didier Raoult, la molécule de chloroquine, utilisée pour traiter le paludisme, associée à l'azithromycine, est capable de réduire l'infection virale chez les patients (Bonnaire, 2020).

La chloroquine / hydroxychloroquine sont des médicaments qui présentent un grand potentiel pour le traitement du COVID-19. Ils ont des effets immunomodulateurs, supprimant la production/libération de TNF- $\alpha$  et d'IL-6 et fonctionnent également comme une nouvelle classe d'inhibiteur d'autophagie, qui peut interférer avec l'infection et la réplication virales (**Sapkota&Pharma, 2022**). En outre, l'azithromycine a montré un effet antiviral synergique contre le SARS-CoV-2 lorsqu'elle est combinée avec l'hydroxychloroquine à la fois in vitro et dans un cadre clinique. Il peut renforcer la réponse immunitaire contre les virus. Bien que Les chercheurs aient conclu que la combinaison d'azithromycine et d'hydroxychloroquine n'améliorait pas la survie ou la durée d'hospitalisation des patients COVID-19 (**Xu & Cao, 2022**).

### **Corticoïdes**

L'utilisation de corticoïdes comme thérapie antivirale peut être quelque peu risquée, mais la Dexaméthasone a montré des résultats prometteurs dans les premiers essais cliniques contre COVID-19, réduisant la pneumonie et réduisant l'eau pulmonaire (**Patel et al., 2020**).

### **Thérapie au plasma convalescent**

Le 24/03/2020, Food and Drug Administration (FDA) a effectué un petit essai de base pour administrer une thérapie plasmatique (**Haque&Akram, 2020**). Plusieurs rapports ont montré l'utilisation de sérum de convalescence comme traitement pour les patients atteints de COVID-19 en Chine, encore, il n'a pas été largement adopté, en l'absence de protocoles de gestion clair (**Cunningham et al., 2020**).

La thérapie par plasma convalescent (CP), est une immunothérapie adaptative classique, représentant l'administration d'anticorps contre un agent donné, peut être facilement accessible, prometteuse et sans danger, mais comporte également des risques, comme la transfusion d'un agent pathogène potentiel et des doses à des concentrations sous-neutralisantes qui pourraient réprimer les systèmes antiviraux innés, un autre risque réside dans la possibilité d'atténuer les réponses du système immunitaire laissant un individu vulnérable à une ré-infection ultérieure (**Casadevall&Pirofski, 2020**).

### Nouvelle technologie

Une nouvelle technique est utilisée à titre prophylactique pour contrer les symptômes du SARS-CoV-2.

- **CRISPR**

CRISPR-Cas13 a été utilisé pour cibler des parties essentielles du virus du SARS-CoV-2, grâce à une approche appelée PACMAN (Prophylactic Antiviral CRISPR in huMANcells), qui possède une activité ARNase qui peut être utilisée à la fois pour la détection et pour la destruction de SARS-CoV-2 (Atzrodt et al., 2020).

### Renforcement de l'immunité

L'immunité pourrait être renforcée avec de la vitamine D, C, B3 ou de faibles doses d'IL2. De plus, la vitamine D semble avoir un effet régulateur et pourrait constituer une alternative thérapeutique viable.

### Vaccins

Les différents vaccins commercialisés dans le monde sont représentés dans le tableau III.

**Tableau III: Vaccins contre COVID-19 dans le monde (The New York Times donnée mise à jour le 21/04/2022).**

Noms des vaccins	Production	Type de vaccin	Efficacité
<b>SpoutnikV®</b>	Produit par Institut (Gamaleya) en RUSSIE et distribué dans les cliniques le 05-12-2020	Vaccin à vecteur viral utilise deux adénovirus humains qui diffèrent entre la première et la deuxième injection. Un gène codant pour la protéine S, est inséré dans chaque vecteur, la deuxième dose est un adénovirus chargé de stimuler le système immunitaire.	Réduit de 91,6% de risque contre COVID-19 et 75% contre Omicron après l'administration de 2 doses séparées de 21 jours

<b>Corminaty® (Pfzer-BioNTech)</b>	Par le laboratoire Pfizer Etats-Unis et le laboratoire Allemand BioNTech a eu l'autorisation de mise sur le marché le 11/12/2020 par EUA	Vaccin à ARNm (une séquence génétique qui produit la protéine S de SARS-CoV-2)	Plus de 91 % après la deuxième dose qui est séparée de la première de (21-28) jours.
<b>Moderna® (ARNm1273)</b>	Laboratoire Moderna aux Etats-unis a eu l'autorisation par FDA le 18/12/2020	Virus a ARNm (séquence génétique qui produit la protéine S de SARS-CoV2)	93,2% contre la COVID-19 et 98,2% contre les formes graves après 2 doses séparées de 28j
<b>AZD1222® AstraZeneca actuellement appelé VaxZeVria®</b>	Laboratoire AstraZenca Aux Royaume-Unis mis sur le marché le 30/12/2020	Vecteur viral (adénovirus modifié génétiquement d'une façon à reproduire la protéine S de SARS-CoV2)	76 % Efficace contre le variant Delta après l'administration des deux doses espacées de 28 jours. Et il disparut complètement après 6 mois .
<b>Janssen®(Johnso n&amp;Johnson)</b>	Laboratoire Johnson& Johnson aux Etat-unislancé sur le marché le 29/01/2021	Vaccin a vecteur viral (utilisant un adénovirus modifié génétiquement d'une façon à produire la protéine S de SARS-CoV-2)	administré en une seule dose avec une efficacité de 72%
<b>Novavax® (NVX-CoV2373)</b>	Entreprise de biotechnologie Américaine	Protéines recombinantes élaborées avec la protéine S de virus	Estimation d'efficacité de 96% contre le SARS-CoV-2. 86,3% contre le variant beta, 60 % contre le variant sud-africain
<b>CoronaVac® (vaccin Covid-19 VeroCell)</b>	Laboratoire Sinovac en chine.	Vaccin à virus SARS-CoV-2 inactivé + un adjuvant (substance aide à renforcer le système immunitaire à ce vaccin).	Résultat d'essais cliniques en phase III ont été publiés le 05/02/2021 par Sinovac avec un taux d'efficacité : -83.70% pour ceux qui nécessitent un traitement médical.

			-100% pour ceux en états critiques.
<b>Deux vaccins intitulés Sinopharm</b>	par le laboratoire Sinopharm en chine	Vaccin a virus SARS- CoV-2 inactivé	Les essais cliniques de laboratoire Sinopharm sont en cours selon un communiqué de 02/01/2021, un taux d'efficacité de 79.43%
<b>Vaccin Sanofi-GSK</b>	Sanofi Pasteur partenariat avec GSK et la BARDA(USA)	Vaccin adjuvant à base de protéines recombinantes élaborées avec la protéine S de SARS-CoV—2.	Essais cliniques en cours
<b>Vaccin SanofiàARN</b>	Laboratoire Sanofi en France travaillé avec Translate BIO	ARNm	Essais cliniques en cours

### Vaccination en Algérie

Le vaccin russe Sputnik V contre le SRAS-CoV-2 est le premier en Algérie à recevoir un lot de 364 800 doses le samedi 3 avril 2021 dans le cadre de l'Alliance internationale du vaccin contre le COVID-19, après le vaccin russe, l'Algérie a fait appel à deux autres vaccins : AstraZeneca le 26 Août 2021 avec 57 600 doses, et 2,4 millions de doses Sinovac. Le nombre de personnes complètement vacciné en Algérie a atteint les 6 millions en mars 2022 (OMS, 2022).

L'Algérie a annoncé le 29 septembre 2021 le début de la production du vaccin ici en Algérie. Le premier ministre a rappelé que le vaccin "CoronaVac" sera fabriqué au niveau de l'unité de production du groupe public "Saïdal" de Constantine en collaboration avec la société pharmaceutique chinoise "Sinovac", d'une capacité de production de 320 000. Cela montre qu'il s'agit d'un lot, environ un quart de travail de 8 heures par jour, ou 8 millions de dose par mois (El Moudjahid, 2021).

Le 13 janvier 2022, le Ministère de l'Industrie Pharmaceutique a annoncé le début de la commercialisation du vaccin anti-covid19 CoronaVac produit par le groupe public Saïdal, après avoir

confirmé que diverses mesures de contrôle liées à l'efficacité et à l'innocuité du vaccin sont établies. .  
Par l'Agence Nationale des Produits pharmaceutique en collaboration avec le partenaire chinois  
**(Algerieeco, 2022).**

# **CHAPITRE QUATRE :**

**Partie pratique**

## CHAPITRE IV : Partie Pratique

### 1. MATERIEL ET METHODES

#### Objectif du travail

L'objectif de cette étude est de faire une première contribution à la connaissance de la prévalence du COVID-19 dans la wilaya de Bouira, examiner l'agent pathogène et le diagnostic effectuée pour COVID-19.

Ainsi que l'étude de quelques facteurs de risque aggravant le pronostic de la maladie tel que l'âge et le sexe.

#### Enquête Epidémiologique

Nous avons réalisé une étude épidémiologique descriptive transversale partielle sur un échantillon représentatif d'un an de 3714 individus (donnée du 1 janvier 2021 jusqu'au 31 janvier 2022), des deux sexes de différentes tranches d'âges de la wilaya de Bouira qui se situe dans la région Nord-Centre du pays. Les données ont été récoltées dans le laboratoire BESSALEH à Cité Ouest, Bouira (figure 13).



Figure 13: Situation du laboratoire BESSALEH

Tous les patients inscrits ont été confirmés comme ayant reçu un diagnostic de COVID-19 positif conformément aux directives du diagnostic et du traitement du SARS-CoV-2. Tous les patients étaient âgés de plus de 10 ans et vivaient à Bouira.

Les critères d'inclusion de cette étude étaient les suivants : Sujets des deux sexes, résidants à Bouira, de différentes tranches d'âges, le type de diagnostic effectué du COVID-19 confirmé en laboratoire.

### **Méthodes de diagnostic**

Au cours de notre enquête, nous avons réalisé que trois différents types de test sont utilisés pour le diagnostic du COVID-19, effectués avec des fréquences différentes.

#### **Méthode PCR**

Méthode dans laquelle le patient est allongé, nous retournons un peu la tête et insérons le coton-tige dans la narine. Nous le tournons trois fois vers la droite et trois fois vers la gauche et nous retirons la plus grande quantité de liquide, puis nous la mettons dans une bouteille contenant le stabilisateur d'échantillon. Nous brisons la partie supérieure du coton-tige et nous cachons l'échantillon dans un réfrigérateur.

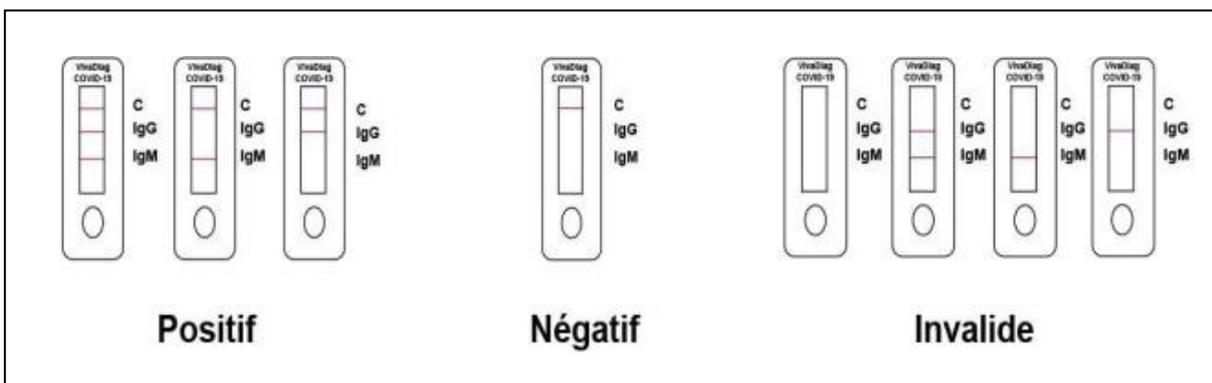
#### **Méthode sérologique**

C'est une technique immuno-enzymatique de détection qui se fait en laboratoire et qui permet de visualiser une réaction antigène-anticorps grâce à une réaction colorée produite par l'action sur un substrat d'une enzyme préalablement fixée à l'anticorps. L'ELISA nécessite la réalisation de différentes étapes successives : antigène spécifique du virus SARS-CoV-2 (la protéine N contenue dans la nucléocapside virale ou le récepteur de liaison du virus dit RBD (Receptor Binding Domain) est fixé pendant une nuit dans le fond d'un puit d'une plaque 96 puits (« coating ») ; les anticorps présents dans l'échantillon de plasma du patient vont se fixer spécifiquement sur l'antigène. Un anticorps de détection va ensuite fixer les anticorps humains à doser. Ces anticorps de détection sont couplés à une enzyme qui en présence de son substrat le transforme en produit de réaction détectable et mesurable grâce à l'apparition d'une coloration L'intensité de celle-ci est proportionnelle à la quantité d'enzyme présent et donc à la concentration d'anticorps recherché.

