



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et la Recherche Scientifique
Université Larbi TBESSI -Tébessa
Faculté des Sciences Exactes et Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie Appliqué



Mémoire de Master

Domaine: Science de la nature et de la vie

Filière: Sciences biologiques

Option : Biologie Moléculaire et Cellulaire

Thème

**Méthodes d'évaluation des tests de diagnostic en biologie
médicale (Tests De COVID – 19 ; Comme Exemple)**

Présenté et soutenu par:

JOUINI SARA

MEGAOUIB AHLEM

HAFSA NOUSSAIBA

Devant le jury :

M. DAKAK Ahmed	MCA	Université de Tébessa	président
M. BENLAKEHAL Amar	MAA	Université de Tébessa	promoteur
M. MIHI Ali	MAA	Université de Tébessa	Examineur

Date de soutenance : 08/06/2022

Note :.....

Mention :.....

Année universitaire 2021/2022

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



DEDICASSE

DEDICASSE

A Dieu pour le louange, du fond du cœur jusqu'au trône du Saint, louange a toi.
Au paradis sur terre, au pont qui me monte au ciel, avec une maison chaleureuse et un grand cœur et tendre.

Ma troisième main et mon premier miracle A qui tous mes succès sont dignes.

A la prunelle de mes yeux, qui m'a quitté : Ma chère mère.

À la main pure qui a enlevé de notre chemin les épines de l'échec, à mon péché et à la lumière de mon chemin,

À mon premier bien-aimé, mon troisième œil et mon refuge après Dieu... à ce grand homme...

Mon Cher père

A tous ceux qui ont cru en moi et que j'ai pu atteindre, mon seul frère, mes tantes ma grande mère : le deuxième refuge après ma mère, et tous ceux qui m'ont souhaité succès et accès.

A notre encadreur ; **M BELAKEHAL AMMAR** merci pour cette offre une bonne biographie pleine de connaissances et d'apprentissage, parfumée de religion, de morale et d'éthique.

À mes amis et à tous ceux qui se sont tenus à côté de moi et m'ont aidé avec tout ce qu'ils avaient, et de bien des façons.

A tous ceux qui ont connu **NOUSSAIBA**, à tous ceux dont le nom n'a pas été trouvé dans le cadeau,

À tous ceux qui ont atteint mon cœur et ne les ont pas écrits avec mon stylo.

HAFSA NOUSSAIBA

Je dédie ce modeste travail à

Ma chère mère:

La personne que j'aime plus au monde, aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, a ce jour la.

Merci beaucoup Maman.

Mon cher père:

Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour et le respect que j'ai pour toi. Merci beaucoup Papa pour avoir été présent. Je te dois beaucoup et tu auras toujours une place importante dans mon cœur et ma vie.

Merci encore une fois papa. **ABD ELATIF**

A mes frère **YASSER** et **MOUHAMED** et **KHALIL EL RAHMEN** et ma chère sœur **ROUMAISSA.**

A notre encadreur ; **M BENLAKEHAL AMMAR** merci pour cette offre une bonne biographie pleine de connaissances et d'apprentissage, parfumée de religion, de morale et d'éthique.

À mes amis et à tous ceux qui se sont tenus à côté de moi et m'ont aidé avec tout ce qu'ils avaient, et de bien des façons.

A tous ce qui connut **SARA**

SARA JOUINI

Aujourd'hui, nous approchons de la fin de notre parcours académique. Nous remercions Dieu de nous avoir accordé le succès dans la réalisation de la thèse de fin d'études.... Je dédie ce fruit de mes efforts à:

*A celle qui a pris soin de moi avec sa tendresse A celle qui a chuchoté des mélodies composées par les cordes de mon coeur A celle qui a laissé dormir ses paupières jusqu'à ce que j'atteigne la sécurité
Ma bougie dans les ténèbres de la vie Ma mère...**ZOHRA***

*À la lune absente du ciel de ma joie, qui a sacrifié chaque sourire sur son visage pour faire de cette joie qui a atteint mon exemple et mon honneur dans la vie, toujours présente dans mon cœur et absente de ma vie, l'âme pure de mon père... **LAARBI***

*À ma seule sœur, l'éclair de mon âme, l'amie de mes blessures et la créatrice de mes joies, ma sœur
..**CHAMSS ELHOUDA***

*A mon soutien dans cette vie qui étaient avec moi dans ma tristesse avant ma joie ma joie et la sécurité de mes frères ..**BILLEL MOHCEN ISHAK***

*Mes amis et compagnons de voyage à qui j'ai passé les meilleurs moments de ma vie **AMINA MOUFIDA SARA ABIR NOUSSAIBA AHLEM LINDA CHAIMA DIKRA IBTISSEM...***

Et à la fin, merci à ma famille, qui a planté en moi toute la détermination et la volonté d'atteindre ce que je suis maintenant.

MEGAOUIB AHLEM

REMERCIEMENTS

REMERCIEMENTS

Nous tenons à exprimer ici mes remerciement premièrement au bon Dieu le tout puissant de nous avoir donné la force et le courage de donnée ce modeste travail. La première personne que nous tenons à remercier est notre encadrant M. BENLAKEHAL

AMAR, pour sa confiance, sa patience et ses conseils a notre égard afin que nous puissions mener a bien ce travail de la manière la plus complète, nous le remercions pour ses précieux, son soutien, et ses encouragements au long de ce mémoire.

Aux membres du jury:

Président : DAKAK AHMED

Examineur : MIHI ALI

Vous nous faits un grand honneur en acceptant de juger ce travail.

Enfin, Nous remercions à toutes les personnes qui nous ont aidés de près ou de loin pour la réalisation de ce mémoire surtout le chef service de Laboratoire de BOUGERRA BOULAARESS (BAKERYA) et laboratoire de MENASSEL KHADIJA(SKANSKA) et tous les membres du laboratoire.

ملخص

ملخص

كوفيد 19 هو مرض تنفسي معدي يسببه فيروس متلازمة الجهاز التنفسي الحادة الوخيمة كورونا 2 . يمكن أن يؤثر فيروس كورونا على جميع الفئات العمرية حول العالم حيث ينتقل بشكل اساسي عن طريق المخالطة و الرذاذ التنفسي .

تم إجراء دراسة مقطعية على 44 فرداً في مستشفى (سكانسكا - منسل خديجة) خلال الفترة الأولى ومستشفى بكارية بوقرة بولعراس خلال الفترة الثانية. للمرضى المصابين بـ COVID-19 في ولاية تبسة. تم إجراء تحاليل لـ 44 شخصاً باستخدام اختبار PCR و Anti génie حيث نحقق معدل إيجابية بنسبة 77.2% و 70.45% في الاختبارين على التوالي.

أظهر نموذج الصنف الكامن بالنهج بايسيان أن الدراسة أظهرت أن اختبار PCR هو الاختبار الأكثر حساسية بنسبة 99.3%. من ناحية أخرى، فإن اختبار Anti génie هو الاختبار الأكثر تحديداً بنسبة 97.8%.

الكلمات المفتاحية : COVID 19 ، الانتشار ، اختبار PCR ، اختبار المستضد

RESUME

Résumé

Le COVID-19, est une maladie respiratoire infectieuse, causée par virus SARS-COV-2 Le coronavirus peut toucher toutes les catégories d'âge de l'être humain, qui a causé une pandémie mondiale en raison de sa gravité, rapidité de sa propagation et le taux de mortalité atteint. Toutes ces raisons nous ont obligés à mener cette étude.

Une étude transversale a été réalisée en deux périodes, sur 44 individus dans l'hôpital de MENASSEL KHADIJA - SKANSKA (première période) et l'hôpital de BOUGERRA BOULAARESSE - BAKARYA (deuxième période). Le diagnostic pour les 44 patients a été réalisé par le test PCR et le test antigénique. Les taux de positivité trouvés sont **77.2% (IC 95% :64.89 - 89.65)** par le test PCR et **70.45% (IC 95% :56.75 - 83.43)** par le test antigénique.

Un modèle statistique d'analyse des classes latentes par approche Bayésienne a permis d'estimer un taux de positivité réelle de **66.9% (IC 95% : 45.3 - 83.5)** et **78.6% (IC 95% :57.2 - 92.3)** au cours de deux périodes d'étude successivement. Ce modèle montre que le test PCR est le test le plus sensible (**Sensibilité = 99.3% ; IC 95% : 99.2- 100**), alors que le test antigénique est le test le plus spécifique (**Spécificité = 91.6%, IC 95% :63.5 - 100**).

Mots clés : COVID 19, Prévalence, PCR, test antigénique.

ABSTRACT

Abstract

COVID19 is an infectious respiratory disease, caused by the SARS-CoV-2 virus the corona virus can affect all human age categories; which caused a global pandemic due to its severity, rapidity of its spread and the mortality rate reached. All these reasons forced us to conduct a study on disease and how to detect it.

A cross-sectional study was carried out in two periods, on 44 individuals in the MENASSEL KHADIJA- SKANSKA hospital (first period) and the BOUGERRA BOULAARESSE BAKARYA hospital (second period). The diagnosis for the 44 patients was carried out by the test PCR and antigen testing. The positivity rates found are **77.2% (95% CI: 64.89 - 89.65)** by the PCR test **and 70.45% (95% CI: 56.75 - 83.43)** by the antigen test.

A statistical model of analysis of latent classes by Bayesian approach allows to estimate a real positivity rate of **66.9% (95% CI: 45.3 - 83.5)** and **78.6% (95% CI: 57.2 - 92.3)** during two periods of study successively. This model shows that the PCR test is the most sensitive (**Sensitivity= 99.3%; IC 95% : 99.2 - 100**), while the antigen test is the most specific test (**Specificity= 91.6%, IC 95% : 63.5 - 100**).

Keywords: COVID19, Prevalence, PCR, antigenic test.

LISTE DES TABLEAUX

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Tableau de contingence.....	22
Tableau 2: Apport diagnostique d'un test en fonction de valeur des RV+ ou RV-	29
Tableau 3: Sensibilité et spécificité de l'ocalisation de deux tests en série ,selon l'existence (ou non d'une relation de dépendance conditionnelle entre les tests.....)	41
Tableau 4: Sensibilité et Spécificité de l'ocalisation de deux tests en parallèle l'existence (ou non) d'une relation de dépendance conditionnelle entre les tests	41
Tableau 5: Classification Humains(HCOV)	45
Tableau 6: Caractéristique des virus SARS-COV-2 et SARS-COV et MERS-COV.....	47
Tableau 7: croisement des résultats de deux tests au cours de deux périodes	75
Tableau 8 : Résultats de modèle d'analyse de classes latentes par approche bayésienne	77
Tableau 9: Résultats d'analyse univariée (Test exact de Fischer).....	79
Tableau10 : Résultats d'analyse multi-variable.....	80

LISTE DES FIGURES

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Courbe ROC.....	25
Figure 2: Comparaison de deux courbes ROC	26
Figure 3: Variation des VPP et VPN en fonction de prévalance.....	28
Figure 4: Nomogramme de Fagan	30
Figure 5: Raisonnement médical (Delacour H, François N, Servonnet A, Gentile A, Roche B).	19
Figure 6: Evaluation de plusieurs tests successifs).	20
Figure 7: Construction de la zone grise d'après un schéma de coût et coll.	21
Figure 8: Distribution des résultats dans le cas d'un test "réel" en fonction du statut infectieux des individus.....	37
Figure 9: Variation de sensibilité et spécificité d'un test selon le seuil de positivité choisi.....	37
Figure 10: Courbe ROC.....	38
Figure 11: AUC et comparaison de l'efficacité de test	39
Figure 12: Association de deux tests en série (Schéma décisionnel "ET")	40
Figure 13: Association de deux tests en parallèle (Schéma décisionnel "ou")	40
Figure 14: Structure du SARS-COV-2 (Algérie, 2020)	46
Figure 15: Structure du génome des coronavirus (SARS-COV2) (Segondy, 2020)	46
Figure 16: Répartition des décès de l'année 2020 (Barres pleines) par tranche d'âge comparée à la moyenne des décès de 2018 et 2019 (traits fins) adaptée d'une infographie publiée dans le monde et reprenant les données de L'INSE	49
Figure 17: Chronologie des estimations de R0 pour le virus 2019-nCoV en Chine.....	50
Figure 18: La fonction de densité cumulée de la période d'incubation de Weibull pour les voyageurs infectés par le nouveau coronavirus 2019 (2019-nCoV) à Wuhan en Chine, données du 20 au 2020 [Backer J.A., Klinkenberg D.]	51
Figure 19: Voies de transmission courte distance des virus respiratoires (Leung 2021)	52
Figure 20: Pathogénie de COVID-19	60
Figure 21: Carte représentative de la localisation géographique et l'organisation administrative de la wilaya de Tébessa	68
Figure 22: Taux de prévalance apparente par les deux tests utilisés (PCR et antigénique).....	74
Figure 23: Taux de prévalance apparente pendant les deux périodes d'étude	75
Figure 24: Distribution des cas selon la classe d'âge.....	78
Figure 25: Distribution des cas selon le sexe	79

LISTE DES ABREVIATION

LISTE DES ABREVIATION

Protéine N: Protéine de Capside	MCMC : Markov Chain Monte Carlo.
TROD : Test Rapide d'Orientation Diagnostic.	VPP : Valeur Prédicatif Positif.
FNS : Formule – Numération Sanguine.	VPN : Valeur Prédicatif Négatif.
CRP : Protéine C Réactive.	NP : Nasopharyngé.
TGO : Transaminase Glutamo-Oxaloacétique.	PCR: réaction de polymérisation en chaîne.
ARNm : Acide Ribonucléique Messenger.	RT_PCR: Retro transcription - Polymérase Chain Réaction.
LFI : Immunologie a Flux Latéral.	Ag : anti gène.
PA : Prévalence Apparente.	AC : Anti Corps.
SARS-COV: Coronavirus du Syndrome Respiratoire du Moyen-Orient.	IC : Intervalle de confiance.
MERS COV: Syndrome Respiratoire Aigu Sévère-coronavirus.	VP : Vrai Positif.
COVID-19: Maladie du coronavirus 2019.	VN : Vrai Négatif.
SARS-COV-2: Syndrome Respiratoire Aigu Sévère-coronavirus 2.	FP : Faux Positif.
ADN : Acide Désoxyribonucléique.	FN : Faux Négatif
ACE2: enzyme de conversion de l'angiotensine2.	RV : Rapport de Vraisemblance
HCoV: Coronavirus humain.	ROC : Receiver Operating Characteristic
MPOC: Maladie pulmonaire obstructive chronique.	DDL : Degrés de Liberté
ACE2: enzyme de conversion de l'angiotensine.	LPS : Liposacharide de Surface
HE: l'hémagglutinine – Estérase.	AUC : Area Under Cuve
VPP: Valeur Prédicative Positive	OMS : Organisation Mondiale de Santé
VPN: Valeur Prédicative Négative	CNC : Communication Nationale de Santé en Chine
Se: Sensibilité	USPP : Urgence de Santé Publique de Portée Internationale
Sp: spécificité	Protéine S : Protéine Spike
	HE : Hémagglutinine-estérase
	Protéine M : Protéine de Membrane
	Protéine E : Protéine d'Enveloppe

TABLE DES MATIERS

Table de Matières

- Dédicasse
- Remerciements
- ملخص
- Résumé
- Abstract
- Liste Des Tableaux
- Liste Des Figures
- Liste Des Abréviations

Partie Bibliographique

1. Tests biologiques appliqués au raisonnement médical.....	19
1.1. Illustration de l'utilisation des probabilités pré test et post test au raisonnement médical.....	19
1.2. Notion de zone grise.....	20
2. Evaluation des performances du test.....	21
2.1. Qualités diagnostiques propres des tests ou validité intrinsèque.....	22
2.1.1. Sensibilité et Spécificité	22
2.1.2. Rapports de vraisemblances	23
2.1.3. Courbes Receiver Operating Characteristic	24
2.2. Valeurs prédictives d'un test ou validité extrinsèque	26
2.2.1. A partir du tableau de contingence	26
2.2.2. A partir des rapports de vraisemblance	28
3. En cas de test de gold standard	31
3.1. Notion de « gold standard » et de « test de référence »	31
3.2. Etude des outils disponibles pour la détection d'une maladie : estimation des caractéristiques d'un test sur le terrain.....	31
3.2.1. Méthodes disponibles	32
4. Absence de test gold standard	32
4.1. Estimation directe des caractéristiques des tests : choisir une référence	32
4.2. Estimation des caractéristiques d'un test en l'absence de référence	32
4.2.1. Ajout ou ajustement de données manquantes	32
4.2.2. Correction d'une référence imparfaite.....	33
4.2.3. Construction d'une référence standard	33
4.3. Modèles à classe latent	33
4.3.1. Principe.....	33

TABLE DE MATIERS

4.3.2.	Extensions du modèle classe latente.....	35
4.3.3.	Variation du nombre de tests	35
4.3.4.	Représentation graphique de l'efficacité d'un test et détermination d'une valeur seuil optimale	36
4.3.5.	La courbe ROC (Receiver Operating Caractéristiques)	37
4.3.6.	Utilisation de séquences de tests de dépistage associés.....	39
1.	Historique.....	42
2.	Définition.....	44
3.	Agent pathogène	45
3.1.	<i>Structure du SARS-COV- 2</i>	<i>46</i>
3.2.	<i>Genome de SARS-COV-2.....</i>	<i>46</i>
3.3.	<i>Comparaison entre les virus : SARS-CoV-2, SARS-CoV et MERS.....</i>	<i>47</i>
4.	Epidémiologie	48
4.1.	<i>Répartition Mondiale</i>	<i>48</i>
4.2.	<i>Indicateurs Epidémiologie SARS_COV_2</i>	<i>49</i>
4.3.7.	<i>Taux De Létalité</i>	<i>49</i>
4.3.8.	<i>Taux De Reproduction.....</i>	<i>50</i>
4.3.9.	<i>Période D'incubation</i>	<i>50</i>
4.3.	<i>Transmission.....</i>	<i>51</i>
4.3.1.	<i>Mode De Transmission.....</i>	<i>51</i>
5.	Signe Clinique.....	55
5.1.	<i>Les Symptômes</i>	<i>55</i>
5.2.	<i>Symptômes Les Plus Courants Comprennent</i>	<i>55</i>
5.3.	<i>Symptômes Moins Courants Sont.....</i>	<i>55</i>
5.3.1.	<i>Fièvre</i>	<i>56</i>
5.3.2.	<i>Toux Sèche</i>	<i>56</i>
5.3.3.	<i>Fatigue</i>	<i>56</i>
5.3.4.	<i>Maux De Tête</i>	<i>56</i>
5.3.5.	<i>Diarrhées, Nausées</i>	<i>56</i>
5.3.6.	<i>Maux De Gorge</i>	<i>57</i>
5.3.7.	<i>Courbatures Et Douleurs Musculaires</i>	<i>57</i>
5.3.8.	<i>Perte De L'odorat, Perte Du Gout</i>	<i>57</i>
6.	Pathogénie	57
7.	Lésion.....	60
8.	Diagnostic.....	61
8.1.	<i>Diagnostic Clinique</i>	<i>61</i>

TABLE DE MATIERS

8.2.	<i>Diagnostic de laboratoire</i>	62
8.2.1.	Retro transcription - quantitative Polymérase Chain Réaction (RT-PCR).....	62
8.2.2.	Test sérologique.....	62
8.2.3.	Test Antigénique.....	63
9.	Traitement et Prévention	63
9.1.	<i>Traitement</i>	63
9.1.1.	Oxygénothérapie.....	64
9.2.	<i>Prévention</i>	64
9.2.1.	Mesures de protection personnelle	64
9.2.2.	Mesures de protection de l'environnement	64
9.2.3.	Mesures de distanciation physique	64
9.2.4.	Vaccination.....	64
1.	Matériels et Méthodes	67
1.1.	<i>Objectif de l'étude</i>	67
1.2.	<i>Présentation de la région d'étude</i>	67
1.3.	<i>Conception d'étud</i>	69
1.4.	<i>Population d'étude</i>	69
1.5.	<i>Service d'archive</i>	69
1.6.	<i>Retro transcription - quantitative Polymérase Chain Réaction (RT-qPCR):</i>	69
1.6.1.	Principe.....	69
1.6.2.	Caractéristique	69
1.7.	<i>Tests Antigéniques</i>	70
1.7.1.	Principe.....	70
1.7.2.	Caractéristique	70
1.8.	<i>Organisation, présentation graphique, calcul et analyse des données</i>	70
1.8.1.	Calcul de taux de prévalence apparente et l'intervalle de confiance.....	70
1.9.	<i>Estimation de prévalence réelle, paramètres intrinsèques et paramètres extrinsèques de tests utilisés</i>	71
1.10.	<i>Calcul des valeurs prédictives positives (VPP) et négatives (VPN)</i>	72
1.11.	<i>Analyse statistique</i>	73
2.	Résultats et Discussion	73
2.1.	<i>Taux de prévalence apparente</i>	73
2.2.	<i>Distribution des résultats de deux tests (PCR et Test antigénique) dans les deux périodes</i>	75
2.3.	<i>Résultats de modèle d'analyse des classe latentes</i>	76
2.4.	<i>Distribution des résultats en fonction les deux facteurs de risque putatifs</i>	78
2.4.1.	Facteur âge.....	78
2.4.2.	Facteur de sexe	78

TABLE DE MATIERS

2.5. Analyse statistique	79
2.5.1. Résultats d'analyse uni varié (Test exact de Fischer).....	79
2.5.2. Résultats d'analyse multi variable.....	80

INTRODUCTION

Introduction

Le 31 décembre 2019, le premier cas de COVID-19 a été détecté dans la ville de Wuhan en Chine causant l'apparition d'une pandémie (Sarma et al., 2020; Gupta et al., 2020), et annoncé la découverte du virus à ARN simple brin de sens positif, appartient à la famille des *Coronaviridae* (Khan et al., 2020). Les symptômes les plus courants de COVID-19 sont représentés par la fièvre, la toux et essoufflement. D'autres symptômes peuvent inclure fatigue, douleurs musculaires, diarrhée, maux de gorge, perte d'odorat et douleur abdominale (Hopkins, 2020).

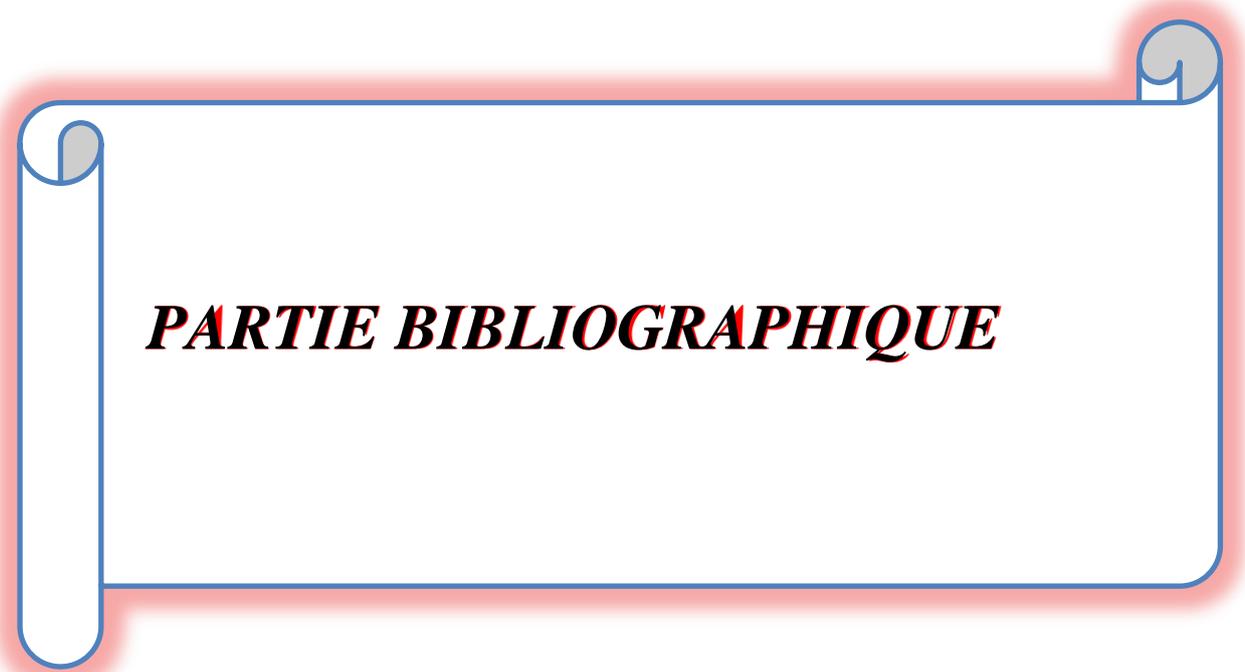
Le 30 janvier 2020, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a annoncé l'état d'urgence concernant la santé publique à l'échelle mondiale et a donné un nom à la maladie causée par un nouveau virus : le *coronavirus* (Covid-19) en qualifiant cette maladie de pandémie car elle s'est désormais propagé à d'autres pays dans le monde entier.

Le 30 janvier 2020, au vu de son ampleur, l'OMS a déclaré que cette épidémie constituait une Urgence de Santé Publique de Portée Internationale (USPPI). En Algérie le COVID-19 a été déclaré le 25 février 2020 dans le département du Sud de Ouargla, puis il a envahi tout le territoire national et causé des proportions importantes de morts, notamment à Blida où les premiers cas locaux ont été déclarés le 2 mars.

La nécessité de concevoir des outils permettant d'évaluer le risque d'erreur lié au diagnostic et d'aider à la prise de décisions sanitaires sur le terrain apparaît. Cette problématique restera d'actualité jusqu'à aujourd'hui (Greiner et Gardner, 2000), le développement de l'épidémiologie (approfondissement des connaissances sur les agents pathogènes et les infections dont ils sont responsables, découverte et amélioration des tests de dépistage et de diagnostic, création de méthodes mathématiques d'analyse et de modélisation des résultats obtenus.

Des tests moléculaires et sérologiques ont été précédemment comparés au cours de l'épidémie de SARS-CoV-1, montrant une sensibilité et une spécificité accrues pour les méthodes moléculaires. Pour cette raison et compte tenu de la physiopathologie de l'infection à SARS-CoV-2, la PCR en temps réel après transcription inverse (RT-PCR) est le test validé pour le diagnostic précoce chez les patients suspectés d'infection par le SARS-CoV-2 (OMS, 2020).

Dans ce cadre que s'inscrit notre travail, consiste à une contribution sur l'étude du profil épidémiologique du Covid-19, Ainsi, comprendre les méthodes de diagnostic en biologie médicale ; Où nous avons fait des recherches sur COVID-19 en tant que test statistique, et nous avons également rapporté des résultats des patients qui avaient testés la maladie dans la région de Tébessa (service d'archive d'Hôpital Bouguerra Boulaaress Bakarya. Tébessa) afin de cerner et évaluer les techniques de diagnostic utilisées pour le virus de la COVID-19.



PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

Chapitre 1: Evaluation des méthodes de Diagnostic

1. Tests biologiques appliqués au raisonnement médical

1.1. Illustration de l'utilisation des probabilités pré test et post test au raisonnement médical

En pratique médicale, le médecin doit évaluer pour chaque patient la probabilité qu'il soit malade ou non malade. L'anamnèse et l'examen clinique permettent d'établir une probabilité de la maladie. Si cette probabilité est forte, aucun examen ne sera nécessaire pour confirmer le diagnostic. Le plus souvent, le test va permettre d'augmenter le seuil de décision médicale suffisamment pour mettre en œuvre un traitement (**Figure 5**). Ce seuil de décision médicale est défini en concertation avec les experts et est fonction du rapport bénéfice-risque de l'intervention qui va en découler. Ainsi, une intervention à risque comme, par exemple, la Mise en œuvre d'un traitement à fort risque hémorragique, nécessitera une probabilité post test très élevée et donc un seuil d'affirmation de la maladie élevée.

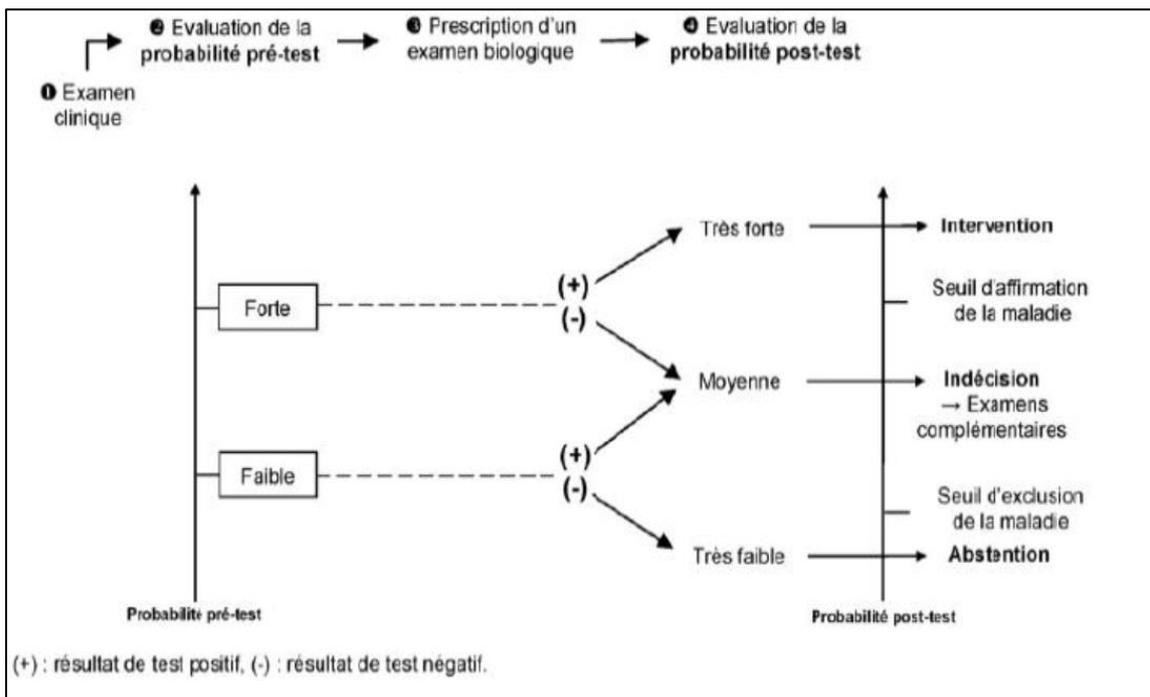


Figure 1: Raisonnement médical (Delacour H, et al 2009).

Si le seuil décisionnel n'est pas atteint, d'autres examens seront nécessaires pour arriver au seuil médical nécessaire à la mise en œuvre d'une intervention (**Figure 6**). Ce deuxième examen

utilise la probabilité révisée comme nouvelle probabilité primaire (ou pré test). Le résultat de ce nouveau test donnera une valeur prédictive positive qui devrait être suffisante pour justifier la décision médicale.

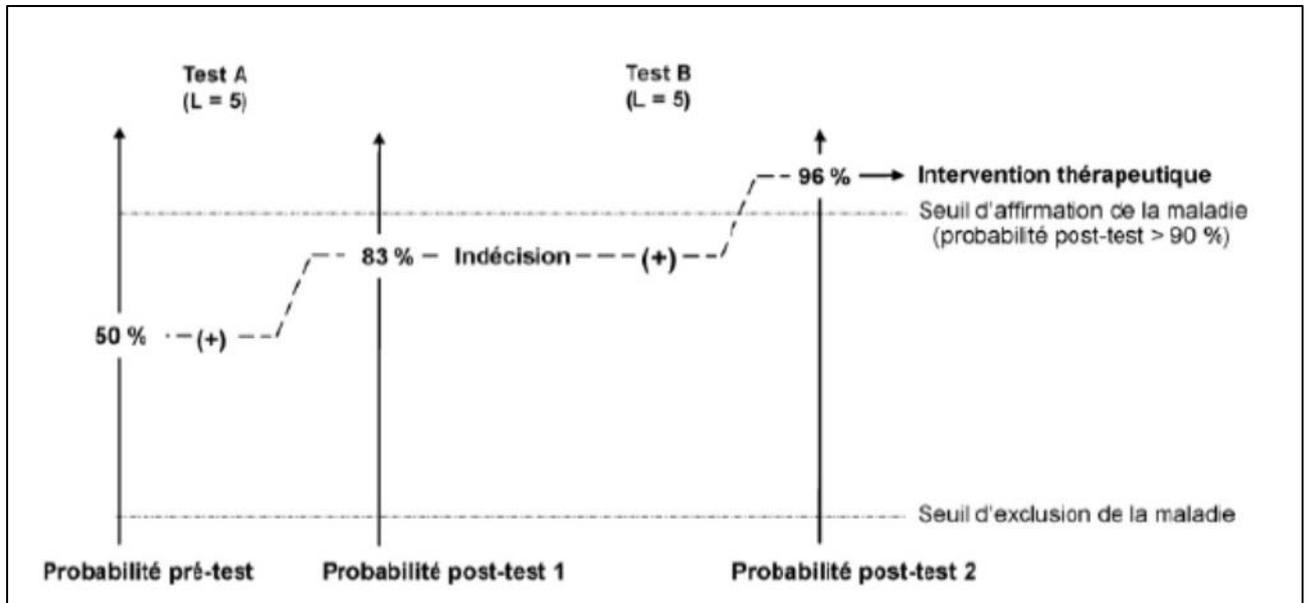


Figure 2: Evaluation de plusieurs tests successifs (Delacour H, et al 2009).

1.2. Notion de zone grise

L'utilisation d'une seule valeur seuil n'est pas forcément applicable à la réalité clinique. Des auteurs ont défini le concept de zone grise. Cette approche propose des valeurs seuils des bios marqueurs permettant de définir trois modalités. Un seuil, au-dessus duquel la maladie a une probabilité diagnostique certaine, un autre seuil, au-dessous duquel la maladie peut être exclue et entre les deux, une zone dans laquelle le test est non conclusif et les investigations doivent être poursuivies (Coste J, et al 2006)

Ces seuils sont définis à partir de la distribution mesurée des valeurs du test parmi les patients malades et non malades, à partir de la prévalence de la maladie et des probabilités post test nécessaires pour confirmer ou infirmer la maladie (Figure 7). Les valeurs des RV sont alors déduites en utilisant le théorème de Bayes et définissent les bornes supérieures et inférieures de la zone grise. Sont alors déduites les valeurs seuils correspondantes à ces RV.

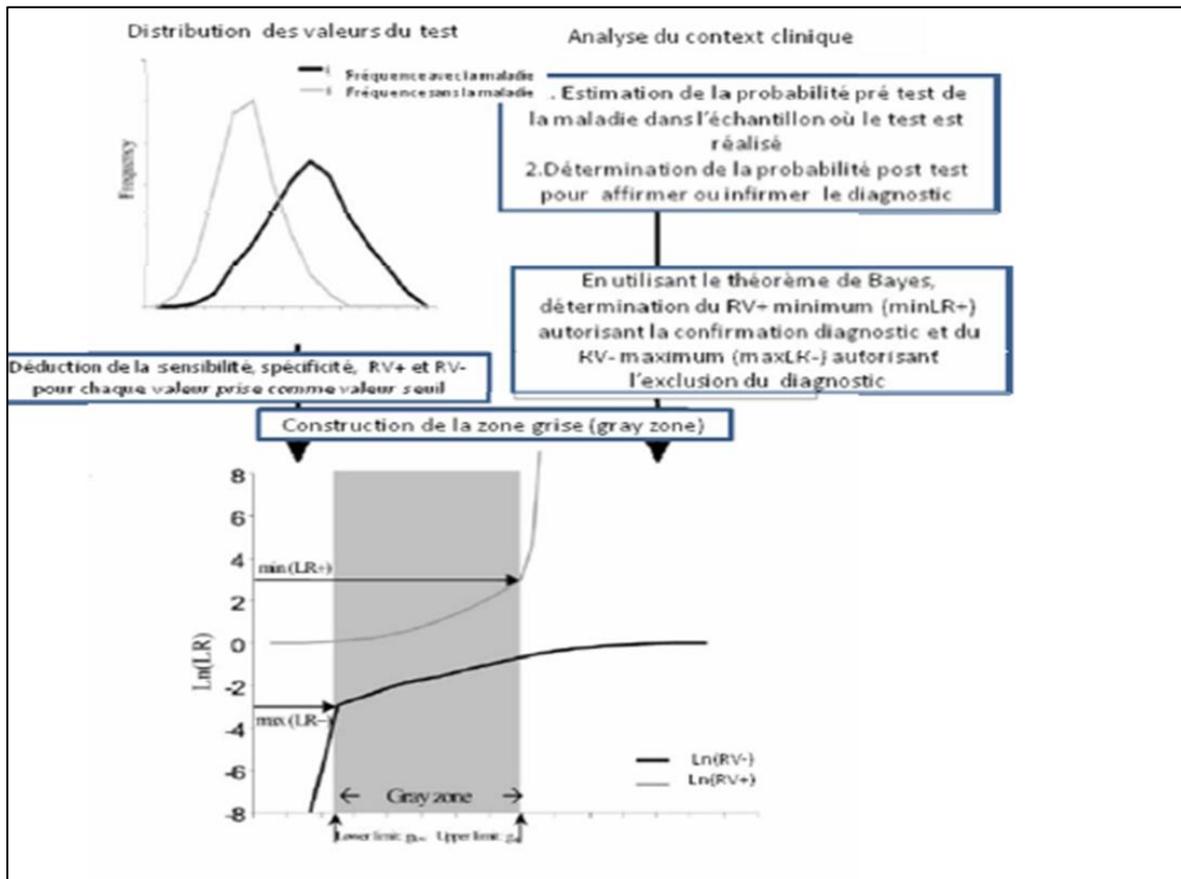


Figure 3: Construction de la zone grise d'après un schéma de coste et coll.

(Coste J et al 2006).

Cette approche a été utilisée pour définir les valeurs seuil du BNP pour le diagnostic d'insuffisance cardiaque. Les valeurs de probabilités post test nécessaires pour infirmer (probabilité $<0,05$) ou affirmer ($>0,95$) la maladie ont été définies par un groupe d'experts de la Société Française de Cardiologie. En utilisant la probabilité pré test de l'échantillon et ces probabilités post tests, le RV+ minimum et le RV- maximum ont été calculés. Puis les valeurs seuils correspondantes à ces RV ont été déduites (Coste J, et al 2006).

2. Evaluation des performances du test

Les performances d'un test se mesurent par rapport à une référence «gold standard» qui peut être un examen de référence ou une expertise permettant de catégoriser les patients en «malade» ou «Non malade».

Les résultats des tests en fonction de la classification des patients en malades et non malades peuvent être résumés dans un tableau de contingence.

Tableau 1: Tableau de contingence

	Patients Malades	Patients Non Malades
Test Positif	Vrai positif (VP)	Faux positif (FP)
Test Négatif	Faux négatif (FN)	Vrai négatif (VN)

Les qualités des tests, ou validités, sont de deux types, intrinsèques ou extrinsèques. Les qualités intrinsèques sont propres aux caractéristiques du test. Les qualités extrinsèques sont liées aux conditions d'application du test.

2.1. Qualités diagnostiques propres des tests ou validité intrinsèque

2.1.1. Sensibilité et Spécificité

La validité intrinsèque du test est la capacité informative du test c'est-à-dire la capacité du test à catégoriser les patients. Elle s'exprime en termes de probabilité et par un pourcentage sur un échantillon.

La sensibilité est déterminée sur une population de patients dont le statut « malade » est connu grâce au test de référence. C'est la probabilité du résultat positif du test (T+) chez les sujets porteurs de la maladie (M+) telle qu'elle est définie par le gold standard appelée également taux de vrais positifs.

$$Se = P(T^+/M^+) = \frac{VP}{VP + FN}$$

La spécificité est déterminée sur une population de patients dont le statut non malade est connu. C'est la probabilité du résultat négatif de test (T-) chez les patients définis comme non malades (M-) appelée également taux de vrais négatifs.

$$Sp = P(T^-/M^-) = \frac{VN}{VN + FP}$$

Les valeurs de Sensibilité et de Spécificité sont fixées pour une maladie donnée et sont indépendantes de sa prévalence. Pour une pathologie donnée, on peut observer des variations de sensibilité ou spécificité en fonction du type de population dans laquelle elles sont mesurées. Plus la maladie est grave plus la sensibilité sera élevée et la spécificité basse. Ces variations ne sont pas à proprement parler des biais car elles ne sont pas secondaires à une erreur méthodologique mais à une variation des caractéristiques de la population (**Elie C, Coste J 2008**).

Dans des populations à forte prévalence de la maladie, on peut constater des variations de la sensibilité ou de la spécificité d'un test. En réalité, ces modifications ne sont pas dues à la prévalence élevée mais au fait que, dans ces populations, il peut y avoir des erreurs de

classification des patients ou des inclusions de patients plus sévères induisant des différences des sensibilités et spécificités d'une étude à l'autre (**Leeflang M Met all 2009**).

Dans la littérature, les auteurs tentent de définir les situations dans lesquelles la sensibilité ou la spécificité sont à privilégier :

On privilégie la sensibilité du test quand (**Grenier B 2006**).

- Le but de la démarche diagnostique est d'exclure la maladie.
- La maladie est d'autant plus curable que le traitement est plus précoce.
- Un résultat faussement positif n'a pas de conséquence sérieuse.
- La maladie est rare et dans une situation de dépistage.

On privilégie la spécificité quand :

- Le but de la démarche diagnostique est d'affirmer ou de confirmer le diagnostic.
- Le risque d'un résultat faussement positif est grave et n'est pas acceptable.
- La maladie est incurable.

La réalité est plus complexe dans ce choix de privilégier sensibilité ou spécificité.

L'augmentation de la sensibilité ne peut pas se faire sans tenir compte du « coût » de diminution simultanée de la spécificité. Le choix de privilégier l'un ou l'autre doit se faire en tenant compte des conséquences de ce choix. Ainsi, par exemple, choisir un test très sensible mais peu spécifique, donc avec un nombre de faux positifs important, n'est acceptable que si la confirmation diagnostique par un autre test peut se faire sans surcoûts ou risques démesurés pour le patient.