### Tests immunochromatographiques sur bandelette

Ce sont des tests plus rapides que les tests ELISA, ils trouvent leur intérêt dans l'établissement d'un diagnostic en quelques minutes seulement (moins de 15 minutes).

L'échantillon à analyser (une goutte de sang) est mis sur l'endroit approprié de l'unité du test, et la réaction est observée directement. Une réaction chimique, enzymatique ou immunologique positive fait apparaître une coloration particulière permettant d'interpréter immédiatement le résultat (figure 14).



**Figure 14: Interprétation des réactions du test rapide de détection des antigènes du virus SARS-CoV-2**

### Echantillonnage

#### Recueil des données

Nous avons recueilli les données démographiques et cliniques des patients de notre travail à partir du système de dossier médical électronique du laboratoire, ensuite les résultats de notre enquête ont été soumis dans le logiciel (EXCEL ®), et analysés avec le logiciel SPSS version 25 afin de faciliter l'opération de dépouillage des informations.

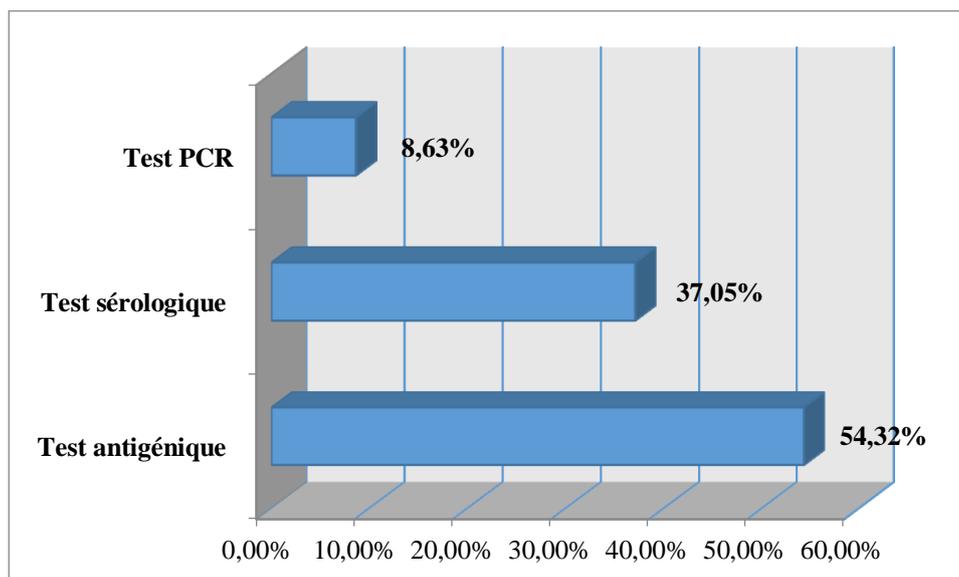
Le p value permet de fixer le degré de signification des différences entre deux moyennes. La différence est significative si  $p < 0,05$  et non significative si  $p > 0,05$ .

### Description global de l'échantillon d'enquête

Au total 4332 tests ont été effectués du 1<sup>er</sup> janvier 2021 jusqu'au 31 janvier 2022, dont 2353 tests antigéniques, 1605 tests sérologiques et 374 de tests PCR, soit des proportions respectives de 54.32 % ; 37.05% ; 8.63% (tableau IV) (figure 15).

**Tableau IV: Distribution des nombres de test selon le type**

Type de test	Nombre de test	Pourcentage (%)
Test antigénique	2353	54.32
Test sérologique	1605	37.05
Test PCR	374	8.63



**Figure 15: Répartition des échantillons selon le type de test**

**Limites de l'étude:** cette étude a présenté comme limite l'impossibilité de recontacter les patients pour avoir des informations sur les comorbidités qu'ils présentaient. Il était également difficile d'analyser les données en se basant sur les signes cliniques.

**Avantages:** nous avons évalué un nombre important d'échantillons donnant plus de puissance statistique à notre travail d'enquête.

## 2. RESULTATS

### Prévalence globale de l'infection à COVID-19 dans la Wilaya de Bouira (mai 2022)

Lieu	Nombre total de cas	Nouveaux cas (1 j*)	Nouveaux cas (60 derniers j)	Cas pour 1 million de personnes	Décès
 Monde entier	535 260 468	198 277		68 836	6 309 439
 Algérie	265 927	2		6 184	6 875
 <b>Wilaya de Bouira</b>	<b>1 394</b>	<i>Aucune donnée</i>		<i>Aucune donnée</i>	<b>13</b>

Figure 16: Statistique de la Wilaya de Bouira (Google Actualité, 2022)

### Prévalence globale de l'infection à COVID-19 dans le laboratoire

Sur les 4332 tests effectués, un total de 1389 individus s'avère infectés par le SARS-CoV-2 et 2325 individus étaient testés négativement pour la COVID-19. La prévalence globale est de 32.06%, par contre sur 1389 individus infectés au total 618 ont été re-testés positivement une deuxième fois après une période étalé de 16 à 45 jours (figure 17).

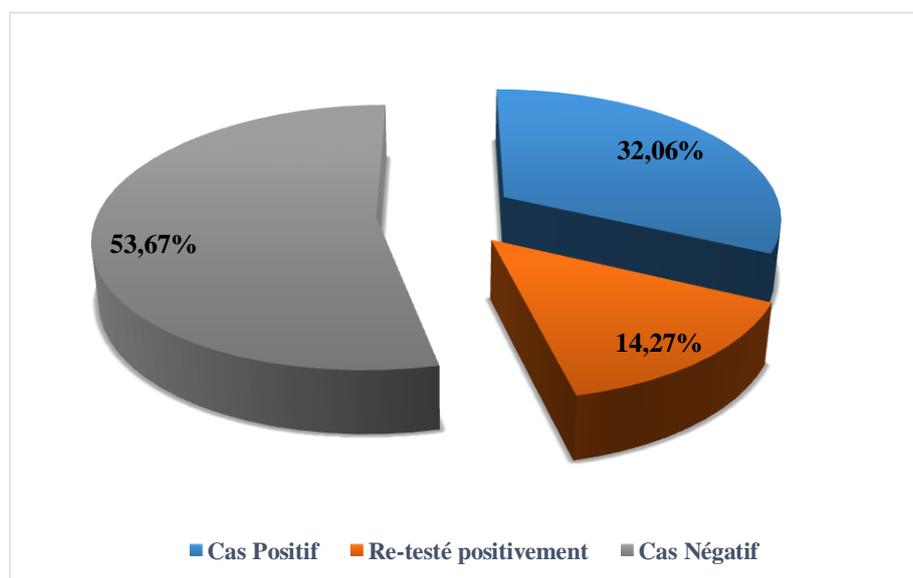
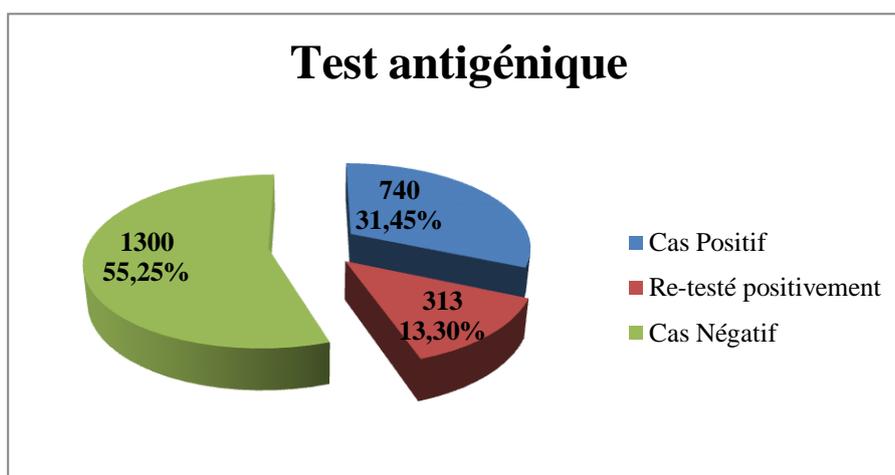


Figure 17: Prévalence globale de l'infection à COVID-19

## Prévalence par type de test

### Test antigénique

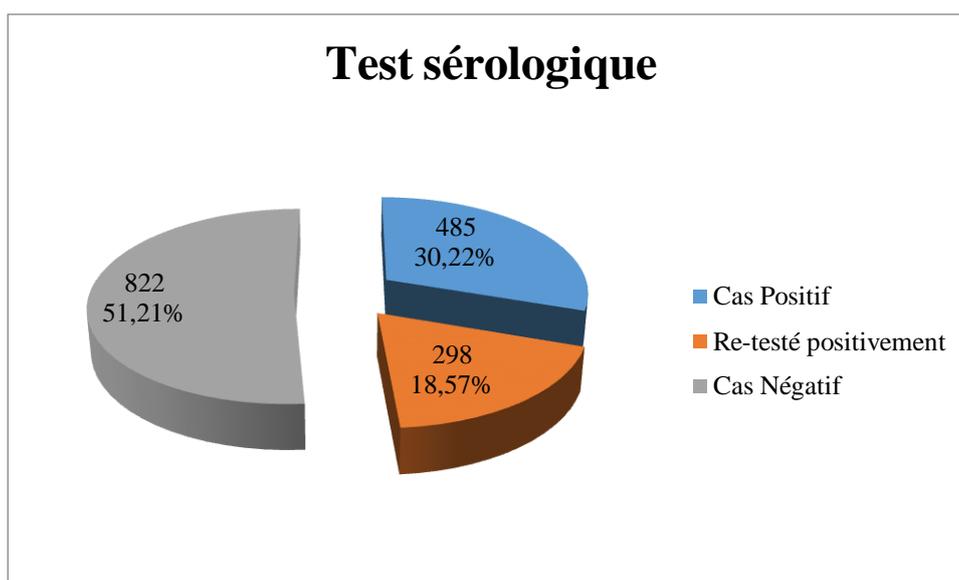
La figure 18 représente le pourcentage des patients testé négativement par le test rapide. Un total de 2353 test antigénique ont été effectués au niveau du laboratoire, 1300 personne ont été testé négativement soit 55,25%.



**Figure 18: Prévalence de l'infection à COVID-19 pour le test antigénique**

### Test sérologique

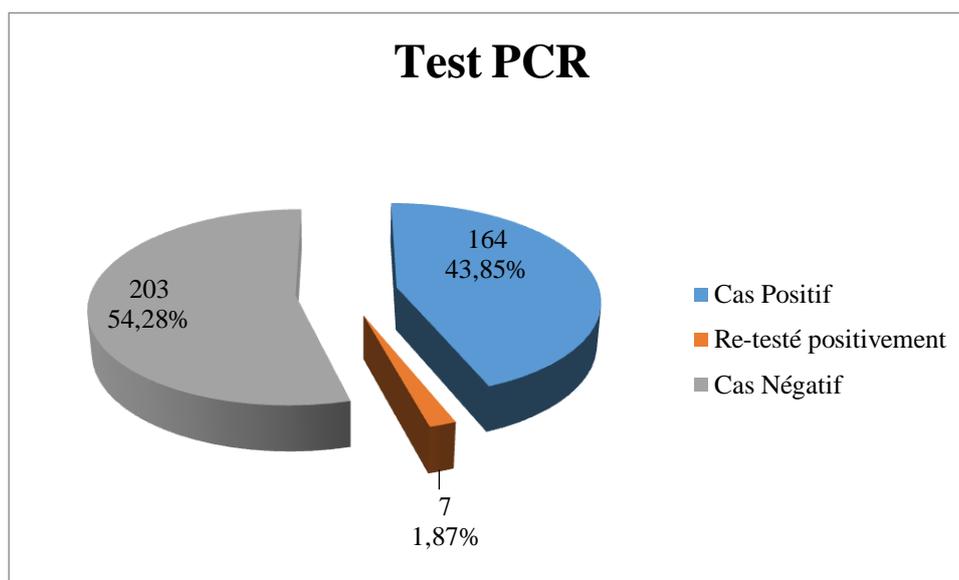
La figure 19 représente le pourcentage des patients testé négativement par le test sérologique. Un total de 1605 test sérologique ont été effectués au niveau du laboratoire, 822 personne ont été testé négativement soit 51,21%.



**Figure 19: Prévalence de l'infection à COVID-19 pour le test sérologique**

### Test PCR

La figure 20 représente le pourcentage des patients testé négativement par le test PCR. Un total de 374 test PCR ont été effectués au niveau du laboratoire, 203 personne ont été testé négativement soit 54,28 %.



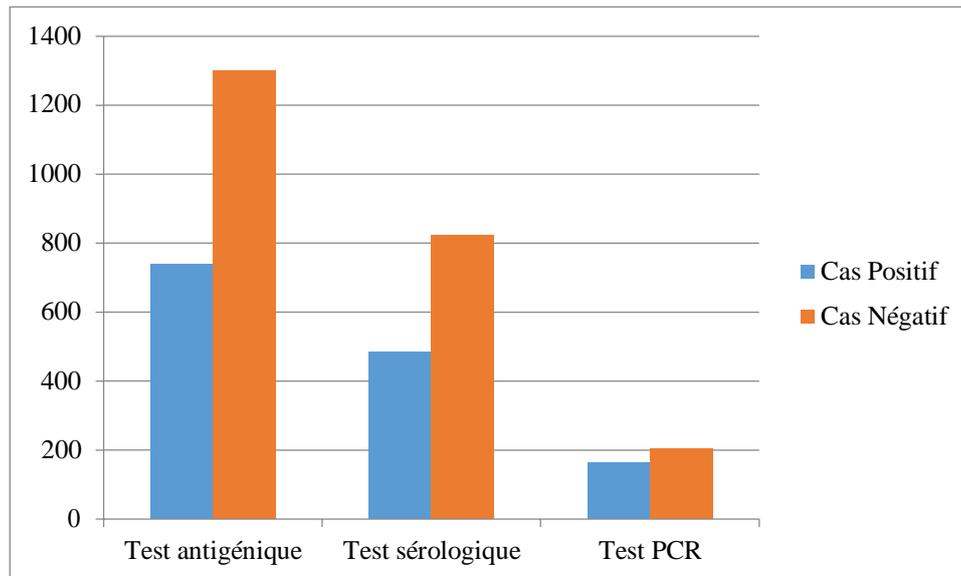
**Figure 20: Prévalence de l'infection à COVID-19 pour le test PCR**

#### Répartition des cas positif selon le type de test

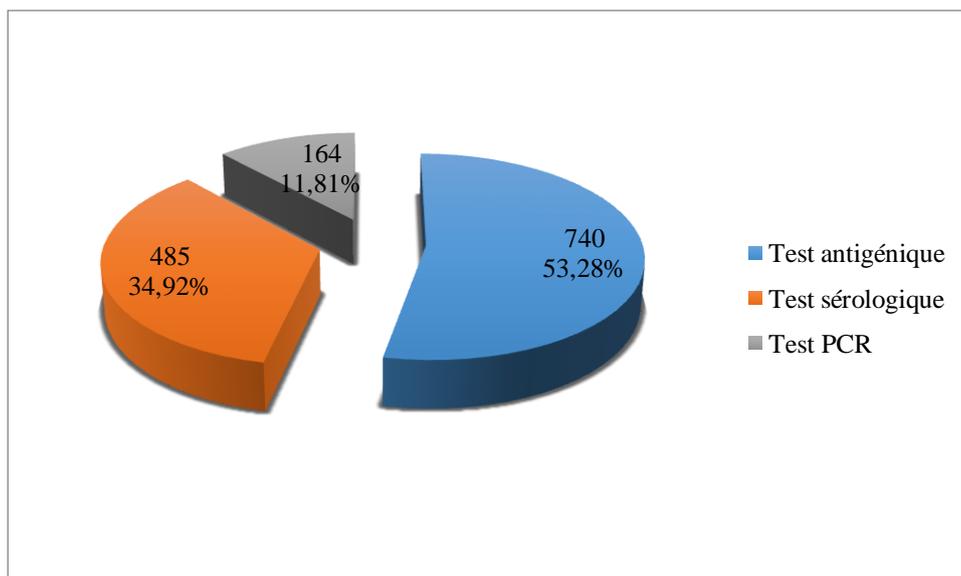
Sur un total de 1389 individus infectés par le SARS-CoV-2. 740 ont effectué un test antigénique soit 53,27%, 485 personnes positives avec le test sérologique (34,91%) et 164 ont effectué un test PCR (11,80%) (Tableau V).

**Tableau V: Répartition des patients positifs selon le type de test.**

Type De Test	Cas Positif	Re-testé positivement	Cas Négatif	Effectif
Test antigénique	740	313	1300	2040
Test sérologique	485	298	822	1307
Test PCR	164	7	203	367



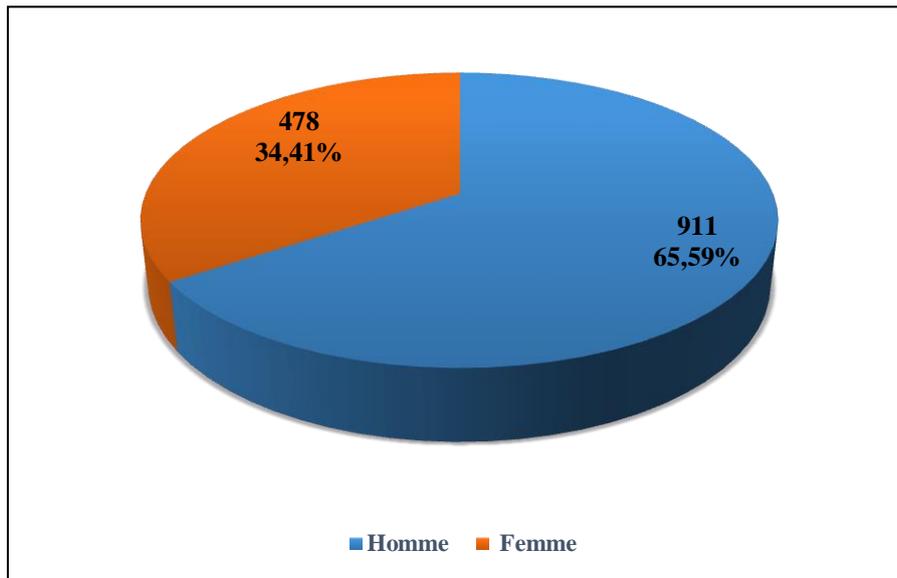
**Figure 21: Répartition des patients positif/négatif selon les tests**



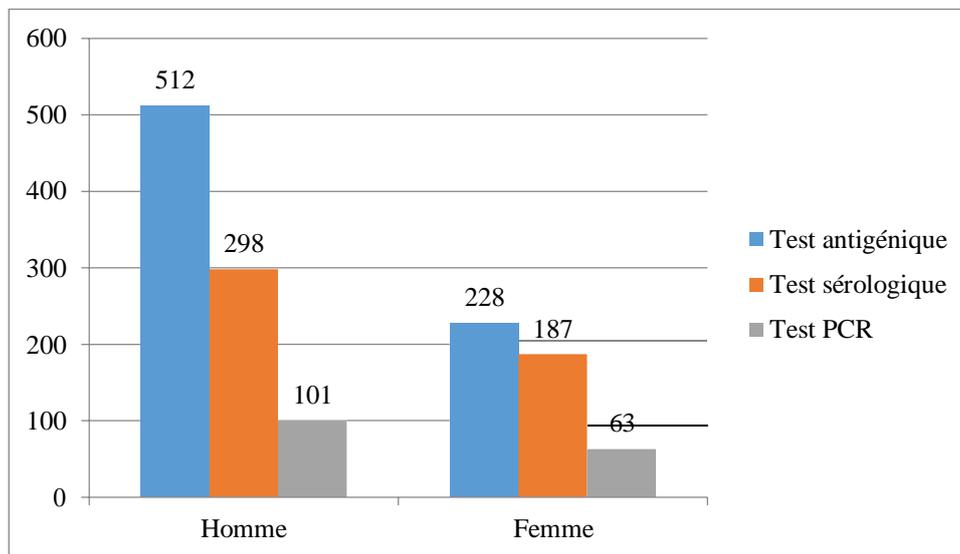
**Figure 22: Répartition des individus positifs selon les tests**

### Répartition des cas positif selon le sexe

Sur un total de 1389 individus infectés par le SARS-CoV-2. Le sexe masculin représentait 911 d'individus et le sexe féminin 478. Nous avons noté une prédominance masculine (65.59%). En revanche, chez les femmes la prévalence est de 34.41% soit un sexe-ratio H/F de l'ordre de 1,90. Les résultats sont représentés dans la figure 23.



**Figure 23: Répartition des positifs aux tests selon le genre**



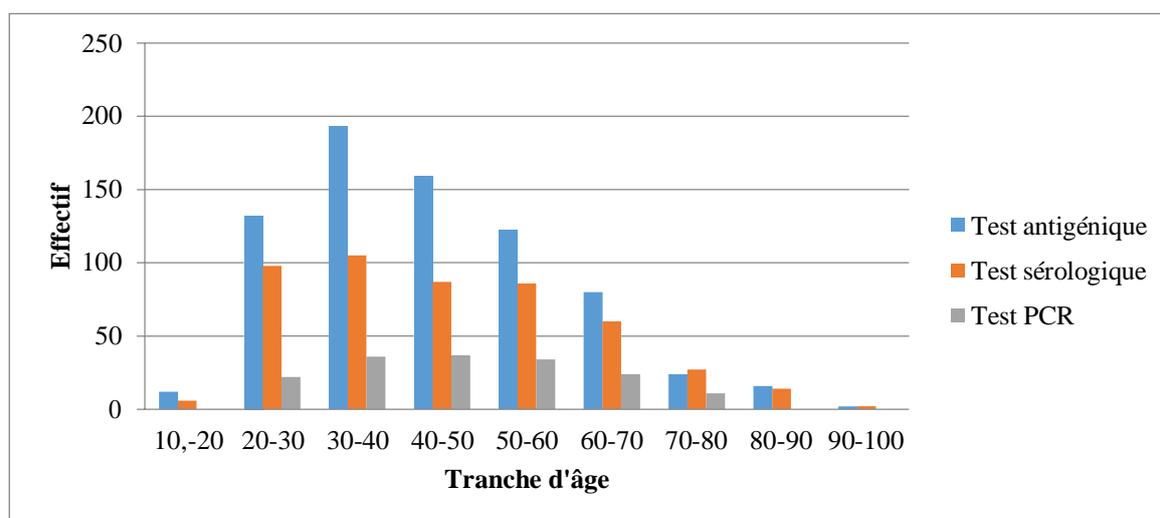
**Figure 24: Répartition des individus infectés selon le genre**

### Répartition des cas positif selon l'âge

Sur un total de 1389 individus infectés par le SARS-CoV-2. La tranche d'âge la plus exposé était celle de 30-40 ans avec 334 cas de 24.05%. L'âge moyen des patients était 44 ans, le nombre des cas confirmés pour les tranches d'âge moyennes 40-50 est de (283 cas confirmés) (tableau VI) (figure 25).