2.1.2. Rapports de vraisemblances

Le rapport de vraisemblance (RV) combine sensibilité et spécificité et permet de juger l'apport diagnostique d'un test. C'est le rapport de la fréquence du résultat d'un test chez les malades et de la fréquence de ce même résultat chez les non malades. Autrement dit, le rapport de vraisemblance positif est le rapport entre la probabilité chez un malade d'avoir le test positif et la probabilité chez un non malade d'avoir le test positif. Il nous dit de combien l'odds, $[(p/(1-p))]$ où p est la probabilité de la maladie], de la maladie augmente quand le test est positif.

$$RV^+ = \frac{VP/VP + VN}{FP/FP + VN} = \frac{Se}{1 - Spé}$$

Ce qui se traduit par : un test positif est RV^+ fois plus fréquent chez un malade que chez un non malade.

Le rapport de vraisemblance négatif est le rapport entre la probabilité chez un malade D'avoir le test négatif et la probabilité chez un non malade d'avoir un test négatif. Il nous dit De combien l'odds de la maladie diminue quand le test est négatif.

$$RV^- = \frac{FN/VP + FN}{VN/FP + VN} = \frac{1 - Se}{SPé}$$

Ce qui se traduit par : un test négatif est RV^- fois plus fréquent chez un malade que chez un non malade (**Nendaz MR et al 2000**).

L'apport diagnostique d'un résultat positif est RV^+ fois plus grand que RV^+ est élevé.

L'apport diagnostique d'un test négatif est RV^- fois plus grand que RV^- est plus petit et proche de 0 (**Grenier B 2006**).

La valeur informative du résultat positif ou négatif du test est exprimée en logarithme népérien (ln) du rapport de vraisemblance : lorsque ce ln est positif, l'information augmente la probabilité de la maladie. Lorsque le ln est négatif, l'information diminue la probabilité de la maladie. Lorsque le $RV=1$ alors $\ln(1)=0$ et le test n'apporte aucune valeur informative.

Nous verrons plus tard que ces rapports sont fondamentaux pour calculer la probabilité post test d'une maladie.

2.1.3. Courbes Receiver Operating Characteristic

Ces valeurs de sensibilité et spécificité sont utilisées pour un test dichotomique. La plupart des tests ont des résultats quantitatifs et les résultats des performances du test vont dépendre de la valeur seuil que l'on s'est fixée. Plus le seuil de positivité d'un test est bas plus sa sensibilité va être élevée et sa spécificité basse.

Une représentation graphique permet de représenter la capacité du test à classer les patients en malades et non malades en faisant varier la valeur seuil du test (**Perneger T, et al 2004**). La courbe ROC (Receiver Operating Caractéristiques) représente en ordonnée la proportion de tests positifs parmi les malades (sensibilité) et en abscisse la proportion de tests positifs parmi les patients non malades (1-spécificité) pour toutes les valeurs seuils du test. Un test avec une excellente sensibilité et spécificité aura une valeur dans le coin supérieur gauche du graphique (**Figure 1**).

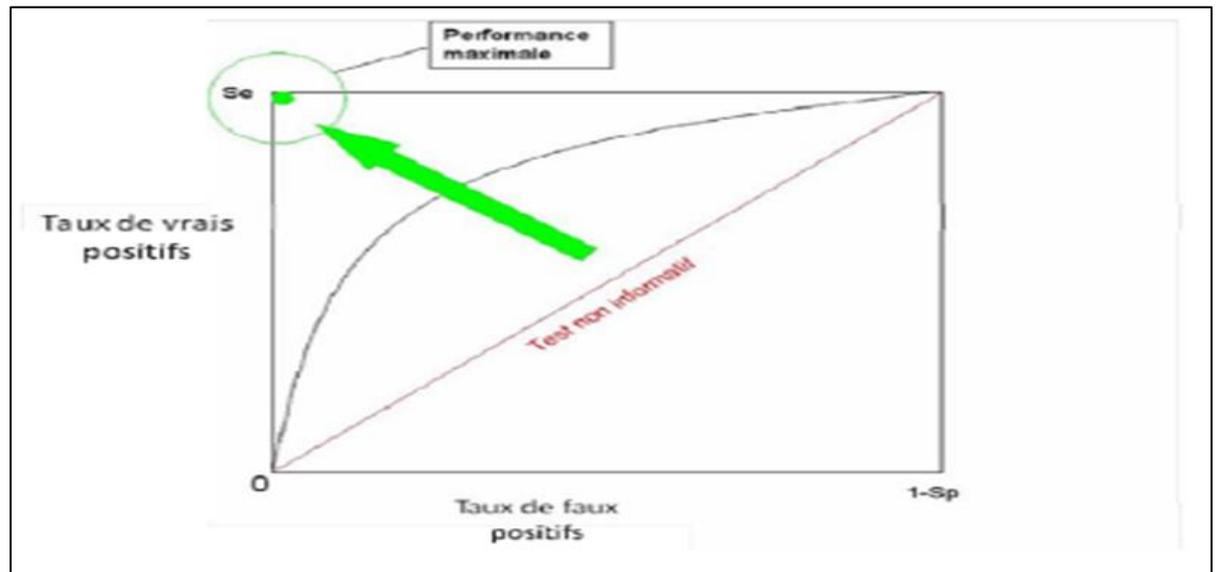


Figure 4: Courbe ROC

La courbe ROC permet de trouver la valeur seuil qui a le meilleur rapport en sensibilité (taux de vrai positif) et 1-spécificité (taux de faux positifs).

Le point de partage qui va offrir la plus grande quantité informative et où le taux d'erreur (faux positifs et faux négatifs) est le plus faible est le point d'inflexion de la courbe, point où la courbe montante s'infléchit vers la droite. Ce seuil peut être retrouvé en calculant l'indice de Youden le plus élevé ($Se + Sp - 1$) (**Grenier B 2006**).

Cette valeur n'est pas la meilleure car elle donne le même poids à la sensibilité et la spécificité alors qu'en règle générale le clinicien souhaite privilégier l'une ou l'autre des qualités du test pour exclure ou confirmer la maladie.

L'aire sous la courbe, ou statistique c , est un indicateur de discrimination, et est égale à la probabilité que le score (critère diagnostique) du sujet malade soit supérieur au score du sujet non malade (**Moise A, et al 1986**). La capacité discriminante d'un test est d'autant plus élevée que l'aire sous la courbe est supérieure à 0,5 et proche de 1. L'aire maximum=1 et correspond au maximum d'information, une aire =0,5 correspond à une absence d'information du test. Le calcul de l'aire sous la courbe peut se faire par la méthode trapézoïdale. Grâce au calcul de l'aire sous la courbe, on peut comparer deux tests diagnostiques (**Figure 2**).

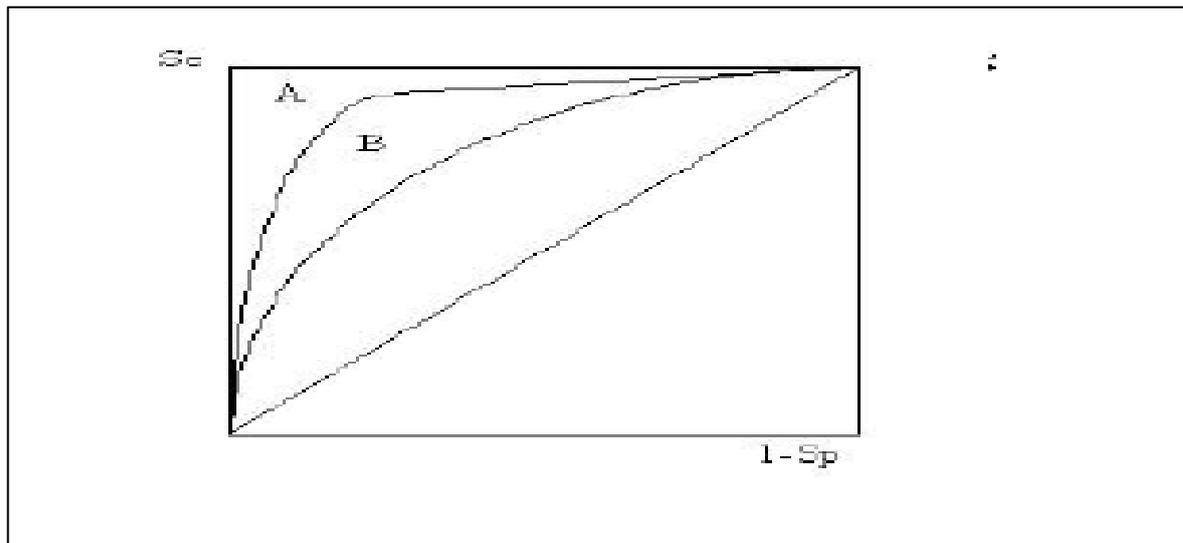


Figure 5: Comparaison de deux courbes ROC

2.2. Valeurs prédictives d'un test ou validité extrinsèque

Les valeurs prédictives sont des probabilités résultantes (post test) de la modification de la probabilité antérieure de la maladie (probabilité pré test) par la capacité discriminante du test) (**Grenier B 2006**).

C'est la performance d'un test en situation réelle. Cela permet de répondre à la question que se pose le clinicien. Quelle est la probabilité d'être malade si le test est positif (ou de ne pas être malade si le test est négatif).

IL y a deux façons d'aborder le calcul de ces probabilités postes, le calcul à proprement parler des valeurs prédictives positives (VPP) ou négatives (VPN) à partir du tableau de contingence ou à partir des rapports de vraisemblance.

2.2.1. A partir du tableau de contingence

La valeur prédictive d'un test est la probabilité d'être réellement malade si le test est positif. Il s'agit donc d'une probabilité conditionnelle.

$$VPP = P(M^+/T^+)$$

$$VPN = P(M^-/T^-)$$

En appliquant le théorème de Bayes, on montre que cette valeur prédictive dépend de la sensibilité, de la spécificité et de la prévalence de la maladie.

$$P(A/B) \times P(B) = P(B/A) \times P(A)$$

$$P(A/B) = \frac{P(B/A) \times P(A)}{P(B)}$$

$$P(A/B) = \frac{P(B/A) \times P(A)}{P(B/A) P(A) + P(B/A^-)P(A^-)}$$

Pour les valeurs prédictives :

$$P(M^+/T^+) = \frac{P(T^+/M^+) \times P(M^+)}{P(T^+/M^+) \times P(M^+) + P(T^+/M^-) \times P(M^-)}$$

$$\text{ET } P(M^-/T^-) = \frac{P(T^-/M^-) \times P(M^-)}{P(T^-/M^-) \times P(M^-) + P(T^-/M^+) \times P(M^+)}$$

Soit :

$$VPP = \frac{Se \times \text{Prévalance}}{Se \times \text{Prévalance} + (1 - SPé)(1 - \text{Prévalance})}$$

$$VPN = \frac{SPé(1 - \text{Prévalance})}{SPé(1 - \text{Prévalance}) + (1 - Se)(\text{Prévalance})}$$

Sur échantillon, en utilisant le tableau de contingence, on a :

$$VPP = \frac{VP}{VP + FP}$$

$$VPN = \frac{VN}{VN + FN} \text{ avec calcul d'un intervalle de confiance 95\%}$$

Plus la spécificité est élevée, plus la VPP est élevée. Plus la sensibilité est élevée, plus la VPN est élevée.

Les valeurs prédictives varient suivant la prévalence de la maladie. Pour de faibles Prévalences, la VPP est faible et varie rapidement alors que la VPN est élevée et varie peu .Pour de fortes prévalences, la VPP est élevée et varie peu et la VPN est faible et varie rapidement (**Figure 3**).

Ainsi, en population générale (prévalence faible), un test de dépistage aura une faible VPP et une forte VPN. Dans un service spécialisé avec une forte prévalence de la maladie, la VPP sera élevée et la VPN plus faible.

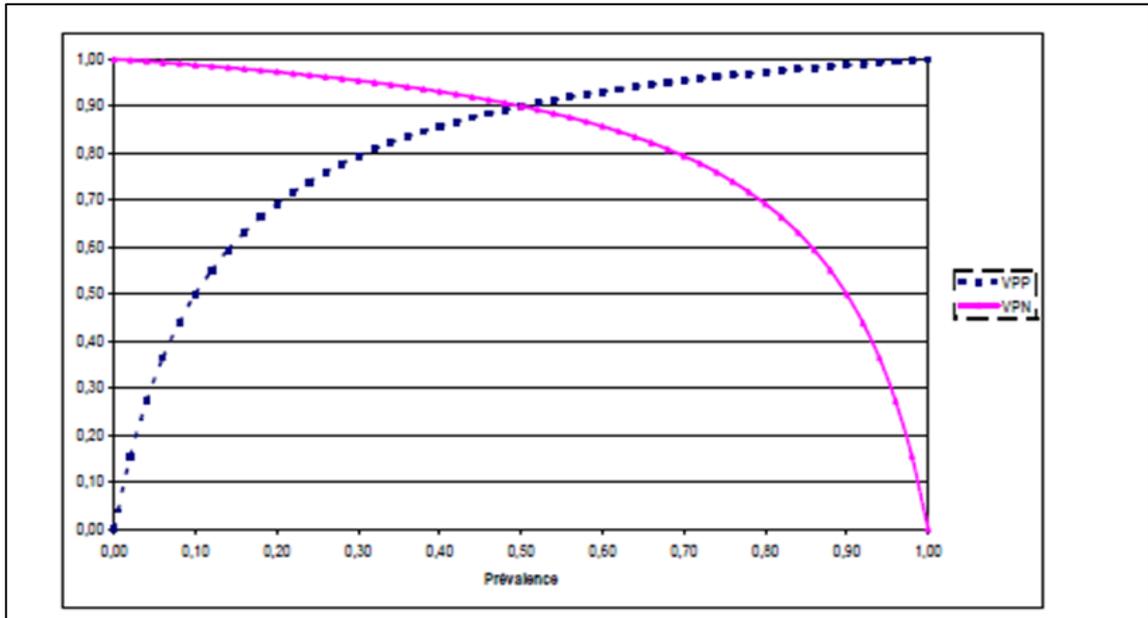


Figure 6: Variation des VPP et VPN en fonction de prévalance

On voit donc que, si les valeurs prédictives d'un test sont plus proches de la démarche du clinicien et représentent des probabilités post test, elles ont le désavantage d'être instables et non reproductibles d'une population à l'autre.

2.2.2. A partir des rapports de vraisemblance

Toujours dans le cadre du raisonnement Bayésien, la deuxième façon de calculer la probabilité post test d'une maladie est d'utiliser les rapports de vraisemblance.

La probabilité pré test, nous l'avons vu, est la probabilité de la maladie avant la réalisation du test. Souvent les cliniciens utilisent comme probabilité pré test, la prévalance de la maladie dans la population où est appliqué le test. Cette probabilité pré test peut être calculée également en utilisant des scores cliniques établis sur la base de l'anamnèse et de la présentation clinique.

Ainsi le score de Genève pour le diagnostic d'embolie pulmonaire, permet de calculer une probabilité pré test en fonction de données de l'anamnèse (âge,) antécédent de phlébite, cancer....) afin de décider de l'intérêt ou non de réaliser un dosage des D-dimères (**Perrier A, et al 2004**).

En utilisant les formules décrites dans le chapitre précédent et en divisant chaque Membre de la fraction par $(1-Spé)$ sachant que $Se / (1-Spé) = RV^+$, on peut écrire (**Grenier B 2006**) :

$$VPP = \frac{\text{Prévalance} \times RV^+}{\text{Prévalance}(RV^+ - 1) + 1}$$

$$VPN = \frac{1 - \text{Prévalance}}{\text{Prévalance}(RV^+ - 1) + 1}$$

Une autre méthode, plus simple, de relier la probabilité pré-test à une probabilité post test en utilisant les RV est d'utiliser la formulation de la probabilité en odds.

La conversion de la probabilité en odds s'écrit :

$$\text{odds} = \frac{P}{1 - P} \text{ et réciproquement } P = \frac{\text{odds}}{\text{odds} + 1}$$

En utilisant la probabilité pré test et le RV, on peut calculer une probabilité post test.

Odds posttest = RV x odds pré-test soit:

$$\text{odds post teste} = RV \times \frac{\text{Prévalance}}{1 - \text{Prévalance}}$$

Des RV supérieurs à 10 ou inférieurs à 0,1 donnent le plus souvent des variations importantes des probabilités pré test de la maladie. Des RV entre 5 et 10 ou entre 0,1 et 0,2 donnent des variations moyennes de cette probabilité. Enfin des RV entre 1 et 2 et entre 0,5 et 1 ne modifient quasiment pas la probabilité pré test d'une maladie (**Tableau 2**) (**Nendaz MR, et al 2004**).

Tableau 2: Apport diagnostique d'un test en fonction de valeur des RV+ ou RV-

RV^+	RV^-	Apport Diagnostique
10<	0.1>	Très fort
10-5	0.2-0.1	fort
5-2	0.5-0.2	Modéré
2-1	1-0.5	Faible
1	1	Nul

Cette démarche reliant la probabilité pré test et post test est la plus adaptée à la démarche habituelle du clinicien.

Une des façons de simplifier le calcul de la probabilité post test est d'utiliser le nomogramme de Fagan (**Figure 4**) (**Fagan TJ 1975**).

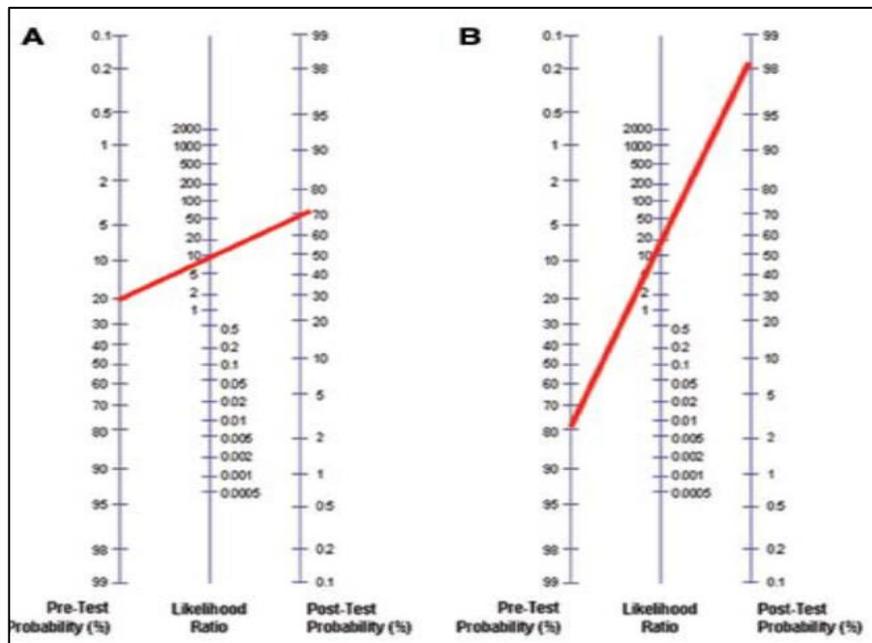
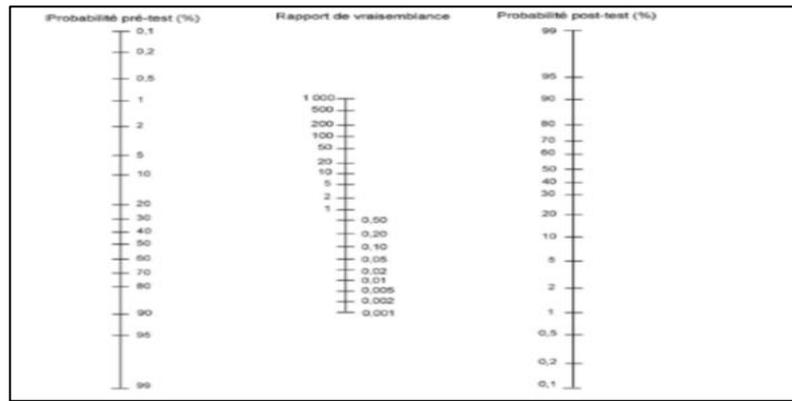


Figure 7: Nomogramme de Fagan

Ainsi, un patient qui a une probabilité pré test = 20% et un test positif dont le $RV+ = 10$ aura une probabilité post test de 70% (Figure 4).

3. En cas de test de gold standard

3.1. Notion de « gold standard » et de « test de référence »

L'évaluation des caractéristiques des tests disponibles pour la conception d'un protocole de dépistage nécessite en premier lieu la comparaison de leurs caractéristiques intrinsèques, qui doivent être déterminées par rapport à une référence fournissant une information sur l'agent pathogène dépisté (infecté ou indemne).

On appelle « gold standard » un test, ou plus généralement une « information » (signe clinique par exemple), c'est-à-dire un test dont la sensibilité est égale à 100% pour un gold standard positif et un test dont la spécificité est égale à 100% pour un gold standard négatif. En pratique, pour un grand nombre de maladies, un test permettant une discrimination parfaite n'est pas toujours disponible ou est inutilisable (**Routes et al. 2007**). C'est notamment le cas lorsque le délai entre la contamination et l'apparition du marqueur détecté par le « gold standard est variable : en début d'évolution, le marqueur peut ne pas être apparu ou être présent à un niveau trop faible pour être détecté. Les conditions de réalisation et de conservation du prélèvement peuvent également influencer le résultat du test, par exemple lorsque le « gold standard » positif consiste en l'isolement de l'agent pathogène à partir d'un prélèvement. Ensuite, l'existence d'une part de subjectivité dans la lecture et l'interprétation du résultat (quantification d'une réaction allergique pour l'intradermo tuberculation) constitue une source de biais. Parfois, la définition de la maladie peut varier d'une étude à l'autre. A titre d'exemple, certaines maladies ne sont pas définies par une modification biochimique ou histologique isolée mais par la combinaison de plusieurs symptômes. Enfin, dans certaines conditions, il est impossible d'utiliser le gold standard pour des raisons éthiques ou économiques.

Lorsqu'un gold standard « parfait » n'est pas disponible, on recourt à un test dont les caractéristiques sont aussi satisfaisantes que possible. On préférera alors au terme « gold standard » implicitement porteur de notion de perfection) le terme de « test de référence » (« référence standard » en Anglais) (**Limer et al. 1999 Rutjes et al. 2006**).

3.2. Etude des outils disponibles pour la détection d'une maladies : estimation des caractéristiques d'un test sur le terrain

L'étude des caractéristiques intrinsèques d'un test ne pose pas de problème majeur lorsqu'il existe une référence permettant de connaître le statut des individus vis-à-vis de la maladie. Dans le cas contraire, il est indispensable de recourir à des méthodes d'estimation adaptées.

3.2.1. Méthodes disponibles

Lorsqu'un test de référence est disponible pour dépister une maladie, la sensibilité et la spécificité du test en cours de validation peuvent être déterminées de manière directe. Dans les conditions idéales, le protocole doit respecter les conditions suivantes : le test de référence ne doit conduire à aucune erreur de classement (faux positifs ou faux négatifs), les résultats du test étudié doivent tous être comparés au même test de référence et les deux tests doivent être réalisés au même moment. Ces conditions sont toutefois rarement réunies : en l'absence d'information complète et fiable sur le statut réel des individus vis-à-vis de l'infection, il est nécessaire de recourir à d'autres méthodes d'estimation des caractéristiques intrinsèques du test étudié (**Rutjes et al. 2007**).

4. Absence de test gold standard

4.1. Estimation directe des caractéristiques des tests : choisir une référence

L'estimation directe nécessite de choisir une référence positive pour le calcul de la sensibilité et une référence négative pour le calcul de la spécificité.

Ce choix peut être fait dans un contexte expérimental : certaines études de validation des tests font appel à des individus élevés dans des conditions expérimentales permettant l'absence d'agents pathogènes dans leur environnement ou au contraire infectés expérimentalement. Il est évident que ces patients ne peuvent en aucun cas être représentatifs de la population réelle dans laquelle le test a pour vocation d'être appliqué, soumise à des variations environnementales (agents pathogènes environnementaux, climat,..), individuelles (diversité génétique), immunitaires (maladies intercurrentes, stress, gestation, traitements).

Les résultats obtenus constituent les caractéristiques intrinsèques du test au sens propre du terme mais sont totalement déconnectés de la réalité du terrain.

4.2. Estimation des caractéristiques d'un test en l'absence de référence

Plusieurs groupes de méthodes permettent l'estimation des caractéristiques d'un test en l'absence d'information sur le statut infectieux individuel.

4.2.1. Ajout ou ajustement de données manquantes

Ce groupe de méthodes est applicable si l'on dispose d'un test de référence acceptable, mais dont le résultat est indisponible pour plusieurs individus. L'information manquante peut être ajoutée à la base de données, à condition de prendre en compte la proportion et le profil de ces individus.

4.2.2. Correction d'une référence imparfaite

Ces méthodes sont utilisables s'il existe un test de référence dont on sait qu'il est imparfait et si l'on dispose de connaissances fiables sur son degré d'imperfection et sur le degré de corrélation entre les « Erreurs » commises par chacun des deux tests étudiés.

4.2.3. Construction d'une référence standard

Cette approche combine les résultats d'individus soumis parallèlement à plusieurs tests. Les individus peuvent alors être classés comme « infectés » ou « indemnes » de trois manières différentes:

- en utilisant une règle prédéfinie selon le profil de résultats aux tests : référence dite (composite) La conception d'une échelle composite nécessite de corrélérer les résultats du test étudié à d'autres indicateurs, notamment des critères cliniques ou la survenue d'évènements cliniques ultérieurs. Cette démarche conduit à (abandonner) l'évaluation des caractéristiques intrinsèques du test seul au profit D'un ensemble de critères.
- à l'aide de l'avis d'experts.
- à l'aide de modèles « classe latente ».

4.3. Modèles à classe latent

Parmi les trois groupes de méthodes présentées précédemment, les approches permettant la construction d'une référence sont particulièrement intéressantes car elles sont le seul moyen d'estimer les caractéristiques des tests en l'absence de toute information sur le statut individuel des sujets constituant l'échantillon, vis-à-vis de la maladie étudiée.

4.3.1. Principe

Les modèles à classe latente permettent de combiner différentes sources d'informations intégrant les résultats aux tests d'un grand nombre d'individus testés afin de « construire » une référence et d'estimer la sensibilité et la spécificité des tests évalués, ainsi que la prévalence de la maladie dans l'échantillon étudié (**Rutjes et al. 2007**). Ils peuvent être utilisés pour évaluer les caractéristiques d'un ou de plusieurs nouveaux tests, comparées à celles d'un test déjà connu mais imparfait, ou pour estimer les caractéristiques de plusieurs tests mal connus. Pour ce faire, il est nécessaire de disposer des résultats croisés de plusieurs individus à au moins deux tests. Prenons l'exemple de deux tests dont les résultats sont binaires (négatif ou positif) appliqués à un groupe d'individus dans lequel la prévalence de la maladie est inconnue. Aucun de ces deux tests n'est parfait.

Pour le premier test (T1), de sensibilité Se1 et de spécificité Sp1, la probabilité d'obtenir un résultat

Positif chez un individu est égale à la somme de la probabilité d'obtenir un résultat positif chez un

Individu atteint (Diagnostic +, D+) ou « vrai positif » (T1+ | D+) ET de la probabilité d'obtenir un

Résultat positif chez un individu indemne (Diagnostic -, D-) ou « faux positif » P (T1+ | D-)

A l'aide de la formule de Bayes (**Bayes, 1763**), les probabilités de survenue d'un résultat positif ou

D'un résultat négatif peuvent être écrites comme des fonctions des caractéristiques intrinsèques du Test (Se1 et Sp1) et de la prévalence de la maladie au sein du groupe étudié (prev).

$$P(T_1^+) = P(T_1^+/D^+) + P(T_1^+/D^-)$$

$$P(T_1^+) = \text{prev} \times \text{sel} + (1 - \text{prev}) \times (1 - \text{SP1})$$

$$P(T_1^-/D^-)$$

$$P(T_1^-) = P(T_1^-/D^-) + P(T_1^-/D^+)$$

$$P(T1-) = \text{prev} * \text{Sp1} + (1 - \text{prev}) * (1 - \text{Se1}) \quad [2].$$

Les probabilités d'obtenir un résultat positif ou négatif au second test (T2) sont définies de même:

$$P(T2+) = \text{prev} * \text{Se2} + (1 - \text{prev}) * (1 - \text{Sp2}) \quad [3].$$

$$P(T2-) = \text{prev} * \text{Sp2} + (1 - \text{prev}) * (1 - \text{Se2}) \quad [4].$$

Dans le système d'équations [1, 2, 3, 4], cinq paramètres sont donc inconnus (prev, Se1, Sp1, Se2 et Sp2). Pour un individu, il existe 4 possibilités de combinaison des résultats aux tests:

[T1 + ; T2 +], [T1+ ; T2-], [T1- ; T2+] et [T1- ; T2]

On peut donc écrire la vraisemblance de la survenue de chacune des combinaisons de résultats aux

Tests à l'aide des équations [1], [2], [3] et [4]

Si les deux tests sont considérés comme statistiquement indépendants (i.e. si le résultat

Obtenu au premier test conditionnellement au statut de l'animal vis-à-vis de la maladie ne fournit pas

D'information sur la probabilité d'obtention d'un résultat donné au second test (**Enøe et al. 2000**).

Les probabilités d'observer chacune des combinaisons de résultats aux tests sont les suivantes (**Vose 2008**).

$$P(T1-; T2-) = \text{prev} (1-\text{Se}1) (1-\text{Se}2) + (1-\text{prev}) \text{Sp}1 \text{Sp}2$$

$$P(T1-; T2+) = \text{prev} (1-\text{Se}1) \text{Se}2 + (1-\text{prev}) \text{Sp}1 (1-\text{Sp}2)$$

$$P(T1+; T2-) = \text{prev} \text{Se}1 (1-\text{Se}2) + (1-\text{prev}) (1-\text{Sp}1) \text{Sp}2$$

$$P(T1+; T2+) = \text{prev} \text{Se}1 \text{Se}2 + (1-\text{prev}) (1-\text{Sp}1) (1-\text{Sp}2)$$

Lorsque suffisamment d'informations sont disponibles pour que le nombre de degrés de liberté (d.d.l.) autorisé par les données soit supérieur au nombre de paramètres à estimer (quatre, dans le cas d'un modèle à deux tests indépendants), le modèle est dit « identifiable ». Dans le cas contraire, il est nécessaire de recourir à des méthodes d'estimation statistiques telles qu'une approche bayésienne) afin d'obtenir un système de solutions unique.

4.3.2. Extensions du modèle classe latente

Différentes variations peuvent être apportées au modèle présenté ci-dessus, afin de tenir compte du contexte de l'étude.

4.3.3. Variation du nombre de tests

Les modèles à classe latente peuvent être utilisés pour l'évaluation simultanée de deux tests. ou plus. L'inclusion de tests supplémentaires est intéressante car elle augmente le nombre de d.d.l. un nombre plus élevé de paramètres peuvent être estimés, et éventuellement utilisés pour de plus amples vérifications concernant l'adaptation du modèle (**Rutjes et al. 2007**).

4.3.3.1. Relation de dépendance conditionnelle entre les tests

Le modèle de base présenté ci-dessus suppose que les résultats des tests évalués sont indépendants conditionnellement à l'état sanitaire de l'individu concerné (par exemple : si un individu infecté est considéré à tort comme indemne par le test 1, cela ne modifie pas la probabilité pour ce même individu d'être considéré à tort comme indemne par le test 2) (**Enøe et al., 2000**). Cette hypothèse est valable lorsque les tests évalués reposent sur des processus biologiques différents (tels que la mise en évidence d'une infection bactérienne par sérologie d'une part et par culture ou amplification génique d'autre part). Dans de multiples situations, l'hypothèse d'indépendance des tests n'est pas vérifiée (par exemple : lors de l'étude de plusieurs tests sérologiques reposant sur la détection des anticorps dirigés contre le lipopolysaccharide (LPS) de surface des *Brucella*). Pour résoudre ce problème, il est possible

d'estimer la corrélation entre les différents tests et d'en tenir compte pour le calcul des caractéristiques des deux tests. Le nombre de paramètres du modèle est alors augmenté et leur estimation nécessite l'adjonction d'informations supplémentaires pour augmenter le nombre de d.d.l. au moyen de l'inclusion d'autres tests, d'une autre population de prévalence différente ou en incorporant au modèle des informations a priori à l'aide d'une approche bayésienne.

4.3.4. Représentation graphique de l'efficacité d'un test et détermination d'une valeur seuil optimale

4.3.4.1. Seuil d'interprétation d'un test et courbe ROC (Receiver Operating Caractéristiques)

✓ Valeur seuil et caractéristiques d'un test

Le rôle d'un test est de distinguer avec la meilleure efficacité possible les individus atteints des individus indemnes. Il est donc indispensable de choisir, parmi les variables résultats, un séparateur qui permettra une distinction optimale entre la population indemne et la population infectée. Un test est parfait lorsqu'il permet de trier ces deux populations sans aucun chevauchement.

Il est le plus souvent impossible de trouver un séparateur parfait en raison des variations individuelles qui existent d'un individu à l'autre dans des conditions physiologiques normales. Par exemple, la valeur normale du paramètre étudié chez un individu sain pourra être identique, voire inférieure à la valeur augmentée du même paramètre chez un individu malade (**Figure 8**). Tout choix de seuil conduira par conséquent à un nombre plus ou moins important d'erreurs de classification. La sensibilité et la spécificité d'un test varient de manière inverse, selon le choix du seuil de positivité.

Un abaissement du seuil de positivité conduit à une augmentation du nombre d'erreurs par excès (faux positifs) et à une diminution du nombre d'erreurs par défaut (faux négatifs), et vice versa (**Figure9**).

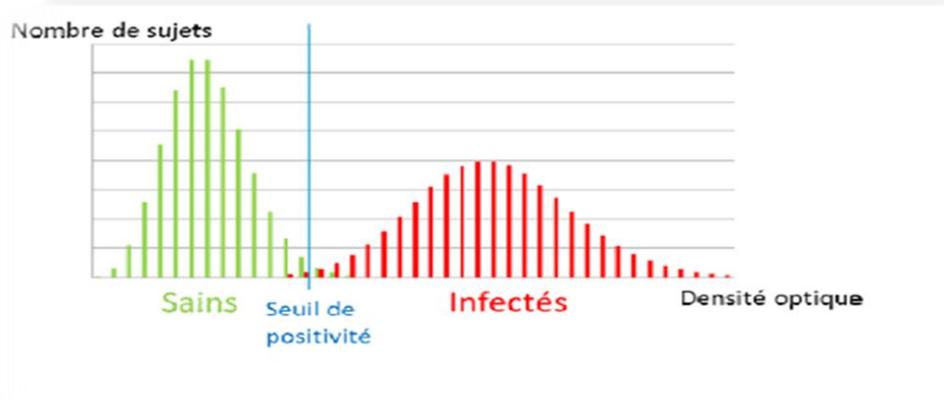


Figure 8: Distribution des résultats dans le cas d'un test "réel" en fonction du status infectieux des individus

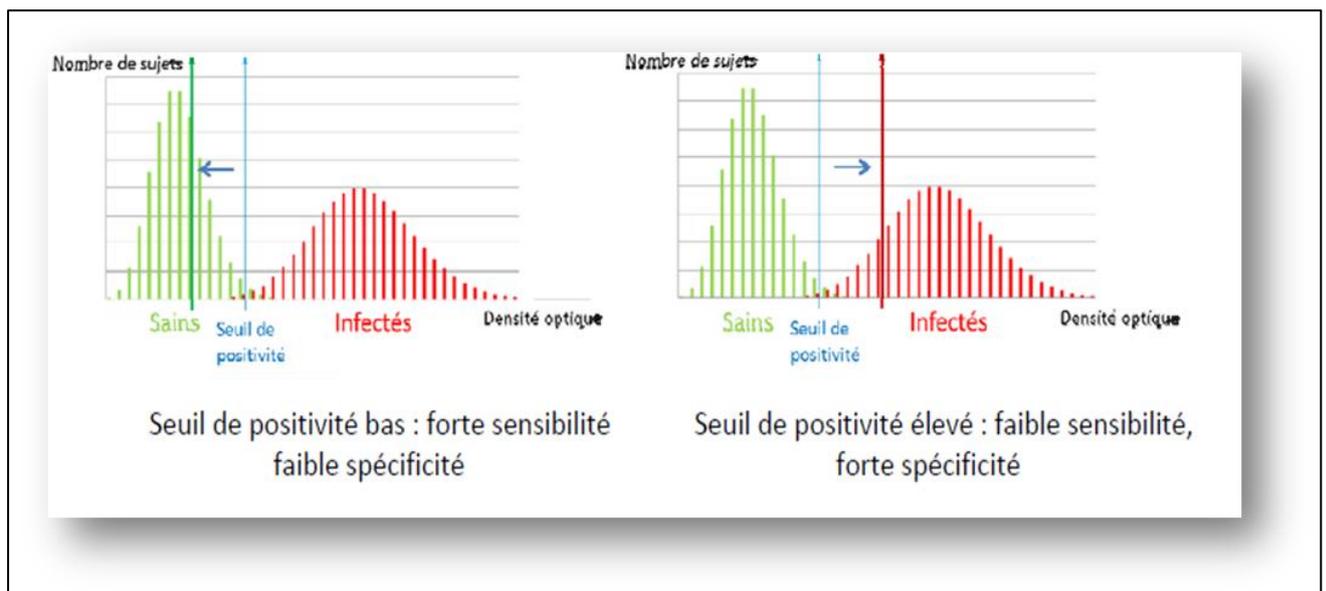


Figure 9: Variation de sensibilité et spécificité d'un test selon le seuil de positivité choisi

4.3.5. La courbe ROC (Receiver Operating Caractéristiques)

Est une représentation graphique du lien existant entre sensibilité et spécificité. La courbe ROC permet à la fois d'évaluer et de comparer l'efficacité de plusieurs tests et de déterminer la valeur seuil optimale (Delacour et al. 2005). Développée dans les années 1950 pour l'analyse des données Radar, son utilisation en médecine est évoquée par Lusted dès 1960 (Lusted, 1960). Elle est construite en calculant, pour toutes les valeurs seuils possibles, le taux de résultats « faux positifs » (égal à $1 - \text{spécificité}$), reporté en abscisse et

le taux de résultats « vrais positifs » (égal à la sensibilité), reporté en ordonnée (**Figure 10**).

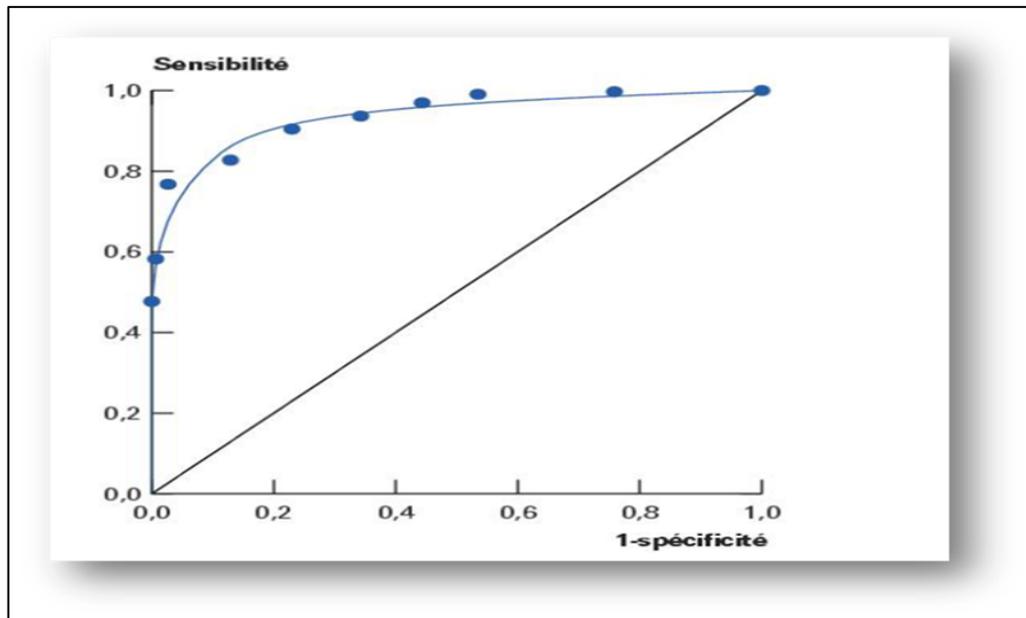


Figure 10: Courbe ROC

4.3.5.1. Courbe ROC: applications

✓ Détermination de l'efficacité d'un test et comparaison de plusieurs tests

L'analyse d'une courbe ROC débute par l'observation de l'allure générale de la courbe et le calcul de l'aire sous la courbe (AUC ou « Area Under Curve » en Anglais).

Dans le cas d'un test parfait, la courbe passe par le point de coordonnées (0 ; 1), i.e. $Sp = 1$ et $Se = 1$.

L'AUC associée est égale à 1. Inversement, si le test ne discrimine pas mieux les deux populations (indemnes/malades) que si l'on avait recours au hasard, la courbe ROC est représentée par une diagonale. L'AUC associée est égale à 0,5 (**Figure 11**). On distingue donc les tests dont l'apport d'informations relatives au statut de l'individu testé vis-à-vis de la maladie est nul ($AUC = 0,5$), des tests peu informatifs ($0,5 < AUC < 0,7$), moyennement informatifs ($0,7 \leq AUC < 0,9$), très informatifs ($0,9 \leq AUC < 1$) et parfaits ($AUC = 1$) (**Swets, 1988**). L'AUC permet donc de comparer plusieurs tests si leurs courbes ont une allure similaire.