**Tableau VI : Répartition des individus infectés selon la catégorie d'âge.**

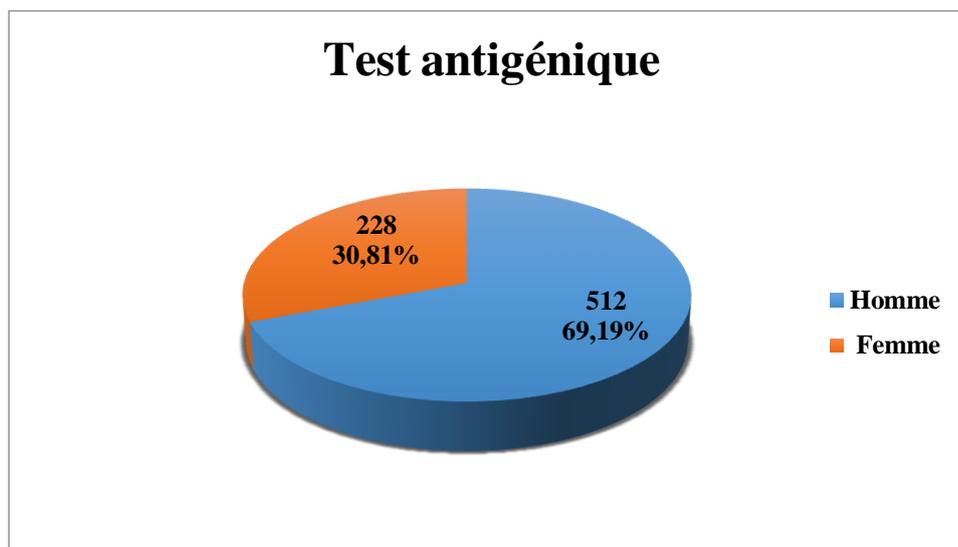
Age (ans)	Effectif	Pourcentage (%)
10-20	18	1,30
20-30	252	18,14
30-40	334	24,05
40-50	283	20,37
50-60	242	17,42
60-70	164	11,81
70-80	62	4,46
80-90	30	2,16
90-100	4	0,29

**Figure 25: Répartition des individus infectés selon la catégorie d'âge.**

### Répartition des positifs au Test Antigénique selon le sexe et l'âge

Sur les 2353 tests antigéniques effectués, un total de 740 individus est infecté par le SARS-CoV-2. Le taux d'infection était plus élevé chez les hommes comparativement aux femmes (69.19% Versus 30.81%) (Figure 26).

Il n'y a pas de différence significative entre le sexe et l'infection par le SARS-CoV-2 ( $p = 1$ ).



**Figure 26: Répartition des positifs aux tests antigéniques selon le genre**

La répartition par âge rapporté en (Figure 05) indique que La prévalence la plus élevée a été observée chez les patients âgés entre 30-40 ans (26,08%) suivie par la catégorie d'âge entre 40 à 50 ans (21,49%). La plus faible prévalence a été rapportée chez les patients âgés entre 90-100 ans (0,27%) (Voir tableau VII) (figure 27).

Il n'y a pas de différence significative entre l'âge et l'infection par le SARS-CoV-2 ( $p = 1$ ).

**Tableau VII: Répartition de test antigénique des individus infectés selon la catégorie d'âge.**

Age (ans)	Effectif	Pourcentage (%)
10-20	12	1.62
20-30	132	17.84
30-40	193	26.08
40-50	159	21.49
50-60	122	16.49
60-70	80	10.81
70-80	24	3.24
80-90	16	2.16
90-100	2	0.27

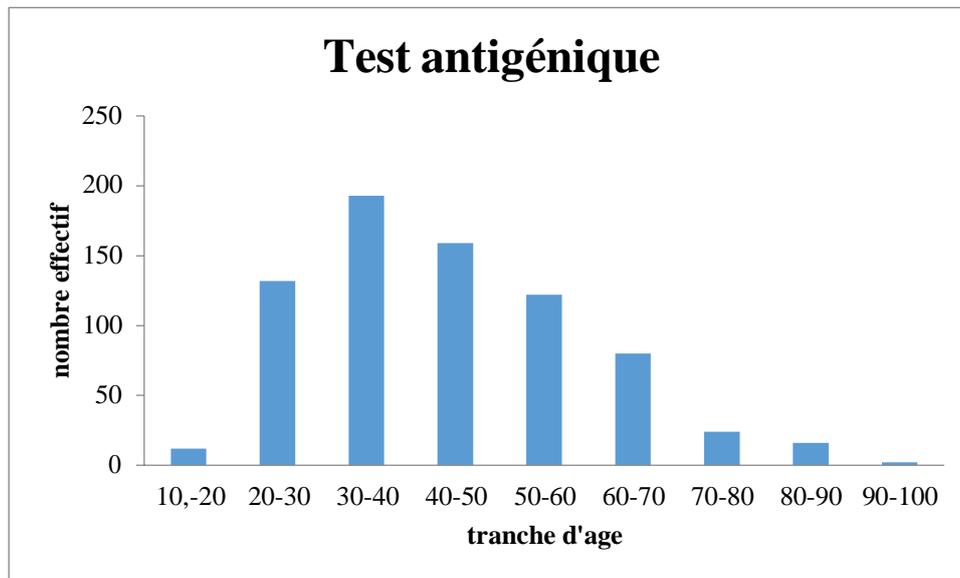


Figure 27: Répartition des positifs aux tests antigéniques selon la catégorie d'âge

#### Prévalence Test sérologique selon le sexe et l'âge

Sur les 1605 tests sérologiques effectués, un total de 485 individus est infecté par le SARS-CoV-2. Le taux d'infection était plus élevé chez les hommes comparativement aux femmes (61.44% Versus 38.56%) (Figure 28).

Il n'y a pas de différence significative entre le sexe et l'infection par le SARS-CoV-2 ( $p = 1$ ).

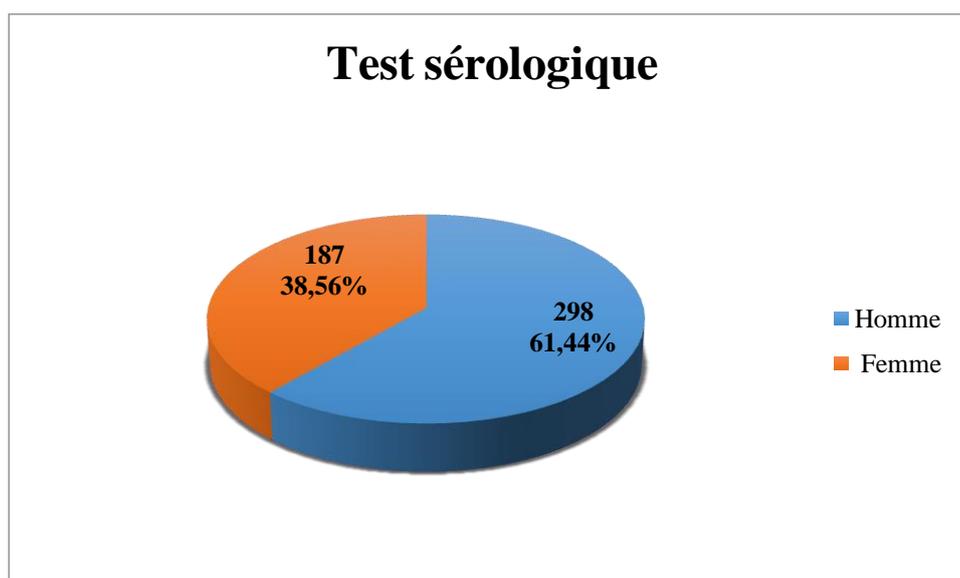


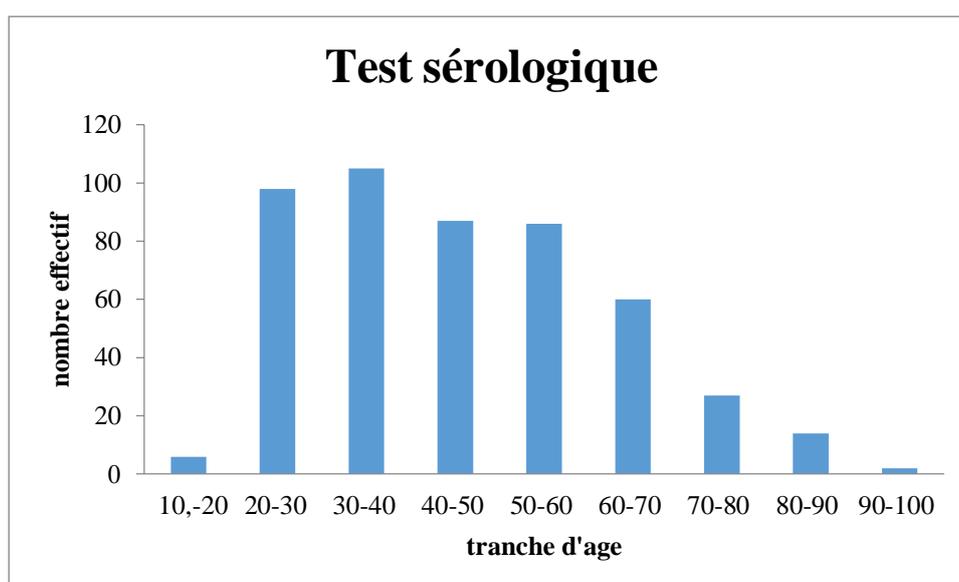
Figure 28 : Répartition des positifs aux tests sérologiques selon le genre

La répartition par âge rapporté en (figure 07) indique que La prévalence la plus élevée a été observée chez les patients âgés entre 30-40 ans (21,65%) suivie par la catégorie d'âge entre 20 à 30 ans (20,21%). La plus faible prévalence a été rapportée chez les patients âgés entre 90 100 ans (0.41%) (Voir tableau VIII) (figure 29).

Il n'y a pas de différence significative entre le sexe et l'infection par le SARS-CoV-2 ( $p = 1$ ).

**Tableau VIII: Répartition de test sérologique des individus infectés selon la catégorie d'âge.**

Age (ans)	Effectif	Pourcentage (%)
10-20	6	1.24
20-30	98	20.21
30-40	105	21.65
40-50	87	17.94
50-60	86	17.73
60-70	60	12.37
70-80	27	5.57
80-90	14	2.89
90-100	2	0.41

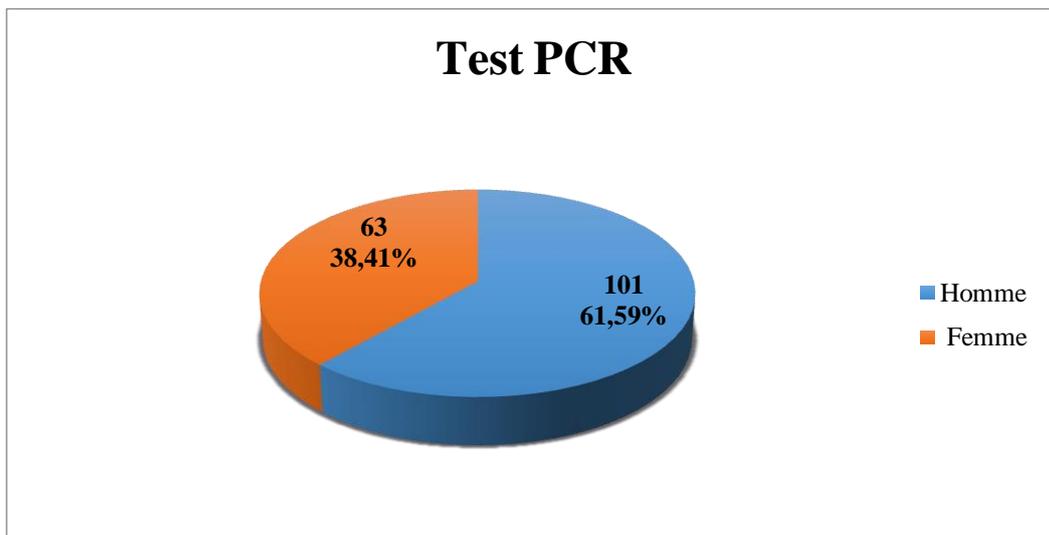


**Figure 29: Répartition des positifs aux tests sérologiques selon la catégorie d'âge**

### Prévalence Test PCR selon le sexe et l'âge

Sur les 374 tests effectués, 164 individus sont infectés par le SARS-CoV-2. La répartition des individus infectés selon le test PCR indique que le taux d'infection était plus élevé chez les hommes comparativement aux femmes (61,59% Versus 38,41%) (Figure 30).

Il n'y a pas de différence significative entre le sexe et l'infection par le SARS-CoV-2 ( $p = 1$ ).