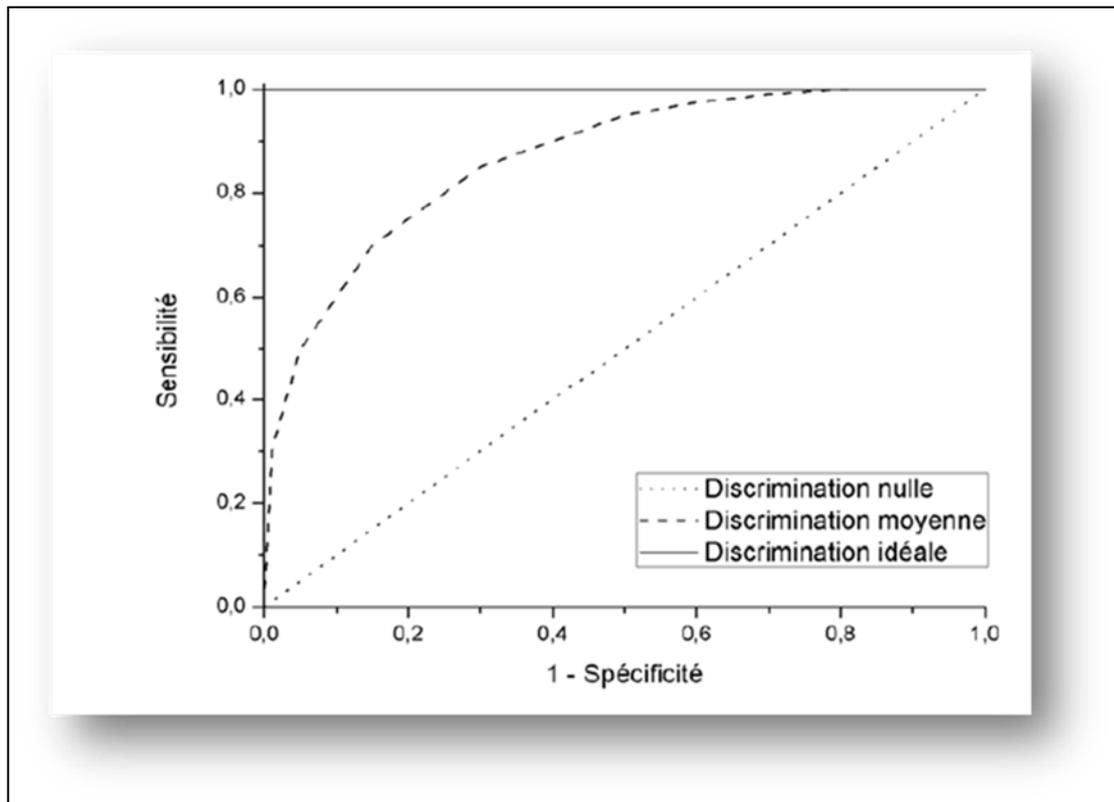


Figure 11: AUC et comparaison de l'efficacité de test

✓ Détermination d'un seuil de positivité optimal

Intuitivement, la valeur seuil optimale d'un test peut être identifiée comme le point le plus éloigné de la diagonale. L'indice de Youden ($J = Se + Sp - 1$) prend sa valeur maximale à ce point. Le choix du seuil optimal doit également prendre en compte le contexte épidémiologique (prévalence de la maladie étudiée) et médico-économique (coût de la prise en charge des individus Malades et de ses éventuels effets indésirables, gravité de la maladie étudiée) (Delacour et al. 2005).

Par exemple, si une maladie a des conséquences médicales et/ou économiques graves et/ou qu'il est

Possible de la traiter simplement, on privilégiera la sensibilité. En revanche, devant une maladie

Bénigne et/ou pour laquelle le traitement est onéreux et risqué pour le patient, on privilégiera la

Spécificité.

4.3.6. Utilisation de séquences de tests de dépistage associés

Comme évoqué précédemment, les tests de dépistage utilisés sur le terrain présentent des limites, liées à leurs caractéristiques intrinsèques et/ou au contexte épidémiologique dans

lequel ils sont utilisés. Il est possible, pour pallier ces imperfections, de concevoir des protocoles de dépistage associant plusieurs Tests. On distingue usuellement deux grands types d'associations de tests dits

« en série » ou « en parallèle » Lorsque deux tests sont associés en série, la réalisation du second test dépend des résultats du premier.

Le second test n'est effectué que si le premier a fourni un résultat positif. En règle générale, le résultat global de la séquence est positif lorsque le résultat est positif au premier test ET au second (schéma décisionnel « ET » (**Figure 12**)).

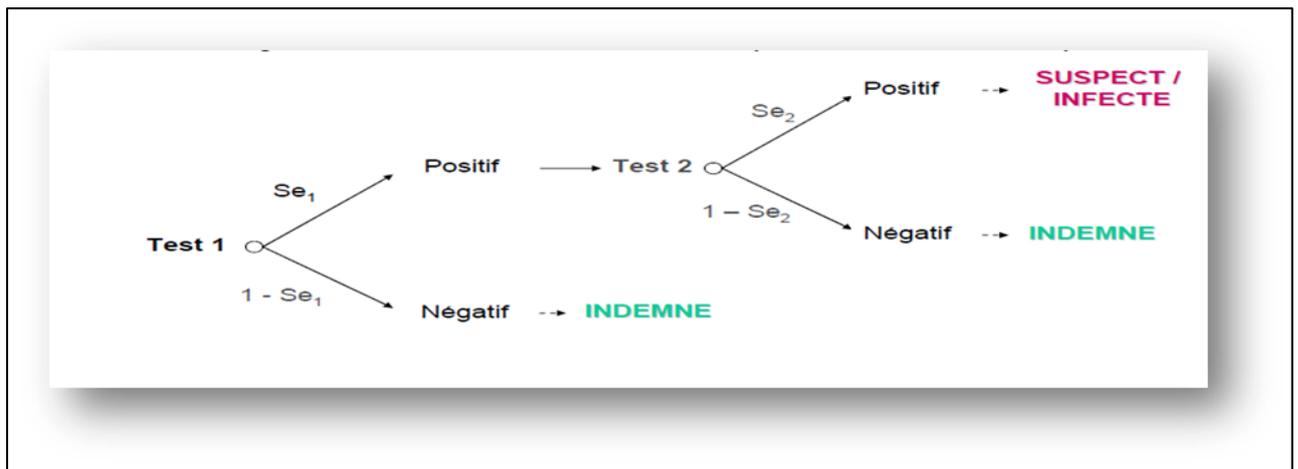


Figure 12: Association de deux tests en série (Schéma décisionnel "ET")

Lorsque les tests sont associés en parallèle en revanche, chaque individu est soumis de manière systématique aux deux tests. On considère habituellement que le résultat global de la séquence est positif lorsque le résultat est positif à l'un OU l'autre des tests (schéma décisionnel « OU » ; (**Figure 13**)).

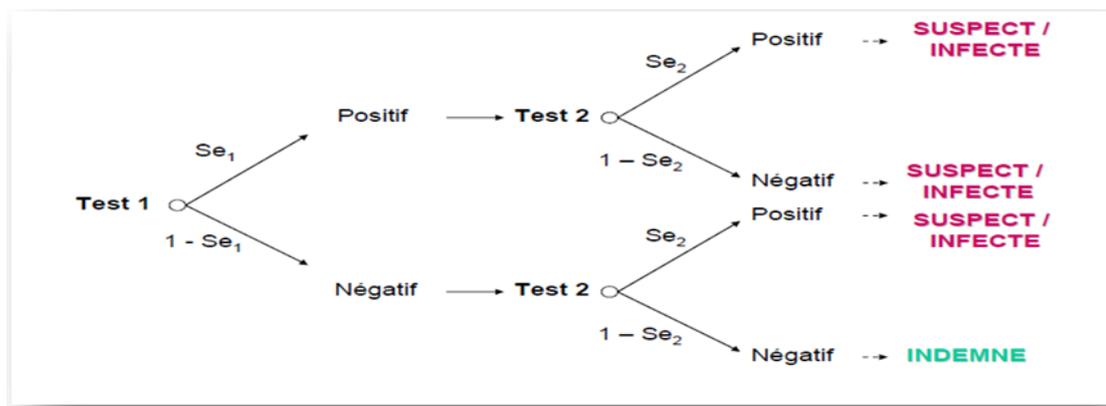


Figure 13: Association de deux tests en parallèle (Schéma décisionnel "ou")

La sensibilité et la spécificité des associations de tests sont déductibles des arbres décisionnels présentés ci-dessus (**Figure 12 et Figure13**). L'expression de leurs caractéristiques dépend de l'existence d'une relation de dépendance conditionnelle entre les tests. Elles sont récapitulées pour chaque type d'association, dans le (**Tableau 4 et le Tableau 5**).

Tableau 3: Sensibilité et spécificité de localisation de deux tests en série ,selon l'existence (ou non d'une relation de dépendance conditionnelle entre les tests

Dependence Conditionnelle	Tests independents	Tests dependents
Sensibilité	$Se1 * Se2$	$Se1 * Se2 + \gamma Se$
Spécificité	$1 - (1 - Sp1) * (1 - Sp2)$	$1 - (1 - Sp1) * (1 - Sp2) - \gamma Sp$

Se1 et Se2: sensibilités respectives des tests 1 et 2; Sp1 et Sp2 : spécificités respectives des tests 1 Et 2, γSe : covariance des résultats positifs et γSp : covariance des résultats négatifs.

Tableau 4: Sensibilité et Spécificité de l'ocalisation de deux tests en parallèle l'existence (ou non) d'une relation de dépendance conditionnelle entre les tests

Dependence Conditionnelle	Tests Independents	Tests Dependents
Sensibilité	$1 - (1 - Se1) * (1 - Se2)$	$1 - (1 - Se1) * (1 - Se2) - \gamma Se$
Spécificité	$Sp1 * Sp2$	$Sp1 * Sp2 + \gamma Sp$

Se1 et Se2 : sensibilités respectives des tests 1 et 2 ; Sp1 et Sp2 : spécificités respectives des tests 1 et 2, γSe : covariance des résultats positifs et γSp : covariance des résultats négatifs.

En pratique, lors de la conception d'un protocole de testage reposant sur plusieurs tests, le choix d'une stratégie d'association et d'interprétation dépend de plusieurs facteurs:

- le contexte épidémiologique dans lequel le test est effectué, selon que l'on souhaite privilégier la sensibilité (schéma décisionnel « OU ») ou la spécificité (schéma décisionnel « ET ») de la séquence de dépistage.

Chapitre 2: Les infections par les coronavirus (COVID-19)

1. Historique

Le premier cas rapporté serait un patient de 55 ans tombé malade le 17 novembre 2019 en chine (sur South china Moming post, 13 mars 2020(**consulté le 14 mars 2020**)).

Le 15 décembre, le nombre de cas était de 27, et le 20 décembre de 60, incluant plusieurs personnes qui, travaillant au marché de gros de fruits de mer de huanan, sont hospitalisées à l'hôpital de Hunan ,sont hospitalisées à l'hôpital de huanan,dans la région du Hubei, pour pneumopathie (**sur ema.europa.eu,31 mars 2020(consulté le 9 avril 2020)**). à ce stade, il n'est pas certain que les humains puissent se contaminer entre eux, les malades ayant pu être contaminés par une source animale commune bien que de nombreux observateurs soupçonnent les autorités chinoises d'avoir voulu étouffer la vérité (**consulté le 29 mars 2020**).

Le 21décembre, un kit diagnostique ciblant 22 germes pathogènes respiratoires (18 virus et 4 bactéries) donnant un résultat négatif, les médecins présence réalisent à ce stade qu'ils sont en présence d'un nouvel agent pathogène respiratoire (**Na Zhu et al .2020**).

Le31 décembre 2019, l'organisation mondiale de la santé (L'OMS), est informée de l'existence de cas de pneumonie d'origine inconnue dans le wuhan ((OMS) ,**21 janvier 2020**).

Le 7 janvier 2020, les autorités chinoises signalent une soixantaine de victimes (sur sciencepost.fr, 29 janvier2020), et isolent un nouveau type de coronavirus: le SARS-CoV-2 (deuxième coronavirus lie au syndrome respiratoire aigu sévère).Le 6 janvier, les centres pour le contrôle et la prévention des maladies (CDC) aux Etats-Unis communiquent sur les risque d'une épidémie; l'OMS fait de même le 9 janvier (sur sciencepost.fr, 29 janvier 2020).

Le 21 janvier, l'OMS émet son premier rapport journalier (**OMS**) ,**21 janvier 2020**). Sur ce qui allait devenir une pandémie.

Le 23, l'Oms indique que la maladie est transmissible entre humains (**OMS**) ,**23 janvier 2020**). Le 24, L'OMS indique que les modes de transmission de la maladie sont très probablement les même que ceux des autres coronavirus : gouttelettes éjectées (par postillons, lors de toux ou d'éternuements), contacts directs ou via des objets contaminés.

Le 26 janvier, la commission nationale de la santé de chine (CNC) ,indique que ce nouveau virus a une période d'incubation pouvant aller jusqu'à deux semaines, et surtout que la contagion est possible durant la période d'incubation ((OMS),27 janvier 2020).De ce fait , s'il ne fait pas l'objet d'une politique de détection systématique et précoce, il est susceptible de se répandre avec une croissance exponentielle

Le 30 janvier, l'OMS déclare que cette épidémie constitue une urgence de santé publique de portée internationale (USPP) .certains évoquent la ^ maladie X^ (nom international) (**peter Daszak et al 2020**). Le 11 février, le directeur générale de l'OMS, tedros Adhanom Ghebreyesus, annonce que la maladie est désormais officiellement nommées *maladie coronavirus 2019 (covid-19) * (David Mercer,) covid-19 étant l'acronyme anglais de coronavirus diésas 2019. Le virus est lui finalement nommé coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2) (**OMS**).

Le 27 février, l'OMS publie un guide sur les mesures préventives destinées à freiner l'épidémie .

Le 11 mars, le directeur général de l'OMS annonce qu'il s'agit d'une pandémie. C'est la première fois qu'une pandémie est causée par un coronavirus.

Des mesures nationales sévères de confinement sont prises dans de nombreux pays, dès janvier 2020 en chine, puis en mars (Italie, Espagne, France, Suisse, Belgique, Canada, etc...). Ces mesures provoquent des annulations en série de rassemblement et des fermetures de frontières. Le brusque ralentissement de l'économie mondiale et le krach boursier du 12 mars 2020.

2. Définition

La COVID-19: est une maladie infectieuse causée par le denier coronavirus qui a été découvert (**Segondy, 2020**). Ce nouveau virus et cette maladie étaient inconnus avant l'apparition de la flambée à Wuhan (Chine) en décembre 2019. La COVID-19 est maintenant pandémique et touche de nombreux pays dans le monde.

Le SRAS-CoV-2 a un caractère plus contagieux que le MERS-CoV et se propage très rapidement dans le monde entier (**N. Wang, X. Shi, et al.2019**). Il a touché plus de 31 million de personnes partout dans le monde jusqu'à ce jour. Ce virus partage environ 80 % de la similarité du génome avec le SARS-CoV. Dans cette perspective, nous avons exploré trois cibles majeures à savoir ; Protéine de pointe (S) du SRAS-CoV-2, ARN polymérase dépendante de l'ARN et protéase 3CL ou Mpro pour l'inhibition du SRAS-CoV-2. Ces cibles ont attiré l'attention des chimistes médicaux travaillant sur la conception de médicaments assistée par ordinateur dans le développement de nouvelles petites molécules qui pourraient inhiber ces cibles pour lutter contre la maladie COVID-19. De plus, nous avons comparé la similitude de ces protéines cibles avec le coronavirus signalé précédemment (SARS-CoV). Nous avons observé que les deux coronavirus partagent environ 80 % de similitude dans leur séquence d'acides aminés. Les principales interactions d'acides aminés qui peuvent jouer un rôle crucial dans la conception de nouveaux inhibiteurs à petites molécules contre le COVID-19 ont été rapportées dans cette perspective. Les auteurs pensent que cette étude aidera les chimistes médicaux à comprendre les acides aminés clés essentiels aux interactions au site actif des protéines cibles dans le SRAS-CoV-2, en fonction de leur similitude avec les virus signalés précédemment. Dans cette revue, nous avons également décrit les molécules principales dans le cadre de divers essais cliniques pour leur efficacité contre le COVID-19 (**N. Wang, X. et al 2019**).

Le coronavirus: Les coronavirus sont des virus à ARN fréquents, de la famille des Coronaviridae, qui sont responsables d'infections digestives et respiratoires chez l'Homme et l'animal. Le virus doit son nom à l'apparence de ses particules virales, portant des excroissances qui évoquent une couronne. (**Segondy, 2020**).

Tableau 5: Classification Humains(HCOV)

TYPE	Virus
Ordre	<i>Nidovirales</i>
Sous-ordre	<i>Coronavirinae</i>
Famille	<i>Coronaviridae</i>
Sous-famille	<i>Orthocoronavirinae</i>
Genres	Alpha-coronavirus : HCoV-229E et HCoV-NL6 Beta-coronavirus- Clade A: HCoV-OC43 et HCoV-HKU1 Clade B: SARS-CoV Clade C: MERS-CoV
Génome	ARN monocaténaire linéaire de polarité positive ; 27 à 32 kb
Taille	80 200 nm

3. Agent pathogène

SARS-CoV-2 est un virus enveloppé à ARN appartenant à la famille des coronavirus, à laquelle appartient également les virus SARS-CoV et MERS-CoV. Son génome est composé de 15 gènes, faisant partie des plus longs génomes chez les virus à ARN. Les fonctions de la majorité des protéines codées par ce génome sont connues : parmi elles, la protéine Spike (ou S) située à la surface de l'enveloppe virale qui joue un rôle clé dans l'entrée du virus dans la cellule cible. Le SARS-CoV-2 présente un taux de mutation élevé et il a été recensé plusieurs variantes dont le variant D614G du SARS-CoV-2 et les nouvelles variantes identifiées, au Royaume-Uni, en Afrique du Sud et au Brésil. (Sciences et al. 2021).

3.1. Structure du SARS-COV- 2

La nucléocapside, hélicoïdale, formée de la protéine de capsid (N) complexée à l'ARN viral, est protégée par une enveloppe phospholipidique dans laquelle sont enchâssées les glycoprotéines de surface (S, HE, M et E). La protéine S est la protéine qui lie le répéteur cellulaire du SARS-CoV-2 (ACE2) et permet l'entrée dans la cellule. Elle est formée de deux sous-unités : S1 qui contient le domaine de liaison au récepteur cellulaire, et S2 qui est essentiel pour la fusion du virus à la membrane cellulaire (Bonny et al. 2020).

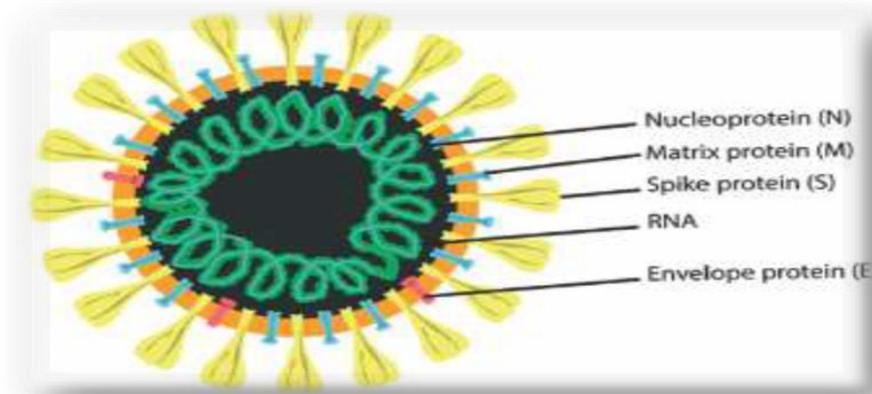


Figure 14: Structure du SARS-COV-2(Algeriene, 2020)

3.2. Genome de SARS-COV-2

Le SARS-CoV-2 est un virus enveloppé à ARN mono caténaire positivement polarisé de 29,9 kb. Les deux tiers du génome cadent pour un vaste gène réplicatif (composé d'orf1a et orf1b) qui sera traduit en deux poly protéines, par la suite clivées en seize protéines non structural indispensables à la réplication virale. Le tiers restant du génomes code essentiellement pour les protéines de structures du virus dont quatre glycoprotéines membranaires - la protéine Spike (S), l'Hémagglutinine-Estérase (HE) et les protéines de membrane (M) et d'enveloppe (E)—ainsi que la protéine de capsid (N)(figure15).(Bonny et al., 2020).