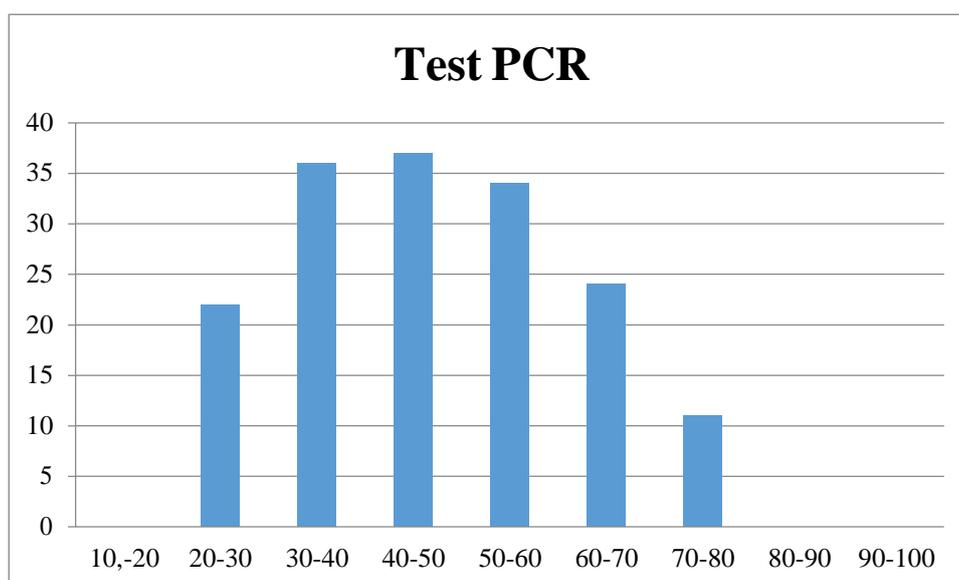
**Figure 30: Répartition des positifs aux tests PCR selon le genre**

La répartition par âge rapportée en (figure 09) indique que la prévalence la plus élevée a été observée chez les patients âgés entre 40-50 ans (22,56%) suivie par la catégorie d'âge entre 30 à 40 ans (21,95%). La plus faible prévalence a été rapportée chez les patients âgés entre 70-80 ans (6,71%) (Voir tableau IX) (figure 31).

Il n'y a pas de différence significative entre l'âge et l'infection par le SARS-CoV-2 ( $p = 1$ ).

**Tableau IX: Répartition de test PCR des individus infectés selon la catégorie d'âge**

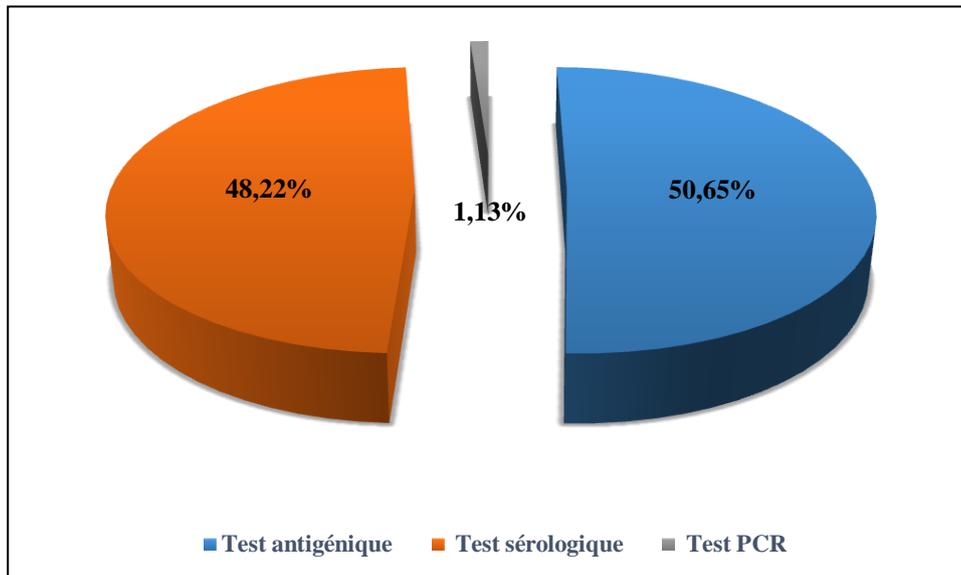
Age (ans)	Effectif	Pourcentage (%)
10-20	0	0.00
20-30	22	13.41
30-40	36	21.95
40-50	37	22.56
50-60	34	20.73
60-70	24	14.63
70-80	11	6.71
80-90	0	0.00
90-100	0	0.00

**Figure 31: Répartition des positifs aux tests PCR selon la catégorie d'âge**

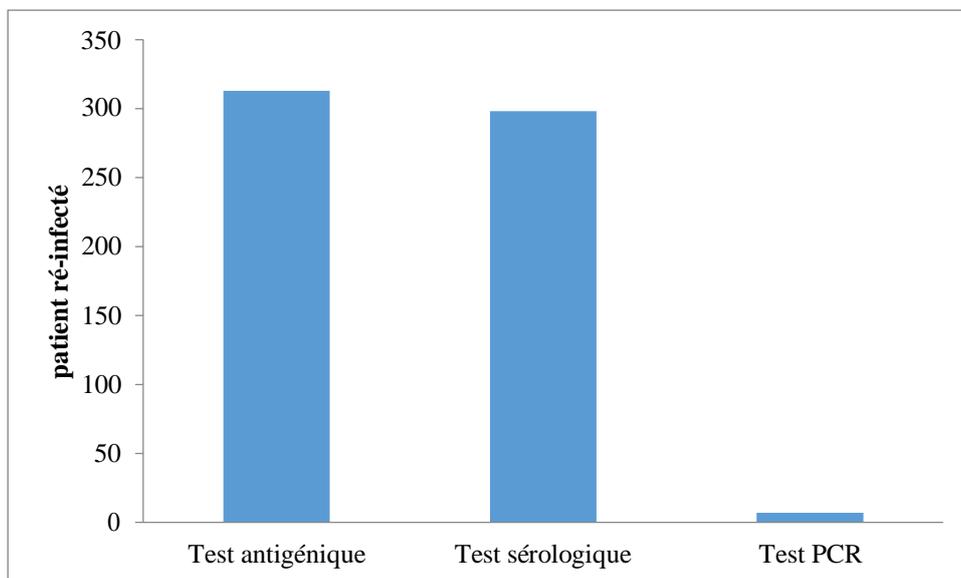
### Prévalence des individus re-testé positivement au COVID-19

Parmi 1389 patients infectés confirmé avec un diagnostic, 618 individus (44.49%) avait un re-positive test de SARS-CoV-2, dans le détail 313 ont effectué un test antigénique soit (50.65%) et 298

d'individus avec un test sérologique (48.22%) et 7 qui ont été re-testé positivement avec la PCR (1.13%). (Figure 32).

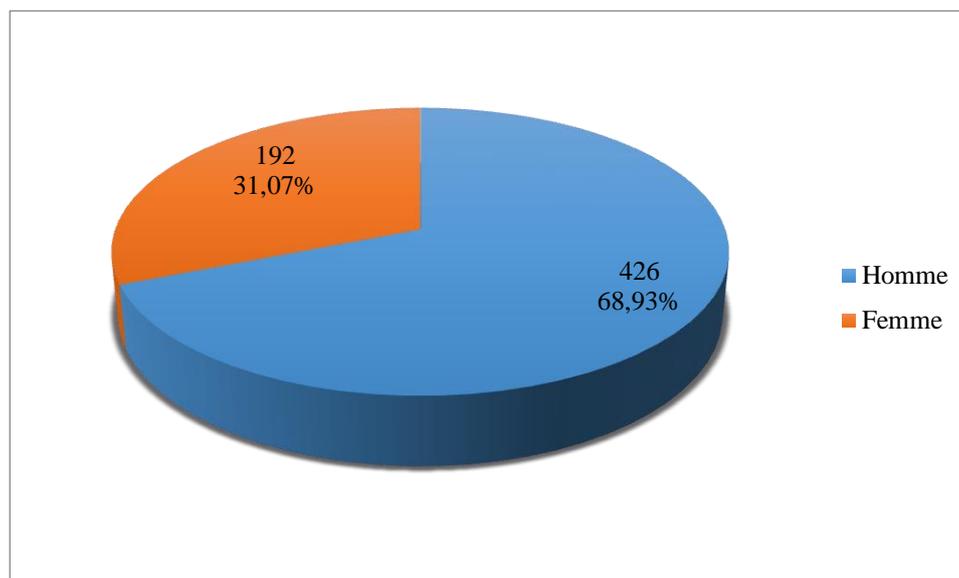


**Figure 32: Répartition des individus qui ont été testé une deuxième fois selon le type de test**



**Figure 33: Répartition des patients re-testé positivement selon les tests**

La répartition des individus qui ont effectué un deuxième test de diagnostic pour la COVID-19 et le résultat été positive indique que le taux d'infection chez le sexe masculin soient majoritaire (68.93%) que le sexe féminin (31.07%) (figure 34).

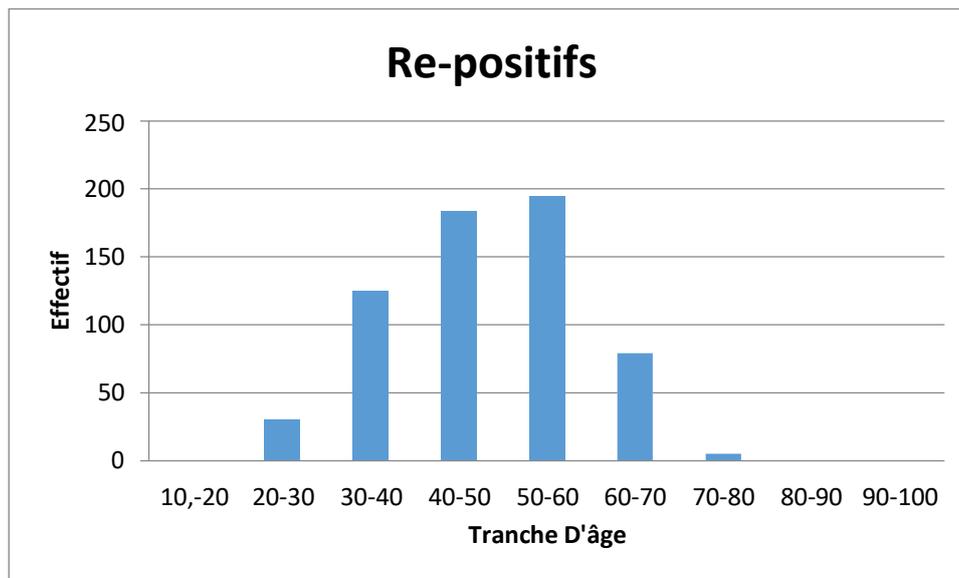


**Figure 34: Répartition des re-positifs aux tests selon le genre**

La répartition par âge rapporté en (figure 09) indique que La prévalence la plus élevée a été observé chez les patients âgés entre 50-60 ans (31,55%) suivie par la catégorie d'âge entre 40 à 50 ans (29,77%). La plus faible prévalence a été rapportée chez les patients âgés entre 70-80 ans (0.81%) (Voir tableau X) (figure 35).

**Tableau X: Répartition des individus re-testé positif selon la catégorie d'âge.**

Age (ans)	Effectif	Pourcentage (%)
10-20	0	0.00
20-30	30	4.85
30-40	125	20.23
40-50	184	29.77
50-60	195	31.55
60-70	79	12.78
70-80	5	0.81
80-90	0	0.00
90-100	0	0.00



**Figure 35: Répartition des re-positifs aux tests selon la tranche d'âge**

### 3. DISCUSSION

Les principales méthodes de détection de l'infection par le SRAS-CoV-2 et leur rôle a évolué au cours de la pandémie. Les tests moléculaires tels que la PCR sont très sensibles et spécifiques pour détecter l'ARN viral et sont recommandés par l'OMS pour confirmer le diagnostic chez les personnes symptomatiques et pour activer les mesures de santé publique. Les tests de détection rapide des antigènes détectent les protéines virales et, bien qu'ils soient moins sensibles que les tests moléculaires, ils présentent les avantages d'être plus faciles à réaliser, d'obtenir un résultat plus rapidement, d'être moins coûteux et de pouvoir détecter l'infection chez les personnes les plus susceptibles être à risque de transmettre le virus à d'autres. Avec le déploiement du vaccin, les tests d'anticorps (qui détectent la réponse de l'hôte à l'infection ou à la vaccination) peuvent être des outils de surveillance utiles pour informer les politiques publiques, mais ne doivent pas être utilisés pour fournir une preuve d'immunité, car les corrélats de protection restent flous.

Bien que la sensibilité et la spécificité soient des attributs importants d'un test, l'obtention d'un diagnostic correct chez un patient dépend également du moment de l'échantillonnage par rapport au stade de l'infection (tel que le nombre de jours après l'apparition des symptômes), de la qualité du prélèvement d'échantillons, de la maîtrise de où le test est effectué, et l'interprétation correcte des résultats. Pour les tests moléculaires ou antigéniques, la sensibilité la plus élevée se produit lorsque les charges virales sont élevées, ce qui se produit au début de l'infection (**Peeling et al., 2022**).

---

Les résultats relatifs au profil épidémiologique de la population infectés par le SARS-CoV-2, obtenus lors de cette étude, montrent que la COVID-19 affecte notamment plus les individus de sexe masculin (65.59%). En revanche, la prévalence est nettement moins élevée chez les femmes avec (34.41%). Dans notre contexte, cette prédominance masculine pourrait être le reflet des différences dans les activités sociales et culturelles entre les deux sexes. L'homme est généralement la source financière des familles, ce qui le pousse à aller travailler. Étant plus mobile et généralement en contact avec un nombre plus élevé de personnes que les femmes, il s'expose à un risque plus élevé de contamination que les femmes, plus souvent cantonnées au rôle de ménagère, et donc sédentaires. Des études ont expliqué l'effet de la différence de sexe dans l'infection par la COVID-19, une résistance plus élevée chez les femmes est observée, ce qui pourrait être dû aux hormones sexuelles féminines, alors que les hommes ont une résistance plus faible en raison de la forte expression du récepteur ACE2 auquel le coronavirus se lie facilement (**Statsenko et al., 2022**).

Des preuves accablantes provenant du monde entier suggèrent que l'âge lui-même est le facteur de risque le plus important de maladie grave et de décès par COVID-19 (**Kim et al., 2022**).

L'âge avancé a été décrit comme facteur de risque de maladie sévère. Les études et les rapports portant sur l'ensemble de la population soutiennent que l'âge est un facteur de risque important de la gravité clinique (**Zhang et al., 2022**). Notre étude a révélé que le COVID-19 cible principalement les populations âgées en raison du manque de défenses par un système immunitaire qui se détériore, des maladies sous-jacentes et du manque de vaccinations, le faible taux de transmission et la charge de morbidité symptomatique chez les enfants et les adolescents sont déroutants et justifient une enquête plus approfondie. Cela pourrait être attribué à une expression élevée de l'ACE2 dans les voies respiratoires supérieures ou à l'absence de réponse immunitaire excessive (par exemple tempête de cytokines) couramment observée chez les patients âgés.

La récurrence du COVID-19 peut être due soit à la réactivation d'un virus antérieur, c'est-à-dire à une rechute, soit à une réinfection par une nouvelle souche. Certains patients ont de très faibles niveaux d'anticorps neutralisants. Les résultats faussement négatifs sont plus conséquentes, car les personnes infectées, qui peuvent être asymptomatiques, peuvent ne pas être isolées et peuvent infecter les autres. La RT-PCR est considérée comme un test de diagnostic du COVID-19. La sensibilité des tests antigéniques rapides est généralement inférieure à celle de la RT-PCR. Le test sérologique (détection d'anticorps basée sur ELISA) a une spécificité supérieure à 99 % et une sensibilité de 96 % sur la base des évaluations de performances initiales (**Shah et al., 2022**). Il peut

être utilisé pour identifier une infection passée par le SARS-CoV-2 chez les personnes qui ont été infectées au moins 1 à 3 semaines auparavant.

La pandémie et les mesures d'accompagnement ont entraîné des changements dans les routines quotidiennes des gens, limité les interactions sociales, ainsi que formé des tensions entre les familles confinées ensemble, la peur de tomber malade et/ou de propager le virus, et le fait d'être malade dans l'environnement touché par la maladie (**Manchia et al., 2022**).

Un test positif pour COVID-19 entraînait de la peur et du stress, de l'incertitude et de l'anxiété quant à sa propre santé et à l'avenir, même dans l'absence de symptômes graves. De plus, les patients, en particulier durant la pandémie, ont été confrontés à la stigmatisation sociale et à la stigmatisation d'être infectés par le virus SARS-CoV-2. Parfois, ils éprouvaient un sentiment de rejet social, même de la part du personnel de l'établissement médical.

D'une part, c'était émotionnellement difficile car le diagnostic pouvait être confirmé. D'autre part, les émotions ont été paradoxalement adoucies par la prise de conscience de la forte probabilité d'être malade, ce qui signifiait "s'habituer" au rôle d'être diagnostiqué avec COVID-19. Dans cette situation, la conscience d'être malade, en un sens, s'est produite avant même que le diagnostic médical ne la confirme (**Bogusz et al., 2022**).

# CONCLUSION

## CONCLUSION

Deux ans après le début d'une pandémie qui a causé près de 6 millions de morts et a touché globalement les 7,9 milliards d'individus sur terre, nous nous demandons tous quand cette pandémie va se terminer ? Les vaccins ont apporté de l'espoir au monde, et le SRAS-CoV-2 est sans doute devenu l'un des virus les plus étudiés de l'histoire. Encore, d'un autre point de vue, cette pandémie a-t-elle eu un impact positif sur notre planète ? L'humanité, en vaut-elle vraiment la peine, compte tenu de notre pollution et de tous nos comportements destructeurs ! Cette pandémie est-elle la façon naturelle de dire que j'ai besoin d'une pause ? Peut-être, qui sait...

Cette étude épidémiologique qui a été effectuée sur 3714 individus diagnostiqués pour la COVID-19 dans le laboratoire BESSALEH de la wilaya de Bouira. A permis d'estimer les tranches d'âge, le sexe et le diagnostic effectuée pour la COVID-19. Les résultats ont révélé que 32% des personnes diagnostiquées ont été testées positives au COVID-19 par l'une des trois méthodes utilisées à savoir ; le test antigénique rapide, le test sérologique et la PCR. La méthode de diagnostic la plus demandée est le test antigénique rapide ce qui fait de lui l'outil de triage le plus rapide pour identifier les personnes les plus susceptibles de transmettre l'infection.

Notre étude a montré que la tranche d'âge de la population la plus touchée est entre 30-40 ans avec une prédominance du sexe masculin (65,59%) qui est supérieur à celui du sexe féminin (34,41%).

Grâce aux preuves scientifiques et à la conception de cet humble travail, beaucoup peuvent avoir un aperçu et se rapprocher de la réalité de ce qui s'est passé sur terre au cours des deux dernières années, comprendre ce qu'est un virus et ce qu'il peut faire.

**REFERENCES**  
**BIBLIOGRAPHIQUES**

---

**REFERENCE**

1. **Ababsa M., Aouissi H. A. (2020).**Current State of the Coronavirus (Covid-19) in Algeria. Health care.
2. **Akram A., Mannan N. (2020).** Molecular Structure, Pathogenesis and Virology of SARSCoV-2: A Review. Bangladesh Journal of Infectious Diseases, Vol. 7, pp. S36-S40.
3. **Alanagreh L., Alzoughool F., Atoum M. (2020).** The Human Coronavirus Disease COVID-19: Its Origin, Characteristics, and Insights into Potential Drugs and Its Mechanisms. Pathogens, Vol. 9(5), p. 331.
4. **Algerieeco (2022).**Covid-19 : Sidal commercialise le vaccin CoronaVac. Sur Algérie eco<<https://www.algerie-eco.com/2022/01/13/covid-19-sidal-commercise-le-vaccin-coronavac/>>[En Ligne].
5. **Algerie presse service (2022).**Coronavirus: aucun nouveau cas et aucun décès. Sur APS <<https://www.aps.dz/sante-science-technologie/139232-coronavirus-aucun-nouveau-cas-et-aucun-deces>> [En Ligne].
6. **Anastasopoulou S., Mouzaki A. (2020).** The biology of SARS-CoV-2 and the ensuing COVID-19. AchaikiIatriki, Vol. 39(1), pp. 29-35.
7. **Andersen K. G., Rambaut A., Lipkin W. I., Holmes E. C., Garry R. F. (2020).** The proximal origin of SARS-CoV-2. Nature Medicine, Vol. 26(4), pp. 450-452.
8. **Atzrodt C. L., Maknojia I., McCarthy R. D. P., Oldfield T. M., Po J., Ta K. T. L., Stepp H. E., Clements T. P. (2020).** A Guide to COVID-19: a global pandemic caused by the novel coronavirus SRAS-CoV-2. The FEBS Journal.
9. **Avula A., Nalleballe K., Narula N., Sapozhnikov S., Dandu V., Toom S., Glaser A., Elsayegh D. (2020).** COVID-19 presenting as stroke. Brain, Behavior, and Immunity.
10. **Azkur A. K., Akdis M., Azkur D., Sokolowska M., Van de Veen W., Brügggen M., O'Mahony L., Gao Y., Nadeau K., Akdis C. A. (2020).**Immune response to SRASCoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. Allergy.

- 
11. **Banerjee S., Dhar S., Bhattacharjee S., Bhattacharjee P. (2020).** Decoding the lethal effect of SARS-CoV-2 (novel coronavirus) strains from global perspective: molecular pathogenesis and evolutionary divergence. bioRxiv 2020.04.06.027854 [Preprint].
  12. **Bansal M. (2020).** Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, Vol. 14(3), pp. 247-250.
  13. **Behl, T., Kaur, I., Aleya, L., Sehgal, A., Singh, S., Sharma, N., Bhatia, S., Al-Harrasi, A., & Bungau, S. (2022).** CD147-spike protein interaction in COVID-19: Get the ball rolling with a novel receptor and therapeutic target. *The Science of the total environment*
  14. **Bhowmik D., Pal S., Lahiri A., Talukdar A., Paul S. (2020).** Emergence of multiple variants of SARS-CoV-2 with signature structural changes. bioRxiv 062471 [Preprint].
  15. **Biopyrenees (2022).** Coronavirus covid-19. Sur Biopyrenees <<https://www.biopyrenees.com/coronavirus-covid-19>> [En ligne].
  16. **Bogusz, R., Nowakowska, L., Majchrowska, A., Patryn, R., Pawlikowski, J., Zagaja, A., Kiciński, P., Pacyna, M., & Puacz, E. (2022).** Convalescents' Reports on COVID-19 Experience-A Qualitative Study. *International journal of environmental research and public health*, 19(10), 6147.
  17. **Bonnaire A. C. (2020).** Raoult, social distancing and the rebellious French - A reflection on COVID-19 treatments online debates. *Social anthropology : the journal of the European Association of Social Anthropologists = Anthropologie sociale*, 10.1111/1469-8676.12859. Advance online publication.
  18. **Casabianca, A., Orlandi, C., Amagliani, G., Magnani, M., Brandi, G., & Schiavano, G. F. (2022).** SARS-CoV-2 RNA Detection on Environmental Surfaces in a University Setting of Central Italy. *International journal of environmental research and public health*, Vol. 19(9).
  19. **Casadevall A., Pirofski L. (2020).** The convalescent sera option for containing COVID-19. *Journal of Clinical Investigation*, Vol. 130(4), pp. 1545-1548.
  20. **Cascella, M., Rajnik, M., Aleem, A., Dulebohn, S. C., & Di Napoli, R. (2022).** Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19).
  21. **Chari L., Golubnitschaja O. (2020).** Covid-19 pandemic by the “real-time” monitoring: the Tunisian case and lessons for global epidemics in the context of 3PM strategies. *EPMA Journal*, Vol. 11(2), p. 133-138
  22. **Chen J. (2020).** Pathogenicity and transmissibility of 2019-nCoV-A quick overview and comparison with other emerging viruses. *Microbes and Infection*, Vol. 22(2), pp. 69-71