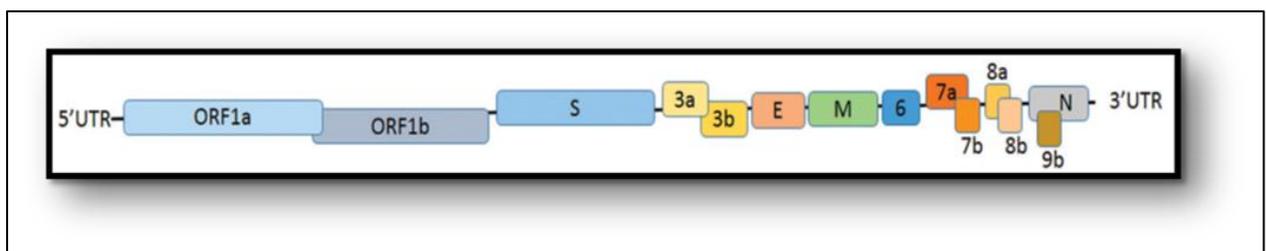


Figure 15: Structure du génome des coronavirus (SARS-COV2)(Segondy,2020)

3.3. Comparaison entre les virus : SARS-CoV-2, SARS-CoV et MERS

Tableau 6: Caractéristique des virus SARS-COV-2 et SARS-COV et MERS-COV

virus	SARS-COV	MERS-COV	SARS-COV-2
maladie	SRAS (Syndrome respiratoire aigu sévère)	MERS (Syndrome respiratoire du Moyen Orient	COVI-19
symptôme	D'une maladie asymptomatique ou bénigne à une détresse aiguë des voies respiratoires supérieures et à une défaillance multi organique entraînant la mort. Varie entre les individus. Des vomissements et des diarrhées sont également signalés	D'une maladie asymptomatique ou bénigne à une détresse aiguë des voies respiratoires supérieures et à une défaillance multi organique entraînant la mort. Varie entre les individus. Des vomissements et des diarrhées sont également signalés.	D'une maladie asymptomatique ou bénigne à une détresse aiguë des voies respiratoires supérieures et à une défaillance multi organique entraînant la mort. Varie entre les individus. Des vomissements et des diarrhées sont également signalés
Transmission d'incubation	-Gouttelettes respiratoires -Contact étroit avec des patients malades -Fécal-oral -Aérosol	-Gouttelettes respiratoires -Contact étroit avec des patients/ chameaux malades	Gouttelettes respiratoires -Contact étroit avec des patients malades -fécale-orale -aérosol
Réservoir	La Chauve-souris	Le dromadaire	La Chauve-souris
Origine	Guangdong, chine	Arabie Saoudite	Hubei, chine
Récepteur cible	ACE-2	DPP4, également connu sous le nom de CD26	ACE-2

4. Epidémiologie

L'épidémie de COVID-19 s'est propagée rapidement depuis son origine à Wuhan, dans la province du Hubei, en Chine (Chen sy, YANG W .Wang), Une série d'interventions ont été mises en œuvre à la suite de la détection fin décembre 2019 d'un groupe de cas de pneumonie d'étiologie inconnue et de l'identification du virus causal SARS-CoV-2 début janvier 2020. Les interventions comprennent l'amélioration des taux de tests de diagnostic, la gestion clinique, l'isolement rapide des cas suspects, des cas confirmés et des contacts et, plus particulièrement, les restrictions de mobilité (ci-après appelées cordon sanitaire) imposées à la ville de Wuhan le 23Janvier. Des restrictions de voyage ont ensuite été imposées dans 14 autres villes de la province du Hubei et des restrictions de mouvement partielles ont été promulguées dans de nombreuses villes de Chine. L'analyse initiale suggère que le cordon sanitaire de Wuhan a entraîné un retard moyen de la propagation du COVID-19 à d'autres villes de 3 jours.

Mais l'ampleur de l'effet des restrictions de mobilité et d'autres types d'interventions sur la transmission n'a pas été examinée. Quantitativement (Faria, N et al 2018).

4.1. Répartition Mondiale

Le 31 décembre 2019, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) est informée d'une épidémie de 29 cas de « pneumopathie d'étiologie inconnue » en Chine, dans la province de Hubei, à Wuhan, ville de 11 millions d'habitants. Ces infections sont attribuées à un nouveau virus appartenant à la famille des coronavirus, et plus particulièrement à l'espèce des « Sévère Acute Respira tory Syndrome-relate Coronavirus » ou SARS-CoV, il est nommé SARS-CoV-2 et la maladie dont il est responsable est appelée la COVID-19.

Initialement localisée en Chine, l'épidémie s'étend rapidement au début de l'année 2020, en effet, le 30 janvier, l'OMS déclare l'urgence de santé publique de portée internationale, il existe alors 98 cas en dehors de Chine, 18 pays sont concernés. Six semaines plus tard, le 11 mars, l'OMS déclare le statut de pandémie: 114 pays touchés et 118 000 cas confirmés avec plus de 4000 décès.

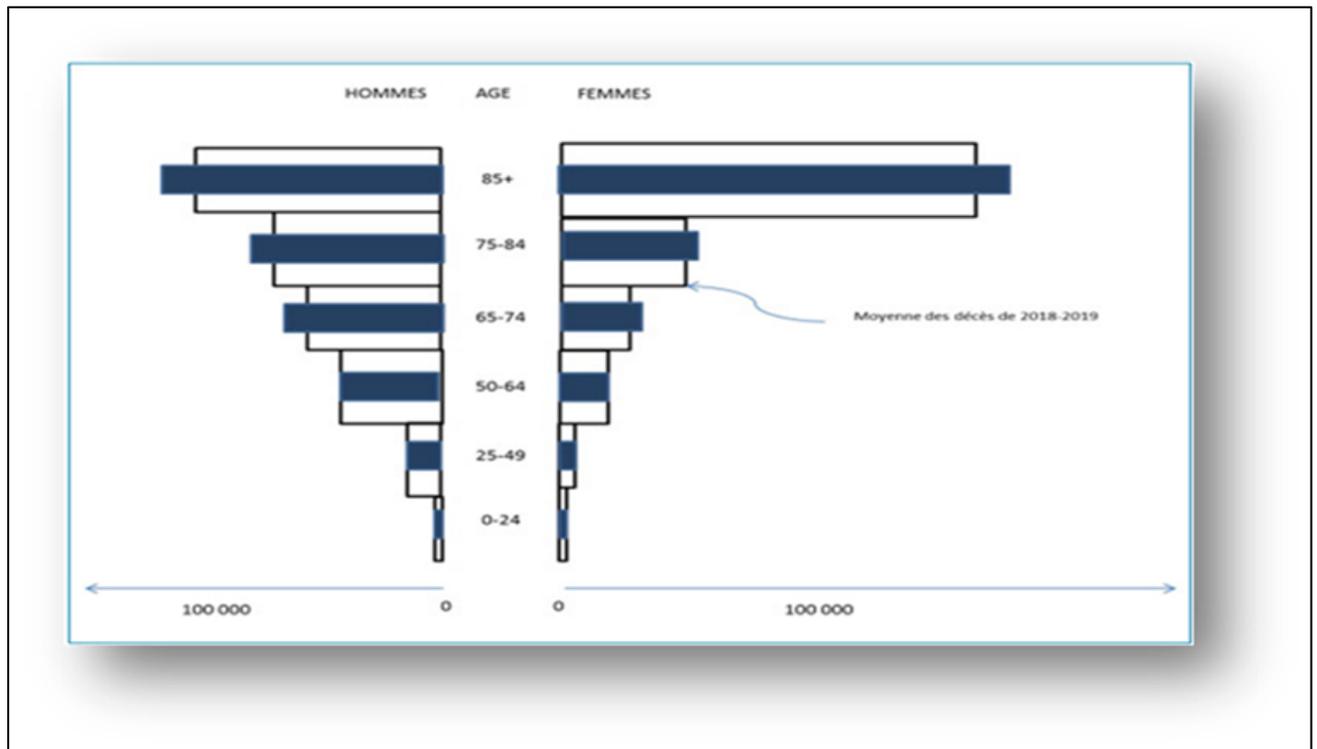


Figure 16: Répartition des décès de l'année 2020 (Barres pleines) par tranche d'Age comparaison à la moyenne des décès de 2018 et 2019 (traits fins) adaptée d'une incographie publiée dans le monde et repenant les données de L'INSE

4.2. Indicateurs Epidémiologie SARS_COV_2

4.3.7. Taux De Létalité

Le taux de létalité d'une infection représente la probabilité de mourir pour une personne infectée, qu'elle aille ou non à l'hôpital. Le taux de létalité des cas (sous-entendu cliniques) concerne quant à lui la probabilité de mourir pour une personne infectée qui est suffisamment malade pour se présenter dans un hôpital ou une clinique. Ce taux est donc plus élevé que le taux de létalité de l'infection, car les personnes qui se présentent à l'hôpital sont généralement plus gravement malades. Il est plus adapté de l'utiliser dans le cadre d'un dépistage de masse, tandis qu'il sera plus important en cas de diagnostic ciblé chez les malades présentant des symptômes et des facteurs de risque.

Le 30 mars 2020, une modélisation réalisée à partir de 44 672 cas confirmés à travers le monde dont 1 023 décès estimaient un taux de létalité ajusté de 1,4 %, atteignant 6,4 % dans la population âgée de plus de soixante ans .Les estimations du taux de létalité de la COVID-19 varient, selon les régions et le stade de l'épidémie.

4.3.8. Taux De Reproduction

Le taux de reproduction (R_0) est un indicateur qui apprécie le potentiel de contagiosité d'un agent infectieux. C'est le nombre moyen de sujets aux quels un malade risque de transmettre la maladie dans une population non immunisée contre le virus. Si le R_0 est supérieur à 1, alors la maladie tend à s'étendre d'elle-même en l'absence d'action. Il faut dire que le confinement réduit sensiblement ce fameux indice. Des études supposent que le risque de contamination est plus important les premiers jours d'apparition des signes cliniques et pourrait persister plus de trois semaines .selon de premiers travaux de recherche ,le taux de base (note R_0) qui est un indice de contagiosité se situerait entre 2.2 et 3.5 (**Qun Li ,xuhua Guan 2020**) .Il est de 2.2 (intervalle de confiance 95% ,de 1.4 à 3.9) sur les 425 premiers cas confirmes une revue de la littérature publiée entre le 1er janvier 2020 et le 7 février 2020 indique une médiane du taux de reproduction de base (R_0) a 2.79 "le taux de reproduction de COVID -19 est plus élevé que celui du SRAS"(archive) en 7 avril 2020 ,le taux de contagiosité est réévalue fortement a la hausse ,entre 3.8 et 8.5 ,avec une médiane a 5.7 .

Ce taux pourrait varier selon les souches émergentes du virus ou avec une baisse de virulence (classique chez le virus en cas de pandémie).

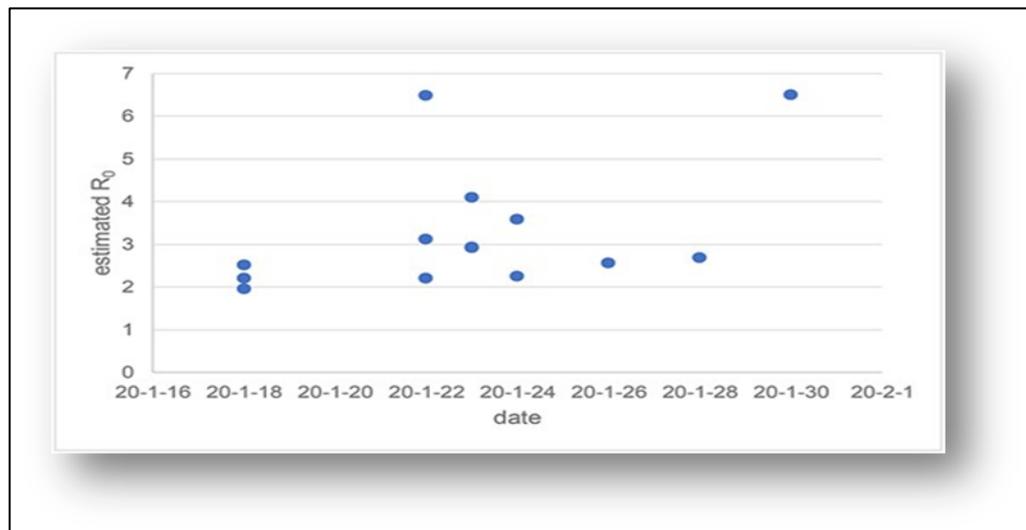


Figure 17:Chronologie des estimation de R_0 pour le virus 2019-nCOV en chine

4.3.9. Période D'incubation

L'incubation moyenne est d'environ 5 jours. L'intervalle de série pour le COVID-19 – défini comme la durée entre un patient-cas primaire présentant des symptômes et un patient-patient secondaire présentant des symptômes – a été estimé entre 5 et 7 jours (**Backer j et al 2020**).

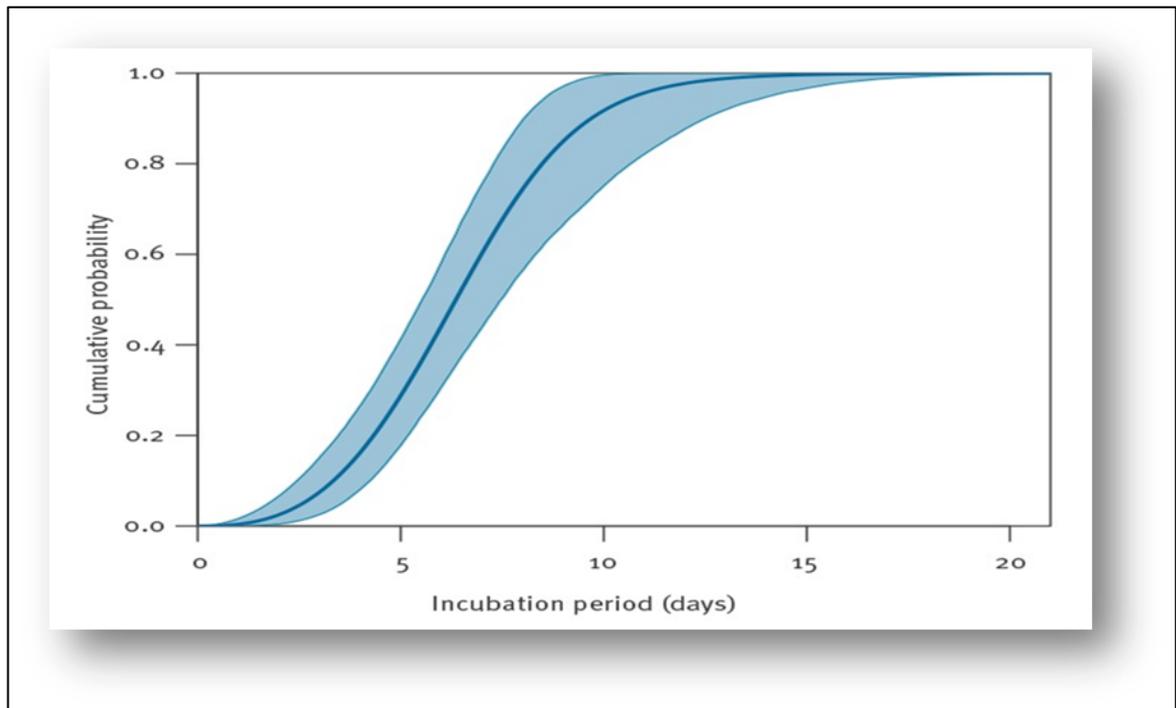


Figure 18: La fonction de densité cumulée de la période d'incubation de weibull pour les voyageurs infecté par le nouveau coronavirus 2019 (2019-nCoV) à wuhan en chine, données du 20 au 2020 [Backer j .A , Klinkenberg D ..]

4.3. Transmission

4.3.1. Mode De Transmission

4.3.1.1. La Transmission Aérienne

Est définie comme la propagation d'un agent infectieux causée par la dissémination de noyaux de gouttelettes (aérosols) qui restent infectieux lorsqu'ils sont en suspension dans l'air sur de longues distances et dans le temps. (La transmission aérienne du SARS-CoV-2 peut se produire lors de procédures médicales qui génèrent des aérosols (« procédures générant des aérosols ») (**Pung R, et al.**).

4.3.1.2. Transmission Fomite

Les sécrétions respiratoires ou les gouttelettes expulsées par les personnes infectées peuvent contaminer les surfaces et les objets, créant des fomites (surfaces contaminées). Le virus SARS-CoV-2 viable et/ou l'ARN détecté par RT-PCR peuvent être trouvés sur ces surfaces pendant des périodes allant de quelques heures à quelques jours, selon l'environnement ambiant (y compris la température et l'humidité) et le type de surface, en particulier à forte concentration dans les établissements de santé où les patients COVID-19 étaient traités (**Pung R, et al.**).

4.3.1.3. Transmission De Gouttelettes

La transmission du SRAS-CoV-2 peut se produire par contact direct, indirect ou étroit avec des personnes infectées par le biais de sécrétions infectées telles que la salive et les sécrétions respiratoires ou leurs gouttelettes respiratoires, qui sont expulsées lorsqu'une personne infectée tousse, éternue, parle ou chante.

Les gouttelettes respiratoires ont un diamètre > 5 à $10 \mu\text{m}$, tandis que les gouttelettes $< 5 \mu\text{m}$ de diamètre symptômes respiratoires [Organisation mondiale de la Santé : Transmission of SARS-CoV-2: implications for infection prevention/precautions].

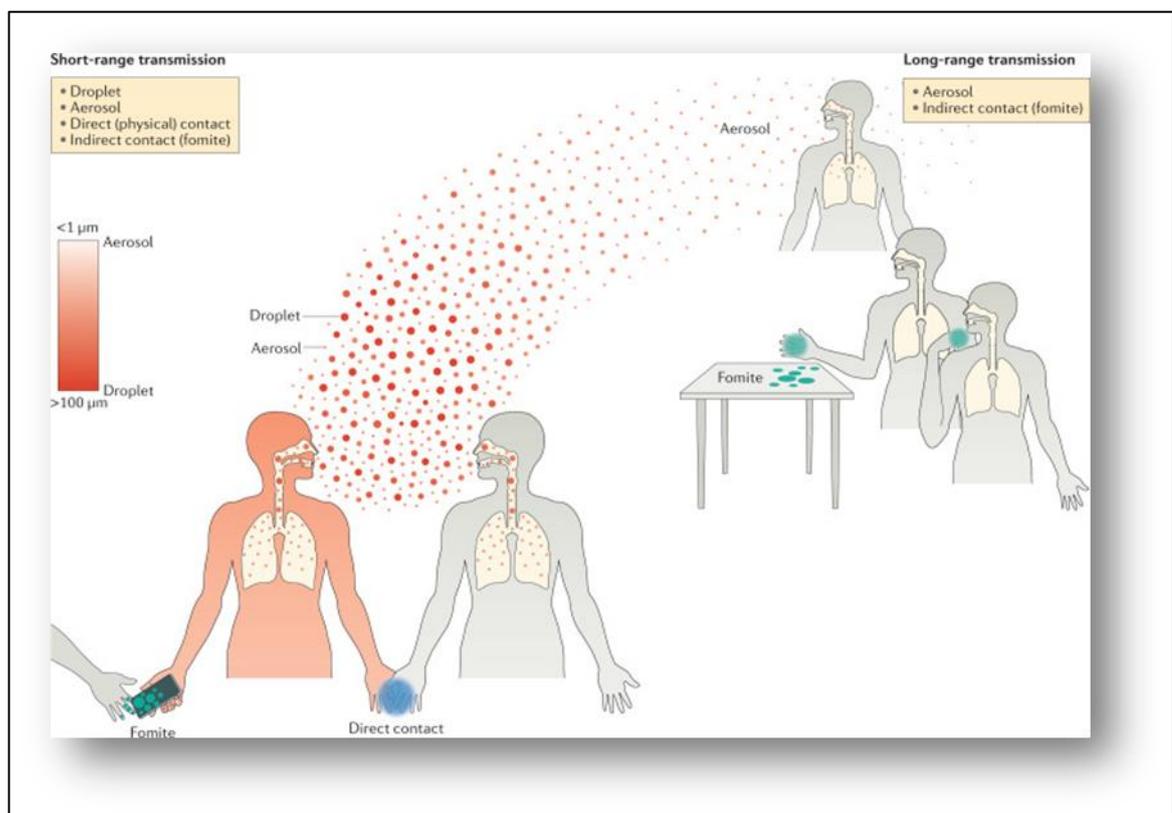


Figure 19: Voies de transmission courte distance des virus respiratoires (Leung 2021)

4.3.1.4. Personnes Asymptomatiques

L'infection par le virus Sars-CoV-2 peut être asymptomatique. La personne n'a pas de symptômes mais peut quand même transmettre le virus et contaminer d'autres personnes. Fin avril 2021, selon Santé publique France, près de la moitié des nouveaux cas positifs à la Covid-19 ne présentaient pas de symptômes.

Des infections asymptomatiques ont été décrites à la fois parmi les premiers cas à Wuhan, mais également par la suite au sein d'autres cohortes. La proportion exacte de personnes infectées par le SARS-CoV-2 qui demeurent asymptomatiques est encore mal définie. Une

méta-analyse a fait état d'une estimation globale de 31 % de personnes asymptomatiques sur la base de sept études, portant sur des populations dépistées.

4.3.1.5. Les enfants

Au fur et à mesure que la pandémie à COVID-19 se développait dans les différentes régions du monde, il était constaté que les enfants ne constituaient qu'une faible proportion (2 %) des patients infectés. Souvent, ils ne développaient qu'une forme atténuée de pneumopathie virale avec une fièvre modérée, une toux sèche, une fatigue, des myalgies et des céphalées qui ne nécessitait dans les cas les plus sévères qu'une simple oxygénothérapie (20 %) et en moyenne que quelques journées (d'hospitalisation).

4.3.1.6. Les Femmes

Les infections virales différentes chez les hommes et chez les femmes avec en particulier une plus faible susceptibilité chez ces dernières. Les femmes ont une réponse immunitaire plus efficace, intense et prolongée à la fois vis-à-vis de l'immunité humorale mais aussi cellulaire. L'estradiol stimule la réponse humorale en cas d'infection virale en induisant des niveaux élevés d'anticorps. Par ailleurs des travaux ont montré que cette réponse immunitaire différait en fonction des phases du cycle menstruel.

4.3.1.7. Personnes A Risques

Le risque de développer des symptômes dangereux de COVID-19 peut être accru chez les personnes âgées. Le risque peut également être accru chez les personnes de tout âge qui ont d'autres problèmes de santé graves, tels que des problèmes cardiaques ou pulmonaires, un système immunitaire affaibli, l'obésité ou le diabète. Ceci est similaire à ce qui est observé avec d'autres maladies respiratoires, telles que la grippe (influenza).