- 
23. **Cheng P., Zhu H., Witteles R. M., Wu J. C., Quertermous T., Wu S. M., Rhee J.-W. (2020).** Cardiovascular Risks in Patients with COVID-19: Potential Mechanisms and Areas of Uncertainty. *CurrentCardiology Reports*, Vol. 22(5), pp. 34.
  24. **Chung, J. Y., Thone, M. N., & Kwon, Y. J. (2021).** COVID-19 vaccines: The status and perspectives in delivery points of view. *Advanced drugdeliveryreviews*, Vol. 170, pp. 1–25.
  25. **Cohen J., Kupferschmidt K. (2020).** Countries test tactics in ‘war’ against COVID-19. *Science*, Vol. 367(6484), pp. 1287-1288
  26. **Coutard B., Valle C., De Lamballerie X. N., Canard B., Seidah N. G., Decroly E. (2020).** The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade. *Antiviral Research*, Vol. 176, p. 104742.
  27. **Cunningham A. C., Goh H. P., Koh D. (2020).** Treatment of COVID-19: old tricks for new challenges. *Critical Care*, Vol. 24(1).
  28. **Davidson, A. M., Wysocki, J., & Battle, D. (2020).** Interaction of SARS-CoV-2 and Other Coronavirus With ACE (Angiotensin-Converting Enzyme)-2 as Their Main Receptor: Therapeutic Implications. *Hypertension*, Vol. 76(5), pp. 1339–1349.
  29. **De Soto J., Hakim S., Boyd F. (2020).** The Pathophysiology of Virulence of the COVID-19. *Preprints 2020040077*.
  30. **Dworakowska D., Grossman A. B. (2020).** Thyroid disease in the time of COVID-19. *Endocrine*
  31. **El Moudjahid (2021).** Production de vaccin anti-Covid par Soidal : L’Algérie table sur 200 millions de doses par an. Sur El Moudjahid <<https://www.elmoudjahid.dz/fr/nation/production-de-vaccin-anti-covid-par-soidal-l-algerie-table-sur-200-millions-de-doses-par-an-15103>> [En ligne].
  32. **Essalmani, R., Jain, J., Susan-Resiga, D., Andréo, U., Evagelidis, A., Derbali, R. M., Huynh, D. N., Dallaire, F., Laporte, M., Delpal, A., Sutto-Ortiz, P., Coutard, B., Mapa, C., Wilcoxon, K., Decroly, E., Nq Pham, T., Cohen, É. A., & Seidah, N. G. (2022).** Distinctive Roles of Furin and TMPRSS2 in SARS-CoV-2 Infectivity. *Journal of virology*, Vol. 96(8).
  33. **Feng S., Shen C., Xia N., Song W., Fan M., Cowling B. J. (2020).** Rational use of face masks in the COVID-19 pandemic. *The Lancet Respiratory Medicine*, Vol. 8(5), pp. 434-436.
  34. **Google Actualité (2022).** Statistique de la Wilaya de Bouira. Sur news google<<https://news.google.com/covid19/map?hl=fr&mid=%2Fm%2F055mgm&gl=FR&ceid=FR%3Afr>> [En ligne].

- 
35. **Gorbalenya A. E., Baker S. C., Baric R. S., De Groot R. J., Drosten C., Gulyaeva A. A., Haagmans B. L., Lauber C., Leontovich A. M., Neuman B. W., Penzar D., Perlman S., Poon L. M. Samborskiy D. V., Sidorov I. A., Sola I., Ziebuhr J. (2020).** The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nature Microbiology*, Vol. 5(4), pp. 536-544.
  36. **Guarner J. (2020).** Three Emerging Coronaviruses in Two Decades. *American Journal of Clinical Pathology*, Vol. 153(4), pp. 420-421.
  37. **Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Krüger N., Herrler T., Erichsen S., Schiergens T. S., Herrler G., Wu N.-H., Nitsche A. (2020).** SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*, Vol. 181(2), pp. 271-280.
  38. **Howard J., Huang A., Li Z., Tufekci Z., Zdimal V., Van der Westhuizen H.-M., Von Delft A., Price A., Fridman L., Tang L.-H., Tang V., Watson G. L., Bax C. E., Shaikh R., Questier F., Hernandez D., Chu L. F., Ramirez C. M., Rimoim A. W. (2020).** Face Masks Against COVID-19: An Evidence Review. Preprints 2020040203.
  39. **Jin Y., Yang H., Ji W., Wu W., Chen S., Zhang W., Duan G. (2020).** Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses*, Vol. 12(4), p. 372.
  40. **Jogalekar M. P., Veerabathini A., Gangadaran P. (2020).** Novel 2019 coronavirus: Genome structure, clinical trials, and outstanding questions. *Experimental Biology and Medicine*, pp. 1-6.
  41. **Kim, J., Blaum, C., Ferris, R., Arcila-Mesa, M., Do, H., Pulgarin, C., Dolle, J., Scherer, J., Kalyanaraman Marcello, R., & Zhong, J. (2022).** Factors associated with hospital admission and severe outcomes for older patients with COVID-19. *Journal of the American Geriatrics Society*.
  42. **Lai C.-C., Shih T.-P., Ko W.-C., Tang H.-J., Hsueh P.-R. (2020).** Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *International Journal of Antimicrobial Agents*, Vol. 55(3), p. 105924.
  43. **Lam T. T.-Y., Shum M. H.-H., Zhu H.-C., Tong Y.-G., Ni X.-B., Liao Y.-S., Wei W., Cheung W. Y.-M., Li W.-J., Li L.-F., Leung G. M., Holmes E. C., Hu Y.-L., Guan Y. (2020).** Identifying SARS-CoV-2 related coronaviruses in Malayan pangolins. *Nature*.
  44. **Li H., Liu L., Zhang D., Xu J., Dai H., Tang N., Su X., Cao B. (2020).** SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *The Lancet*, 2020, Vol. 395(10235), pp. 1517-1520.

- 
45. **Li L., Yang Z., Dang Z., Meng C., Huang J., Meng H., Wang D., Chen G., Zhang J., Peng H., Shao Y. (2020).** Propagation analysis and prediction of the COVID-19. *Infectious Disease Modelling*, Vol. 5, pp. 282-292.
  46. **Li Q., Guan X., Wu P., Wang X., Zhou L., Tong Y., Ren R., Leung K. S. M., Lau E. H. Y., Wong J. Y. (2020).** Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia. *The New England Journal of Medicine*, Vol. 382(13), pp. 1199-1207.
  47. **Li X., Geng M., Peng Y., Meng L., Lu S. (2020).** Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, Vol. 10(2), pp. 102-108.
  48. **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., Ye F. (2020).** Development and Clinical Application of A Rapid IgM-IgG Combined Antibody Test for SRAS-CoV-2 Infection Diagnosis. *Journal of Medical Virology*, pp. 1-7.
  49. **Lin L., Lu L., Cao W., Li T. (2020).** Hypothesis for potential pathogenesis of SARSCoV-2 infection—a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerging Microbes & Infections*, Vol. 9(1), pp. 727-732.
  50. **Lotfi B., Farshid S., Dadashzadeh N., Valizadeh R., Rahimi M. M. (2020).** Is Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Associated with Renal Involvement? A Review of Century Infection. *Jundishapur Journal of Microbiology*, Vol. 13(4), p. e102899
  51. **Lu R., Zhao X., Li J., Niu P., Yang B., Wu H., Wang W., Song H., Huang B., Zhu N., Bi Y., Ma X., Zhan F., Wang L., Hu T., Zhou H., Hu Z., Zhou W., Zhao L., Chen J., Meng Y., Wang J., Lin Y., Yuan J., Xie Z., Ma J., Liu W. J., Wang D., Xu W., Holmes E. C., Gao G. F., Wu G., Chen W., She W., Tan W. (2020).** Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet*, Vol. 395(10224), pp. 565-574.
  52. **Lu X., Zhang L., Du H., Zhang J., Li Y. Y., Qu J., Zhang W., Wang Y., Bao S., Li Y., Wu C., Liu H., Liu D., Shao J., Peng X., Yang Y., Liu Z., Xiang Y., Zhang F., Silva R. M., Pinkerton K. E., Shen K., Xiao H., Xu S., Wong G. W. K. (2020).** SARSCoV-2 Infection in Children. *The New England Journal of Medicine*, Vol. 382(17), pp. 1663-1665.
  53. **Manchia, M., Gathier, A. W., Yapici-Eser, H., Schmidt, M. V., de Quervain, D., van Amelsvoort, T., Bisson, J. I., Cryan, J. F., Howes, O. D., Pinto, L., van der Wee, N. J., Domschke, K., Branchi, I., & Vinkers, C. H. (2022).** The impact of the prolonged COVID-19

- 
- pandemic on stress resilience and mental health: A critical review across waves. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 55, 22–83.
54. **Mani J. S., Johnson J. B., Steel J. C., Broszczak D. A., Neilsen P. M., Walsh K. B., Naiker M. (2020).** Natural product-derived phytochemicals as potential agents against coronaviruses: A review. *Virus Research*, Vol. 284, p. 197989.
55. **Morawska L., Cao J. (2020).** Airborne transmission of SARS-CoV-2: The world should face the reality. *Environment International*, Vol. 139, p. 105730.
56. **Oberemok V. V., Laikova K. V., Yurchenko K. A., Fomochkina I. I., Kubyshkin A. V. (2020).**SARS-CoV-2 will continue to circulate in the human population: an opinion from the point of view of the virus-host relationship. *Inflammation Research*, Vol. 69(7), pp. 635-640.
57. **Organisation de santé mondiale (2021).**L'Algérie vaccine 10 % de la population générale contre la COVID-19. Sur OMS <<https://www.afro.who.int/fr/news/lalgerie-vaccine-10-de-la-population-generale-contre-la-covid-19>> [En ligne].
58. **Ou X., Liu Y., Lei X., Li P., Mi D., Ren L., Guo L., Guo R., Chen T., Hu J., Xiang Z., Mu Z., Chen X., Chen J., Hu K., Jin Q., Wang J., Qian Z. (2020).** Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SRAS-CoV. *Nature Communications*, Vol. 11(1), p. 1620.
59. **Paoli D., Pallotti F., Colangelo S., Basilico F., Mazzuti L., Turriziani O., Antonelli G., Lenzi A., Lombardo F. (2020).**Study of SARS-CoV-2 in semen and urine samples of a volunteer with positive naso-pharyngeal swab. *Journal of Endocrinological Investigation*.
60. **Pakdel, M., Pouralizadeh, N., Faramarzi, R., Boskabadi, H., & Mamouri, G. (2022).** Nouveau-nés infectés par le Covid-19 : existe-t-il un autre processus de traitement ?. *Journal des rapports de cas de chirurgie pédiatrique*.
61. **Patel J. C., Tulswani R., Khurana P., Sharma Y. K., Ganju L., Kumar B., Sugadev R. (2020).** Identification of pulmonary comorbid diseases network based repurposing effective drugs for COVID-19. Preprint.
62. **Peeling, R. W., Heymann, D. L., Teo, Y. Y., & Garcia, P. J. (2022).** Diagnostics for COVID-19: moving from pandemic response to control.
63. **Pereira A. (2020).** Long-Term Neurological Threats of COVID-19: A Call to Update the Thinking About the Outcomes of the Coronavirus Pandemic. *Frontiers in Neurology*, Vol. 11, p. 308.

- 
64. **Pillaiyar T., Meenakshisundaram S., Manickam M. (2020).** Recent discovery and development of inhibitors targeting coronaviruses. *Drug Discovery Today*, Vol. 25(4), pp. 668-688.
  65. **Prabhakar H., Mahajan C., Kapoor I. (2020).** COVID 19 and Neuroinvasion. *Anesthesia & Analgesia*, p. 1.
  66. **Prates E. T., Garvin M. R., Pavicic M., Jones P., Shah M., Alvarez C., Kainer D., Demerdash O., Amos B. K., Geiger A., Pestian J., Jin K., Mitelpunkt A., Bardes E., Aronow B., Jacobson D. (2020).** Functional Immune Deficiency Syndrome via Intestinal Infection in COVID-19. *bioRxiv* 028712 [Preprint].
  67. **Promptchara E., Ketloy C., Palaga T. (2020).** Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SRAS and MERS epidemic. *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology*, Vol. 38, pp. 1-9.
  68. **Pustake, M., Tambolkar, I., Giri, P., & Gandhi, C. (2022).** SARS, MERS and CoVID-19: An overview and comparison of clinical, laboratory and radiological features. *Journal of familymedicine and primary care*, Vol. 11(1), pp. 10–17.
  69. **Rabi F. A., Al Zoubi M. S., Kasasbeh G. A., Salameh D. M., Al-Nasser A. D. (2020).** SARS-CoV-2 and Coronavirus Disease 2019: What We Know So Far. *Pathogens*, Vol. 9(3), p. 231.
  70. **Rehman S. Ur, Shafique L., Ihsan A., Liu Q. (2020).** Evolutionary Trajectory for the Emergence of Novel Coronavirus SARS-CoV-2. *Pathogens*, Vol. 9(3), p. 240.
  71. **Richardson P. J., Ottaviani S., Prella A., Stebbing J., Casalini G., Corbellino M. (2020).** CNS penetration of potential anti-COVID-19 drugs. *Journal of Neurology*
  72. **Romano M., Ruggiero A., Squeglia F., Maga G., Berisio R. (2020).** A Structural View of SARS-CoV-2 RNA Replication Machinery: RNA Synthesis, Proofreading and Final Capping. *Cells*, Vol. 9(5), p. 1267.
  73. **Saeed M. A., Zaher T. I., Khorshed S. E., Saraya M., Mahmoud T. M., Emara M. H., Mahrous A. M., Hassan Ahmed N., Khattab F. M., Abdelmaksoud M. A., Emara E. H., Bekhit A. N. E., Khaled A., Eleda M., Fahim N. K. (2020).** The SRAS-COV2 (COVID-19) Pandemic: What Clinicians should know. *Afro-Egyptian Journal of Infectious and Endemic Diseases*, Vol. 10(2), pp. 61-64.
  74. **Sapkota, A., & (M.pharma), D. (2022).** Treatment options and Vaccines updates of COVID-19. Retrieved 11 June 2022, from <https://microbenotes.com/treatment-vaccines-covid-19/>.