Problèmes pulmonaires, y compris l'asthme, COVID-19 cible les poumons. Ainsi, vous êtes plus susceptible de développer des symptômes graves si vous souffrez déjà de divers problèmes pulmonaires chroniques notamment

- Maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC).
- Cancer du poumon.
- Fibrose kystique.
- Fibrose pulmonaire.
- Asthme modéré à sévère.
- Hypertension pulmonaire.
- Embolie pulmonaire.

4.3.1.8. Cardiopathie

De nombreux types de maladies cardiaques peuvent vous rendre plus susceptible de développer des symptômes graves de la COVID-19. Ceux-ci inclus:

- Cardiomyopathie.
- Maladie cardiaque congénitale.
- Insuffisance cardiaque.

4.3.1.9. Maladie De L'artère Diabète Et Obésité

Le diabète de type 1 ou de type 2 peut augmenter votre risque de symptômes graves de la COVID19 Avoir un indice de masse corporelle plus élevé qui est considéré comme en surpoids, obèse ou gravement obèse augmente également ce risque.

4.3.1.10. Affections Du Cerveau Et Du Système Nerveux

Certaines conditions qui affectent le cerveau ou le système nerveux peuvent augmenter votre risque de développer des symptômes graves de la COVID-19 .Ceux-ci inclus:

- Accident vasculaire cérébral.
- Démence.

4.3.1.11. Système immunitaire affaibli

Un système immunitaire sain combat les germes qui causent la maladie. Mais de nombreuses affections et traitements peuvent affaiblir votre système immunitaire, notamment

- Greffes d'organes
- Traitements contre le cancer
- Greffe de moelle osseuse
- VIH/SIDA
- Utilisation à long terme de prédisons ou de médicaments similaires qui affaiblissent votre système immunitaire.

4.3.1.12. Âge Avance

Les personnes de tout âge peuvent attraper le COVID-19. Mais il affecte le plus souvent les adultes d'âge moyen et les personnes âgées. Le risque de développer des symptômes dangereux augmente avec l'âge, les personnes âgées de 85 ans et plus étant les plus exposées au risque de symptômes graves. Aux États-Unis, environ 81% des décès dus à la maladie sont survenus chez des personnes âgées de 65 ans ET plus.

Les risques sont encore plus élevés pour les personnes âgées lorsqu'elles ont d'autres problèmes de santé. **(Valentine. P.2021).**

5. Signe Clinique

5.1. Les Symptômes

La Covid-19 peut se manifester par différents symptômes variables en intensité, qui apparaissent souvent brutalement et qu'il est important de savoir reconnaître. Dans les formes les moins sévères, le coronavirus provoque un simple rhume. Dans les formes les plus sévères, il entraîne des anomalies pulmonaires détectables à la radio et/ou une grave infection respiratoire de type pneumonie .

Une étude récente menée par l'équipe du professeur Nan-Shan Zhong, en échantillonnant 1099 cas confirmés en laboratoire, a révélé que les manifestations cliniques courantes comprenaient la fièvre (88,7%), la toux (67,8%), la fatigue (38,1%), la production d'expectorations (33,4 %), essoufflement (18,6 %), mal de gorge (13,9 %) et maux de tête (13,6 %). De plus, une partie des patients ont manifesté des symptômes gastro-intestinaux, avec diarrhée (3,8 %) et vomissements (5,0) **(Liu Z, et al 2020).**

Chez les patients qui deviennent symptomatiques, la plupart des personnes atteintes de COVID-19 ne présentent qu'une forme bénigne (40 %) ou modérée (40 %) de la maladie. Celle-ci s'aggrave chez environ 15 % des patients, imposant un apport en oxygène, et 5 % présentent un état critique associé à des complications, telles qu'une insuffisance respiratoire, un syndrome de détresse respiratoire aiguë, un état septique et un choc septique, une thromboembolie et/ou une défaillance multi viscérale, notamment une insuffisance rénale et cardiaque aiguë (sante. journal des femmes).

Les manifestations des coronavirus font leur apparition moins de 24 heures après l'infection. Le plus généralement, le virus entraîne des maladies respiratoires légères à modérées comme le rhume avec des symptômes tels que :

5.2. Symptômes Les Plus Courants Comprennent

- Toux.
- Fatigue ou asthénie .
- Fièvre.

5.3. Symptômes Moins Courants Sont

- Mal de tête.
- Gorge irritée.
- Douleurs musculaires ou articulaires .

- Perte de l'odorat, perte du goût:
- Diarrhée.

5.3.1. Fièvre

La fièvre est une réaction normale de l'organisme pour l'aider à lutter, le plus souvent, contre une infection. C'est donc l'un des symptômes les plus significatifs d'une contamination à la Covid-19.

Si vous vous sentez fiévreux et/ou que vous avez des frissons, prenez votre température dans les plus brefs délais. On considère qu'une personne a de la fièvre lorsque sa température est supérieure à 38°C le matin ou 38,3°C le soir (38,5°C chez les enfants). Une fièvre supérieure à 38° associée à une toux sèche, à de la fatigue, des maux de tête ou des courbatures doit faire penser au coronavirus et nécessite d'être prise en charge.

5.3.2. Toux Sèche

L'apparition ou l'aggravation d'une toux (notamment si elle est chronique dans le cas d'une BPCO par exemple) est l'un des principaux symptômes de la Covid-19. Il s'agit souvent d'une toux rauque et aboyant, faisant un bruit de sifflement en respirant. Celle-ci peut très bien être légère comme être plus intense. Si elle est associée à de la fièvre, il est impératif de consulter son médecin.

5.3.3. Fatigue

Une fatigue intense inexplicée ou une sensation inhabituelle de malaise sont des symptômes fréquents. Consultez immédiatement un médecin.

5.3.4. Maux De Tête

La Covid-19 peut entraîner des maux de tête inhabituels, brutaux et persistants chez certains patients. Ils peuvent parfois s'apparenter à des migraines et s'accompagner de vertiges.

Ces symptômes sont rarement isolés et s'accompagnent généralement d'autres signes plus classiques de l'infection.

Si malgré la prise de paracétamol, la douleur ne passe pas et si ces maux de têtes sont associés à d'autres symptômes, il faut consulter. La prise d'ibuprofène est déconseillée car elle pourrait aggraver les symptômes.

5.3.5. Diarrhées, Nausées

Certains symptômes intestinaux et digestifs faisant penser à une gastro-entérite peuvent également être le signe d'une infection à la Covid-19. Maux de ventre, diarrhées, nausées,

vomissements, perte d'appétit... Si ces symptômes sont plus fréquents chez les enfants, environ 15 % des adultes présentent ces troubles.

5.3.6. **Maux De Gorge**

Le mal de gorge est un symptôme plutôt fréquent en cas d'infection au coronavirus, mais il est surtout lié à la toux : le fait de tousser irrite la muqueuse pharyngée et donne par conséquent mal à la gorge (et entraîne aussi parfois une déglutition douloureuse).

5.3.7. **Courbatures Et Douleurs Musculaires**

Les courbatures et toutes les sensations douloureuses ressenties au niveau d'un muscle en dehors de tout effort (les myalgies) font elles aussi partie des symptômes courants associés à la Covid-19.

Les courbatures sont un symptôme pouvant faire penser à la grippe mais la COVID-19 provoque également des douleurs musculaires diffuses accompagnées d'une faiblesse générale qui force le repos. A ne pas confondre avec des courbatures suite à une séance de sport intensive, qui elles ne s'accompagnent pas d'autres symptômes.

5.3.8. **Perte De L'odorat, Perte Du Gout**

La diminution partielle ou totale de l'odorat et/ou du goût est le symptôme typique (mais pas systématique) de la Covid-19 qui la différencie de la grippe ou d'un gros rhume et qui doit immédiatement alerter. On la retrouve plutôt dans les formes bénignes de l'infection. S'il n'est pas grave, ce symptôme reste fortement invalidant et angoissant, d'autant qu'il peut persister après guérison. Cependant, la plupart des personnes retrouvent rapidement leurs facultés.

6. **Pathogénie**

L'infection par le SRAS-CoV chez l'homme a entraîné une maladie respiratoire aiguë qui variait d'une maladie fébrile légère à l'ALI et, dans certains cas, au SDRA et à la mort. L'évolution clinique du SRAS se présente en trois phases distinctes. La phase initiale a été caractérisée par une réplication virale robuste accompagnée de fièvre, de toux et d'autres symptômes, qui ont tous disparu en quelques jours. La deuxième phase clinique était associée à une forte fièvre, une hypoxémie et une progression vers des symptômes de type pneumonie, malgré une baisse progressive des titres viraux vers la fin de cette phase. Au cours de la troisième phase, environ 20 % des patients ont évolué vers le SDRA, qui a souvent entraîné la mort. En raison d'une baisse progressive des titres de virus, on pense

que la troisième phase a résulté de réponses inflammatoires exubérantes de l'hôte (**Nchol. J., et al 2020**).

La première étape de l'infection est la liaison du virus à une cellule hôte par l'intermédiaire de son récepteur cible. Des travaux antérieurs sur le SRAS-CoV ont démontré que ce virus cible principalement les cellules épithéliales des voies respiratoires, les cellules épithéliales alvéolaires, les cellules endothéliales vasculaires et les macrophages dans les poumons, qui expriment tous le récepteur cible de l'hôte de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) utilisé par le SRAS-CoV. Comme le SRAS-CoV-2 utilise le même récepteur d'entrée, ces sous-ensembles de cellules sont probablement ciblés par ce virus. L'infection par le

SRAS-CoV réduit l'expression de l'ACE2 dans les cellules pulmonaires. Étant donné que la perte de la fonction pulmonaire de l'ACE2 est associée à une lésion pulmonaire aiguë, la régulation négative de l'ACE2 induite par le virus peut être importante pour la pathologie de la maladie. Il a été démontré que l'ACE2 régule le système rénine-angiotensine (RAS). Par conséquent, une réduction de la fonction ACE2 après une infection virale pourrait entraîner un dysfonctionnement du SRA, qui influence la pression artérielle et l'équilibre hydrique/électrolytique, et améliore l'inflammation et la perméabilité vasculaire dans les voies respiratoires (**Tay M et al 2020**).

L'ACE2 est une protéine membranaire et un in activateur de l'angiotensine 2 (AngII). Il est important de noter que l'ACE2 est endocytose avec le SRAS-CoV, ce qui entraîne la réduction de l'ACE2 sur les cellules, suivie d'une augmentation de l'AngII sérique. Étant donné que l'ACE2 est également régulé à la baisse dans les modèles de lésions pulmonaires et que l'ACE2 recombinant a supprimé le développement du SDRA, une inflammation pulmonaire sévère elle-même pourrait induire une dérégulation de la voie rénine-angiotensine suivie du développement du SDRA après une infection par le SARS-CoV-2. En effet, le SDRA induit par le SRAS-CoV dans un modèle (**Hirano and Murakami**). Le SDRA est la principale cause de décès dans la maladie COVID-19 et semble provoquer des caractéristiques immunes pathogènes similaires dans les infections par le SRAS-CoV et le MERS-CoV. L'une des principales caractéristiques du SDRA est la tempête de cytokines – une réponse inflammatoire systémique incontrôlée résultant de la libération de cytokines et de chimio kinés pro-inflammatoires par les cellules effectrices immunitaires. Des taux sanguins élevés de cytokines et de chimio kinés ont été détectés chez des patients infectés par le COVID-19, notamment : IL1- β , IL1RA, IL7, IL8, IL9, IL10, FGF2 basique, GCSF, GMCSF, IFN γ , IP10, MCP1, MIP1 α , MIP1 β , PDGFB, TNF α et VEGFA. La tempête de cytokines qui s'ensuit déclenche une réponse immunitaire inflammatoire violente qui

contribue au SDRA, à la défaillance de plusieurs organes et finalement à la mort dans les cas graves d'infection par le SRAS-CoV-2, similaire aux infections par le SRAS-CoV et le MERS-CoV. Les patients infectés par COVID-19 ont montré un nombre plus élevé de leucocytes, des résultats respiratoires anormaux et des niveaux accrus de cytokines pro-inflammatoires plasmatiques. La cause directe de décès par COVID-19 aigu implique des dommages causés par la tempête de cytokines aux poumons et à plusieurs organes du corps : cœur, reins et foie, entraînant un épuisement de plusieurs organes (**Shivraj Hariram Nile et al**).

Ces résultats ont conduit à l'hypothèse que la principale cause de décès du COVID-19 est le SDRA avec des tempêtes de cytokines. Notamment, la coagulation intravasculaire est l'une des causes de lésions multi viscérales, qui est principalement médiée par les cytokines inflammatoires, en particulier l'IL-6. Les patients présentent une défaillance multi viscérale avec des anomalies de la coagulation représentées par une diminution du nombre de plaquettes et une augmentation des D-dimères, qui sont de plus en plus associés à un mauvais pronostic et expliquent les microthrombi des poumons, des membres inférieurs, des mains, du cerveau, du cœur, du foie et des reins. Des observations similaires sont observées chez la plupart des patients infectés par le SRAS-CoV_2 qui ont évolué vers une insuffisance rénale. Une autre raison de la défaillance multi organique est que l'infection par le SRAS-CoV-2 dans les cellules endothéliales provoque également la mort cellulaire, ce qui entraîne une fuite vasculaire et induit un effet cytopathique sur les cellules épithéliales des voies respiratoires (**Hirano and Murakami.2020**).

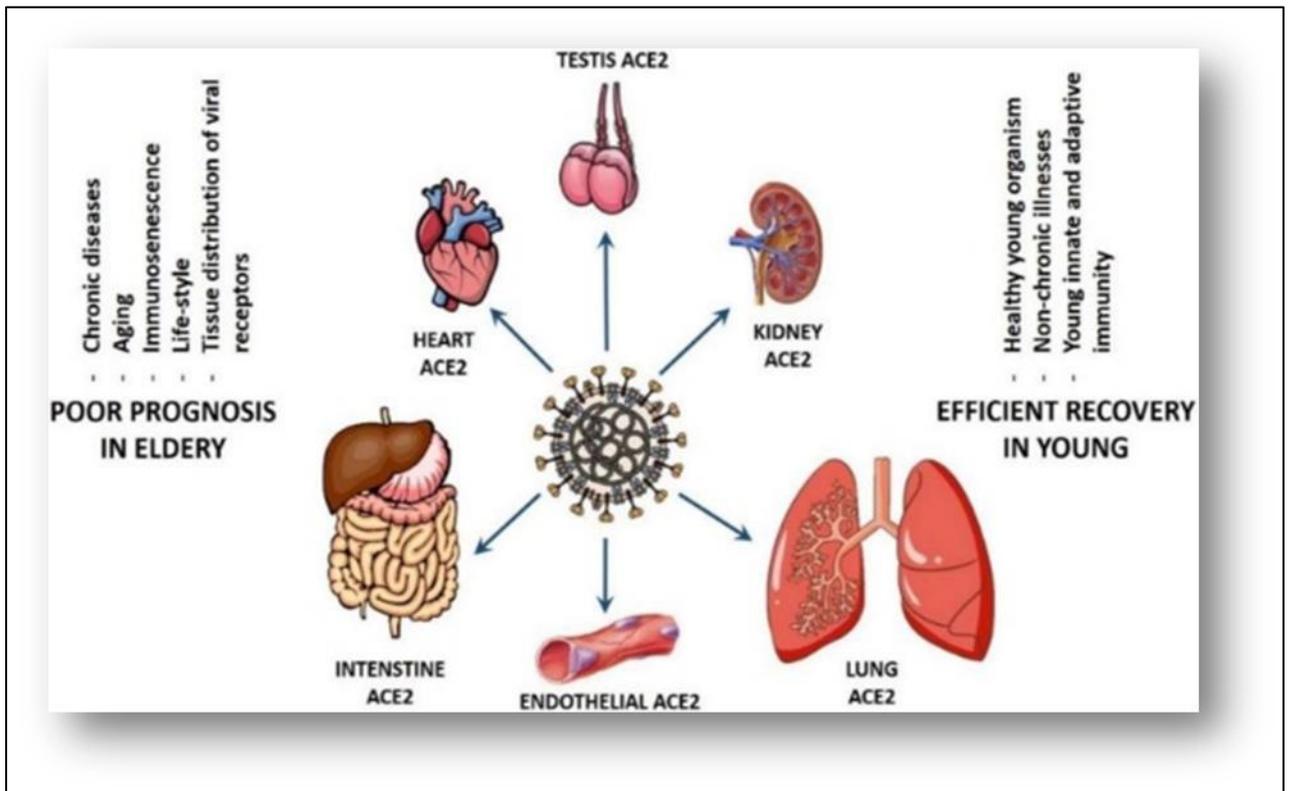


Figure 20:Pathogénie de COVID-19

7. Lésion

Les lésions histologiques de l'infection liée au Sars-Cov2 prédominant sur l'arbre respiratoire. Ainsi, plusieurs séries autoptiques ont été rapportées à ce jour, permettant de décrire essentiellement différentes lésion au niveau du parenchyme pulmonaire (**Barton LM, et al 2020**).

Les images histologique sont variable devant faire distinguer celles induite par:

- Le Virus.
- La réponse inflammatoire et immunitaire induite par le virus.
- La défaillance fonctionnelle des autres organes, en particulier le cœur.
- Les manœuvres de réanimation (respiration artificielle).
- Les traitements médicamenteux.
- Une surinfection bactérienne .

Il existe ainsi souvent des sécrétions cellulaires fibro-myxoïde, une desquamation de la pneumocystose, des membranes hyalines. (**Mohanty SK, et al 2020**). En fait, les lésions de DAD ainsi observées sont identiques à celles décrites dans d'autre circonstances ou pathologies induisant de telles lésions. (**Konopka KE et al 2020**).

Aussi un important œdème interstitiel, une infiltration interstitielle lymphocytaire et des cellules syncytiales multi nucléés .On peut aussi observer des images de pneumonie aigue organisées et fibrineuses, et des foyers étendus d'infarctus pulmonaire

Notamment dans les formes très sévères de la maladie (**Remmelink M, et al 2020**).

L'atteinte concerne des structures vasculaires de taille variée, les capillaires et les artérioles, aussi les veines et plus rarement les grosses artères.

Ces lésions seraient la conséquence:

Une atteinte directe des cellules endothéliales par le virus.

L'orage cytokinique induit par une réponse immunitaire innée inadaptée ; et/ou

A la formation brutale d'agrégats de poly nucléaires neutrophiles intra vasculaires « NETs » (neutrophile extracellulaire trapus ») (**Barnes BJ, et al 2020**).

Les images vasculaires peuvent s'associer à une infiltration de cellules inflammatoires essentiellement des lymphocytes, mais sans nécrose fémoroïde pariétale (**Nienhold R et al 2020**).

Une étude montrait qu'il existait une augmentation des macrophages, des pneumocytes, et plus rarement des cellules en métaplasie malpighienne ou des cellules multi nucléés étaient notées dans les LBA ou bien dans les crachats.

Ainsi, la valeur diagnostique des examens cytologiques d'origine thoracique semble limitée au cours de l'infection liée au SARS-COV-2) (**Hofman & Copin, 2021**).

8. Diagnostic

8.1. Diagnostic Clinique

Les caractéristiques cliniques varient d'une maladie bénigne à une maladie grave ou mortelle. les symptômes les plus courants du COVID-19 sont non spécifiques surtout la fièvre ,la toux et la myalgie et d'autres symptômes comme des maux de gorge ,des maux de tête ,des frissons , des nausées ou des vomissements , des diarrhées ,une agueusie et une congestion conjonctivale . Le COVID-19 est Cliniquement classé en forme grave (fréquence respiratoire supérieures à 30 / min, saturation en oxygène inférieure à 93 %, rapport PaO₂ /FiO₂ inférieur à 300 et /ou infiltrats pulmonaires importants)(**Hirotsu Y, et al 2020**).

En effet, la propagation du COVID-19 dans le monde conduit à développer des tests diagnostiques fiables, exacts et plus rapides .Ces tests sont essentiels pour identifier les patients dans le cadre diagnostique et les porteurs sains asymptomatiques.

Ces tests diagnostiques sont importants à réaliser pour identifier rapidement le virus et traiter les malades et rompre la voie de transmission du virus et d'éviter sa propagation dans la communauté (**Liu Z, et al 2020**).

8.2. Diagnostic de laboratoire

8.2.1. Retro transcription - quantitative Polymérase Chain Réaction (RT-PCR)

8.2.1.1. Prélèvement

Le principale test utilisée pour diagnostiquer l'infection par le Sars-CoV-2 est la technique du « RT-PCR » pour réaction en chaîne par polymérase via la transcriptase inverse .La « RT-PCR » sert à révéler la présence du matériel génétique viral au sein d'échantillon recueillis dans le nez ou dans le gorge des patients.

Les échantillon doivent être prélevés dans une pièce spécialement respectant les protocoles d'hygiène afin d'éviter la propagation du virus .Le personnel préleveur doit porter l'équipement de protection qui comprend , un masque FFP2(de plus haut filtration),une charlotte ,des lunettes ,une blouse jetable ,des gants et des protège chaussures ;avec une courte explication de la procédure pour rassurer le patient et de faciliter sa coopération .le patient sera prévenu que le geste est désagréable et peut faire larmoyer. Deux techniques peuvent être utilisées, l'écouvillonnage rhinopharyngé ou l'aspiration rhinopharyngée pour les jeunes enfants.)(**W. Sungnak, et al**).