- 
75. **Science et avenir (2020)**. Covid-19 : des images inédites du coronavirus Sras-CoV-2. Sur science et avenir <[https://www.sciencesetavenir.fr/sante/le-coronavirus-covid-19-en-images\\_141916](https://www.sciencesetavenir.fr/sante/le-coronavirus-covid-19-en-images_141916)>[En ligne].
76. **Selvam, K., Najib, M. A., Khalid, M. F., Mohamad, S., Palaz, F., Ozsoz, M., & Aziah, I. (2021)**. RT-LAMP CRISPR-Cas12/13-Based SARS-CoV-2 Detection Methods. *Diagnostics*, Vol. 11(9), pp. 1646.
77. **Shah, A. K., & Raul, M. U. (2021)**. (RE) currences in COVID-19: (RE)-activation or (RE)-infection?. *Journal of family medicine and primary care*, 10(4), 1525–1529.
78. **Shang J., Ye G., Shi K., Wan Y., Luo C., Aihara H., Geng Q., Auerbach A., Li F. (2020)**. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. *Nature*, Vol. 581(7807), pp. 221-224.
79. **Shi Y., Wang Y., Shao C., Huang J., Gan J., Huang X., Bucci E., Piacentini M., Ippolito G., Melino G. (2020)**. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Cell Death and Differentiation*, Vol. 27(5), pp. 1451-1454.
80. **Statista (2022)**. <<https://www.statista.com/statistics/1107808/algeria-daily-increase-of-coronavirus-cases/>> [En ligne].
81. **Statsenko, Y., Al Zahmi, F., Habuza, T., Almansoori, T., Smetanina, D., & Simiyu, G. et al. (2022)**. Impact of Age and Sex on COVID-19 Severity Assessed From Radiologic and Clinical Findings. *Frontiers In Cellular And Infection Microbiology*, 11. doi: 10.3389/fcimb.2021.777070.
82. **Stawiski E. W., Diwanji D., Suryamohan K., Gupta R., Fellouse F. A., Sathirapongsasuti J. F., Liu J., Jiang Y.-P., Ratan A., Mis M., Santhosh D., Somasekar S., Mohan S., Phalke S., Kuriakose B., Antony A., Junutula J. R., Schuster S. C., Jura N., Seshagiri S. (2020)**. Human ACE2 receptor polymorphisms predict SARS-CoV-2 susceptibility. *bioRxiv* 024752 [Preprint].
83. **Taherizadeh M., Tabibzadeh A., Panahi M., Safarnezhad Tameshkel F., Golahdooz M., Karbalaie Niya M. H. (2020)**. An Introduction to SRAS Coronavirus 2; Comparative Analysis with MERS and SRAS Coronaviruses: A Brief Review. *Iranian Journal of Public Health*, Vol. 49(1), pp. 30-37.
84. **Tang X., Wu C., Li X., Song Y., Yao X., Wu X., Duan Y., Zhang H., Wang Y., Qian Z. (2020)**. On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2. *National Science Review*, pp. 1-12.

- 
85. **The New York Times (2022).** Coronavirus Vaccine Tracker. In : nytimes<<https://www.nytimes.com/interactive/2020/science/coronavirus-vaccine-tracker.html>> [En ligne].
86. **To K. K.-W., Tsang O. T.-Y., Leung W.-S., Tam A. R., Wu T.-C., Lung D. C., Yip C. C.-Y., Cai J.-P., Chan J. M.-C., Chik T. S.-H., Lau D. P.-L., Choi C. Y.-C., Chen L., Chan W.-M., Chan K.-H., Ip J. D., Ng A. C.-K., Poon R. W.-S., Luo C.-T., Cheng V. C.-C., Chan J. F.-W., Hung I. F.-N., Chen Z., Chen H., Yuen K.-Y. (2020).** Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*, Vol. 20(5), pp. 565-574.
87. **Ulrich H., Pillat M. M. (2020).** CD147 as a Target for COVID-19 Treatment: Suggested Effects of Azithromycin and Stem Cell Engagement. *Stem Cell Reviews and Reports*, Vol. 16(3), pp. 434-440.
88. **Valencia D. N. (2020).** Brief Review on COVID-19: The 2020 Pandemic Caused by SARS-CoV-2. *Cureus*, Vol. 12(3), p. e7386.
89. **Van D. N., Bushmaker, T., Morris, D. H., Holbrook, M. G., Gamble, A., Williamson, B. N., Tamin, A., Harcourt, J. L., Thornburg, N. J., Gerber, S. I., Lloyd-Smith, J. O., de Wit, E., & Munster, V. J. (2020).** Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *The New England journal of medicine*, Vol. 382(16), pp. 1564–1567.
90. **Verity R., Okell L. C., Dorigatti I., Winskill P., Whittaker C., Imai N., CuomoDannenburg G., Thompson H., Walker P. G. T., Fu H. (2020).** Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *The Lancet Infectious Diseases*, Vol. 20(6), pp. 669-677.
91. **Walls A. C., Park Y.-J., Tortorici M. A., Wall A., McGuire A. T., Velesler D. (2020).** Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell*, Vol. 180(2), pp. 281-292.
92. **Wang C. J., Ng C. Y., Brook R. H. (2020).** Response to COVID-19 in Taiwan. *The Journal of the American Medical Association*, Vol. 323(14), p. 1341.
93. **Wang X., Xu W., Hu G., Xia S., Sun Z., Liu Z., Xie Y., Zhang R., Jiang S., Lu L. (2020).** SARS-CoV-2 infects T lymphocytes through its spike protein-mediated membrane fusion. *Cellular & Molecular Immunology*.
94. **Wang Q., Qiu Y., Li J.-Y., Zhou Z.-J., Liao C.-H., Ge X.-Y. (2020).** A Unique Protease Cleavage Site Predicted in the Spike Protein of the Novel Pneumonia Coronavirus (2019-nCoV) Potentially Related to Viral Transmissibility. *Virologica Sinica*.

- 
95. **Whittaker A., Anson M., Harky A. (2020).** Neurological Manifestations of COVID19: A systematic review and current update. *Acta NeurologicaScandinavica*, pp. 1-9.
  96. **World Health Organization. (2020).** Laboratory Testing For Coronavirus Disease (COVID-19) In Suspected Human Cases: Interim Guidance. In : World Health Organization. < <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331501> > [Enligne].
  97. **Wu C., Liu Y., Yang Y., Zhang P., Zhong W., Wang Y., Wang Q., Xu Y., Li M., Li X. (2020).** Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods. *Acta PharmaceuticaSinica B*, Vol. 10(5), pp. 766-788.
  98. **Wu D., Wu T., Liu Q., Yang Z. (2020).**The SARS-CoV-2 outbreak: What we know. *International Journal of InfectiousDiseases*, Vol. 94, pp. 44-48.
  99. **Wu, W., Shi, D., Zhu, X., Xie, J., Xu, X., Chen, Y., Wu, J., & Li, L. (2022).**Characteristics of COVID-19 Patients With SARS-CoV-2 Positivity in Feces. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 12, 853212.
  - 100.**Xia J., Tong J., Liu M., Shen Y., Guo D. (2020).** Evaluation of coronavirus in tears and conjunctival secretions of patients with SRAS-CoV-2 infection. *Journal of MedicalVirology*, Vol. 92(6), pp. 589-594.
  - 101.**Xia S., Lan Q., Su S., Wang X., Xu W., Liu Z., Zhu Y., Wang Q., Lu L., Jiang S. (2020).**The role of furin cleavage site in SARS-CoV-2 spike protein-mediated membrane fusion in the presence or absence of trypsin. *Signal Transduction TargetedTherapy*, Vol. 5(1).
  - 102.**Xiao F., Tang M., Zheng X., Liu Y., Li X., Shan H. (2020).** Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology*, Vol. 158(6), pp. 1831-1833.
  - 103.**Xu, J., & Cao, B. (2022).** Lessons learnt from hydroxychloroquine/azithromycin in treatment of COVID-19. *The Europeanrespiratory journal*, 59(1), 2102002.
  - 104.**Xu X., Han M., Li T., Sun W., Wang D., Fu B., Zhou Y., Zheng X., Yang Y., Li X., Zhang X., Pan A., Wei H. (2020).** Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, Vol. 117(20), pp. 10970-10975.
  - 105.**Xu Xi, Yu C., Qu J., Zhang L., Jiang S., Huang D., Chen B., Zhang Z., Guan W., Ling Z., Jiang R., Hu T., Ding Y., Lin L., Gan Q., Luo L., Tang X., Liu J. (2020).** Imaging and clinical features of patients with 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, Vol. 47(5), pp. 1275-1280

- 
106. **Yan Y., Shin W. I., Pang Y. X., Meng Y., Lai J., You C., Zhao H., Lester E., Wu T., Pang C. H. (2020).** The First 75 Days of Novel Coronavirus (SARS-CoV-2) Outbreak: Recent Advances, Prevention, and Treatment. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, Vol. 17(7), p. 2323.
107. **Yang Y., Peng F., Wang R., Guan K., Jiang T., Xu G., Sun J., Chang C. (2020).** The deadly coronaviruses: The 2003 SRAS pandemic and the 2020 novel coronavirus epidemic in China. *Journal of Autoimmunity*, Vol. 109, p. 102434.
108. **Yeo C., Kaushal S., Yeo D. (2020).** Enteric involvement of coronaviruses: is faecal–oral transmission of SARS-CoV-2 possible?. *The Lancet Gastroenterology&Hepatology*, Vol. 5(4), pp. 335-337.
109. **Yi Y., Lagniton P. N. P., Ye S., Li E., Xu R.-H. (2020).** COVID-19: what has been learned and to be learned about the novel coronavirus disease. *International Journal of Biological Sciences*, Vol. 16(10), pp. 1753-1766.
110. **Zhang, H., Wu, Y., He, Y., Liu, X., Liu, M., Tang, Y., Li, X., Yang, G., Liang, G., Xu, S., Wang, M., & Wang, W. (2022).** Age-Related Risk Factors and Complications of Patients With COVID-19: A Population-Based Retrospective Study. *Frontiers in medicine*, 8, 757459.
111. **Zhang L., Lin D., Sun X., Curth U., Drosten C., Sauerhering L., Becker S., Rox K., Hilgenfeld R. (2020).** Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease provides a basis for design of improved  $\alpha$ -ketoamide inhibitors. *Science*, Vol. 368(6489), pp. 409-412.
112. **Zhao J., Yuan Q., Wang H., Liu W., Liao X., Su Y., Wang X., Yuan J., Li T., Li J., Qian S., Hong C., Wang F., Liu Y., Wang Z., He Q., Li Z., He B., Zhang T., Fu Y., Ge S., Liu L., Zhang J., Xia N., Zhang Z. (2020).** Antibody responses to SARSCoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *ClinicalInfectiousDiseases*.
113. **Zheng Y.-Y., Ma Y.-T., Zhang J.-Y., Xie X. (2020).** COVID-19 and the cardiovascular system. *Nature ReviewsCardiology*, Vol. 17(5), pp. 259-260.
114. **Zhou P., Yang X.-L., Wang X.-G., Hu B., Zhang L., Zhang W., Si H.-R., Zhu Y., Li B., Huang C.-L., Chen H.-D., Chen J., Luo Y., Guo H., Jiang R.-D., Liu M.-Q., Chen Y., Shen X.-R., Wang X., Zheng X.-S., Zhao K., Chen Q.-J., Deng F., Liu L.-L., Yan B., Zhan F.-X., Wang Y.-Y., Xiao G.-F., Shi Z.-L. (2020).** A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, Vol. 579 (7798), pp. 270-273.