8.2.1.2. Principe

C'est la recherche directe de l'ARN viral par PCR (Polymérase Chain réaction).Dans certains cas, celle-ci pourra être réalisées sur des prélèvements par lavage broncho – alvéolaire toutefois il s'agit d'un examen invasif et aérosolisations .Un premier résultat négatif n'exclut pas totalement le diagnostic, aussi si la PCR est réalisée de manière trop précoce d'une semaine de symptômes le résultat donc est négatif.

C'est tests virologiques (RT-PCR) sont des méthodes très sensibles et spécifique ou il a été découvert 4 coronavirus circulants (HCoV –NL63, HCoV – OC43, HCoV –HKU1 et HCoV – 229E) (**De Greef et al. 2020**).

8.2.2. Test sérologique

Les tests sérologique permettent la détection des anticorps(AC) spécifique (Immunoglobulines : IG) qui circulent dans le sang et produits par l'organisme contre le Sar-CoV2 .ces anticorps sont produits par les cellules immunitaires lors d'infection par le virus, ils peuvent persister longtemps dans le sang. Ces tests sont utiliser pour identifier les patients ayant développé une immunité vis-à-vis du Sars-CoV2 qu'ils aient été symptomatique ou pas (Haute Autorité de santé).

En effet, les IGA et IGM anti-protéine de la nucléocapside sont détectés dans un délai médian de cinq jours après l'apparition du premier symptôme dans 85.5 % et 92.7 % dans

cas respectivement. Les IGG sont détectées dans un délai médian de 14 jours dans 77.9 % des cas (**Zhao J,et al 2020**).

8.2.3. Test Antigénique

Il s'agit de détecter la présence de certaines protéines virales au niveau de prélèvement naseau effectués chez le patient.

On distingue trois types de tests antigéniques : le TDR (test de diagnostic rapide), le TROD (test rapide d'orientation diagnostique), et l'AUTOTEST sur prélèvement nasal. Ici on a détecté certaines des protéines du virus SARS_COV_2 appelées « antigène ».Le principal intérêt de cette technique est la rapidité comme nous obtenons le résultat en 30 secondes après le prélèvement.

8.2.3.1. TDR ET TROD

Les tests « TDR » sont effectués par les biologistes en laboratoire, mais les tests « TROD » effectués par tous les professionnels de santé (médecins, infirmiers, pharmaciens). Prélèvement est de la même manière ; un écouvillon, une sorte de long coton-tige, est introduit dans le nez du patient pour recueillir des échantillons biologiques. L'interprétation est faite après 15 minutes de prélèvement.

8.2.3.2. Autotests sur prélèvement nasal

Ces tests s'achètent en pharmacie ,et permettent de se tester soit même sans avoir besoin d'un professionnel de santé .pratiquement ,il s'agit d'effectuer soi-même le prélèvement nasal à l'aide de l'écouvillon fourni ,puis utiliser les réactifs afin de révéler la présence éventuelle du virus .le résultat est obtenu en 15 minutes aussi comme les autres tests.

Il conseillé, en cas de test positif, de confirmer le résultat par un test de « RT-PCR » car les tests antigénique est considérés comme moins fiables que ces derniers.

9. Traitement et Prévention

9.1. Traitement

Actuellement, il est important de rappeler qu'aucun un traitement spécifique de la pandémie du COVID-19 la prise en charge d'un patient malade est avant tout support ive : traitement symptomatique de la fièvre hydratation En cas d'hypoxémie par contre l'oxygénothérapie sera nécessaire pour l'hospitalisation (**Algérienne, 2020**).

9.1.1. **Oxygénothérapie**

Représente la première ligne de traitement du COVID-19 présentant une hypoxémie .La thérapeutique avec l’oxygénothérapie est de maintenir l’oxygène(SpO2) entre 93% et 96% chez les patients sans pathologie respiratoire sous-jacente et entre 88% et 92%en cas d’insuffisance respiratoire chronique .Les lunette à oxygène utilisée pour des débits modestes de 0.5 à 5 l/min .le masque à oxygène pour des débits entre 6 à 8 l/min (**Algérienne, 2020**).

9.2. **Prévention**

Pour limiter la propagation de l’infection vous devez tenir compte trois catégorie de prévention de la transmission :

- Les mesures de protection personnelle;
- mesure de protection de l’environnement et
- mesure de distanciation physique (**Lapierre et al. 2020**).

9.2.1. **Mesures de protection personnelle**

Prévenir la transmission personnelle il est important de se laver les mains avec de l’eau et du savon pendant au moins 20 secondes et de couvrir la bouche et le nez par une bavette stérilisée, se masque est recommandé pour un personne présentant des symptômes de COVID-19 spécialement la toux ou pour les personnes prenant soin de personnes possiblement infectées.

9.2.2. **Mesures de protection de l’environnement**

Il est important de nettoyer et de désinfecter fréquemment tous les objets et tous les surfaces qui a le risque de contaminés, comme les porte, la robinetterie et le clavier et souris d’ordinateur .De plus, il est conseiller de minimiser le partage des objets le plus possible.

9.2.3. **Mesures de distanciation physique**

Consiste à limiter le nombre de contacts étroits auprès d’autre personne .Donc il est nécessaire d’éviter tous les déplacements non essentiel dans la communauté, si ce déplacement est obligée il est important de maintenir une distance d’au moins deux mètres .De plus, si le personne voyager et présente le symptôme de COVID -19 doivent être l’isoler et rester à la maison au moins 14 jours.

9.2.4. **Vaccination**

9.2.4.1. **Vaccination au 15 février 2022**

79.1% de la population totale avait reçu une primo vaccination complète.

71.3%des 18 ans et plus avaient reçu une dose de rappel.

81.3%(parmi les personnes éligibles) et 83,0% parmi les 65 ans et plus (90,7% parmi les éligibles).

9.2.4.2. Importance des mesures combinées

Schéma vaccinal complet avec un rappel dès trois mois Respect des mesures barrières à intégrer aux habitudes de vie dans la perspective d'une prévention globale (port du Masque, lavage des mains, aération).



PARTIE EXPERIMENTALE

1. Matériels et Méthodes

1.1. Objectif de l'étude

Cette étude est a pour objectifs:

- Déterminer la fréquence (prévalence) des infections par le virus de COVID-19 dans la région de Tébessa, durant une période s'étalant entre (12/12/2021-26/12/2021) et (10/02/2022-10/03/2022).
- Evaluer les performances des tests biologiques utilisés dans le but de diagnostic des infections à coronavirus.

1.2. Présentation de la région d'étude

La wilaya de Tébessa se situe au Nord-Est de l'Algérie ; s'étend sur une superficie de 14.277 km², c'est une zone qui regroupe un vaste étendu steppique de notre pays en position de transit entre le Nord et le Sud, son altitude varie entre -1 à 1713 m. Elle est limitée au Nord par la Wilaya de Souk-Ahras, au Sud par la Wilaya d'El Oued, à l'Ouest par les Wilayet d'Oum Elbouaghi et Khenchela et à l'Est par la république Tunisienne sur une distance de 300 km de frontière. Sur le plan administratif, la wilaya compte 28 communes regroupées en 12 Daïras (**figure21**).

Cette région étant une zone de transition météorologique est considérée comme une zone agropastorale avec une présence d'un nombre important de phénomènes (gelée, grêle crue, vent violent). Elle se caractérise par un hiver froid avec faible pluviométrie, et un été chaud et humide (la température dépasse 40°C en juillet).

La superficie totale de la wilaya se divise en quatre zones homogènes du côté des données climatiques.

- ✓ La zone Sub-humide (Semi-aride supérieur), caractérisée par une moyenne de pluviométrie annuelle entre 400 à 500 mm/an ; très peu étendu, avec une superficie de 135000 ha, il couvre que quelques îlots limités aux sommets de quelque reliefs soit 10% de la superficie totale .
- ✓ La zone Semi-aride (300 à 400 mm/an), zone pré-steppiques des hauts plateaux de la wilaya, représenté par les sous étages frais et froid, il couvre toute la partie nord de la wilaya avec une superficie de 229450 ha (17% de la superficie de la wilaya). la zone composée de hautes plaines est à vocation agro-pastorale .
- ✓ La zone Sub-aride (200 à 300 mm/an) couvre les plateaux steppiques d'Oum-Ali, Safsaf-El-Ouesra, Thlidjene et Bir El-Ater, occupe environ 50% de la superficie totale de la wilaya. C'est la zone parcours steppique par excellente (alfa, armoise, atriplex, etc..).

- ✓ La zone Aride ou saharien doux (pluviométrie inférieur à 200 mm/an), commence et s'étend au-delà de L'Atlas saharien et couvre les plateaux de Negrine et Ferkane, soit une superficie de 202457 ha 15% de la superficie totale de la wilaya.

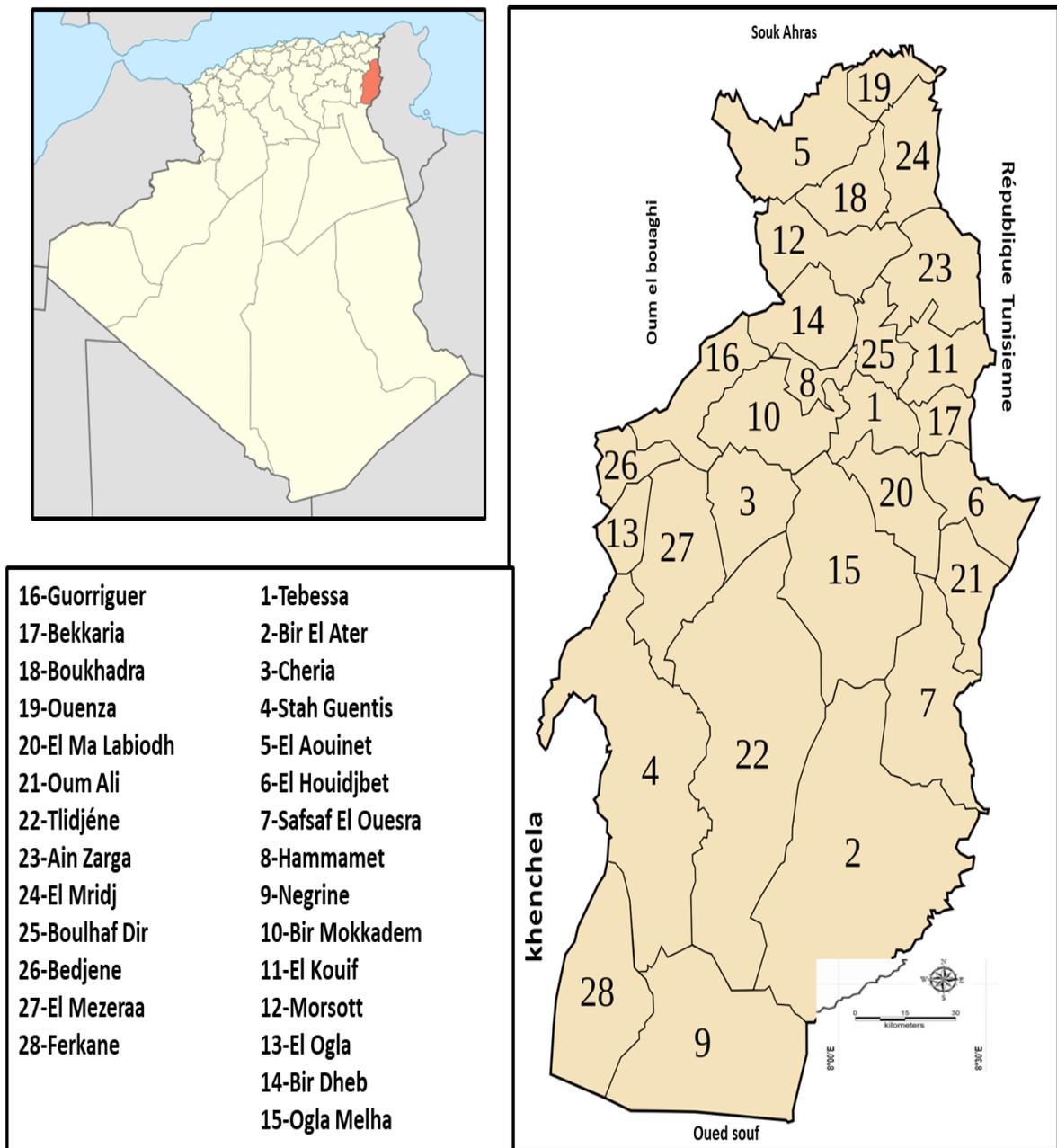


Figure 21: Carte représentative de la localisation géographique et l'organisation administrative de wilaya de Tébessa

1.3. Conception d'étude

Une étude a été réalisée dans deux lieux différents ; hôpital BOULAARESSE BOUGERRA-BEKARIA (Services d'archives) et Clinique multiservices, Menassel khadija-SKANSKA (LABORATOIRE – Manipulation). Cette étude est achevée dans une période s'étalant entre 10/02/2022 à 10/03/2022.

1.4. Population d'étude

La présente étude inclut les résultats de 44 patients testés par deux tests (PCR et antigéniques, obtenus à partir de services d'archives de l'hôpital de BAKKARIA et nous avons réalisé la manipulation de trois prélèvements des patients atteints au niveau du laboratoire de SKANSKA. Vu le refus de l'administration de l'hôpital, nous avons seulement les dates de naissance et le sexe de 23 patients.

1.5. Service d'archive

L'établissement BOULAARESSE BOUGERRA - BEKARIA contient des registres, chacun de ces registres contient le nom, l'âge et la date de naissance du malade et les analyses qu'il a faites (FNS, CRP, GLY, Urée, CRT, Cholestérol, TGO,..), qui ont été demandées par le médecin spécialiste.

1.6. Retro transcription - quantitative Polymérase Chain Réaction (RT-qPCR):

1.6.1. Principe

La confirmation de la présence de virus SARS-COV-2 est faite par l'identification d'ARNm virale dans l'échantillon biologique (Écouvillon nasopharyngé, écouvillon oropharyngé, échantillons de la voie respiratoire inférieure, aspiration nasale). La RT-qPCR permet de quantifier la charge virale et de mesurer l'évolution au cours du temps.

1.6.2. Caractéristique

En effet, il faut rappeler qu'un test parfait spécifique et sensible 100% n'existe tout simplement pas et que le prélèvement lui-même peut être source de résultats négatifs par exemple en raison d'un faux prélèvement nasal non en site profond (au contact de la muqueuse nasopharyngée) tels que recommandé. Si l'écouvillon nasal est le prélèvement habituel et le meilleur pour confirmer la présence de la maladie; aussi lorsque l'écouvillon nasopharyngé est difficile à obtenir l'échantillon oropharyngé est une alternative valable.

La RT-qPCR a également été utilisée sur d'autres types d'échantillons, notamment des échantillons de sang ou de matières fécales, ceux-ci n'ont jamais été utilisés pour diagnostiquer ces infections ; ils peuvent être utilisés pour des objectifs de dépistage (Diagnostic en masse) dans les pays développés.

Les paramètres intrinsèques de cette technique sont variés, étant donnée la sensibilité dépend du type de l'échantillon, le moment de prélèvement, de la technique de l'échantillonnage, de la qualité du test et de l'équipe du test. Par ailleurs, la spécificité de la RT-PCR est élevée.

1.7. Tests Antigéniques

1.7.1. Principe

Ce sont des tests de diagnostic rapide qui détectent la présence de protéines virales (antigènes) du SARS-CoV-2 dans les échantillons prélevés dans les voies respiratoires, ils ont été développés et commercialisés.

La plupart d'entre eux sont des tests immunologiques à flux latéral (LFI), qui sont généralement réalisés en 30 minutes.

1.7.2. Caractéristique

Contrairement aux tests d'amplification des acides nucléiques, il n'y a pas d'amplification de la cible qui est détectée, ce qui rend les tests antigéniques moins sensibles. En outre, des résultats faux positifs (indiquant qu'une personne est infectée lorsqu'elle ne l'est pas) peuvent être obtenus si les anticorps présents sur la bandelette de test reconnaissent aussi des antigènes de virus autres que le SARS-CoV-2, tels que d'autres coronavirus humains.

La sensibilité des différents TDR comparés à la RT-PCR sur des échantillons des voies respiratoires supérieures (écouvillons nasopharyngés) semble très variable, mais on observe une spécificité élevée (SARS-COV- et al., 2020).

1.8. Organisation, présentation graphique, calcul et analyse des données

Après avoir récolté les données de 44 patients, nous avons procédé à l'organisation (calcul des indicateurs numériques (la prévalence apparente et l'intervalle de confiance 95%), la présentation graphique (tableaux et diagrammes) et l'analyse statistique de résultats.

1.8.1. Calcul de taux de prévalence apparente et l'intervalle de confiance

- ✓ Le taux de prévalence apparente (PA) est le rapport entre le nombre de patients testés positifs par chacun de test utilisé sur le nombre total de sujets testés :

$$PA = \frac{\text{Nombre de patients testés positifs}}{\text{Nombre de patients testés}}$$

- ✓ L'intervalle de confiance à 95% de prévalence apparente a été établi à partir de la formule suivante.

$$IC = PA \pm 1.96 \sqrt{\frac{PA \times qA}{n}}$$

- **PA** : La prévalence apparente.
- **qA** = (1- PA)
- **n** : La taille de l'échantillon

1.9. Estimation de prévalence réelle, paramètres intrinsèques et paramètres extrinsèques de tests utilisés

Dans cette partie, nous avons utilisé deux tests selon le modèle de Hui et Walter., 1980, les résultats sont binaires (positive ou négative) appliqués en parallèle sur un échantillon de 23 patients, dans le quell la prévalence de la maladie est inconnue (Figure 22).

Pour le premier test (T_1), de sensibilité Se_1 et de spécificité Sp_1 , la probabilité d'obtenir un résultat positif chez un individu est égale à la somme de la probabilité d'obtenir un résultat positif chez un individu atteint ($Diagnostic^+, M^+$) ou "vrai positif" $P(T_1^+ | M_1^+)$ et de la probabilité d'obtenir un résultat positif chez un individu indemne ($Diagnostic^+, M^-$) ou "faux positif" $P(T_1^+ | M_1^-)$.

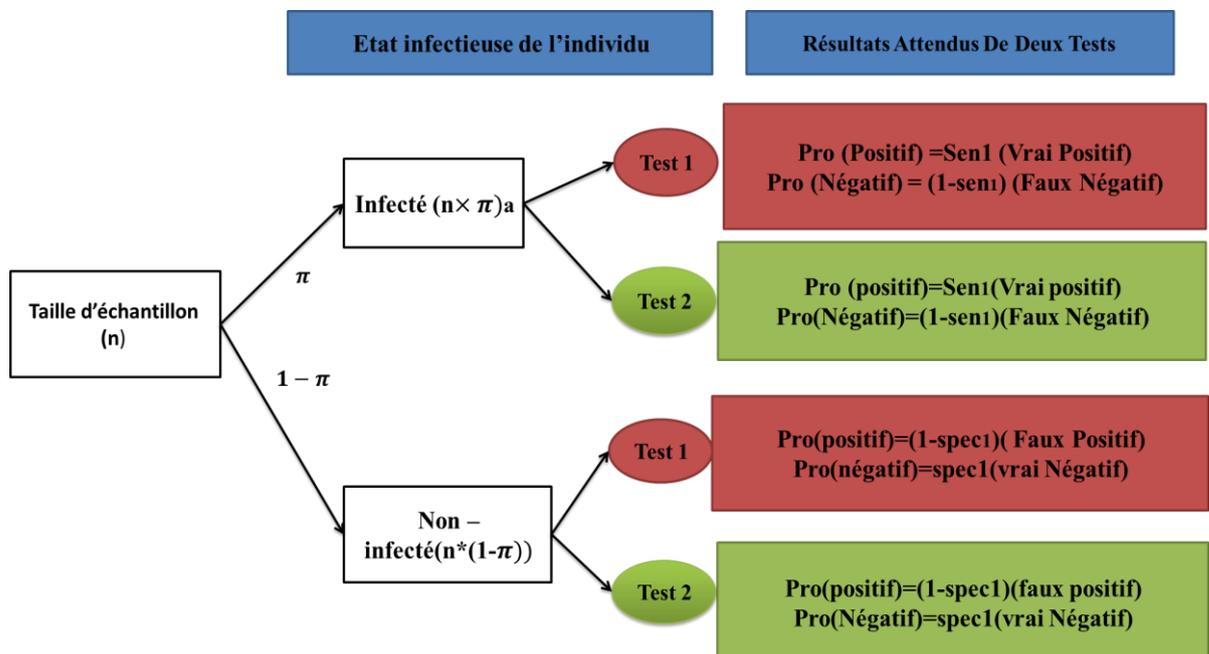


Figure 22 : Les résultats attendus pour les deux tests utilisés

A l'aide de la formule de Bayes (Bayes, 1763), les probabilités de survenue d'un résultat positif ou d'un résultat négatif peuvent être écrites comme des fonctions des caractéristiques intrinsèques du test (Se_1 et Sp_1) et de la prévalence de la maladie au sein du groupe étudié ($prev$) :

$$P(T_1^+) = P(T_1^+|M_1^+) + P(T_1^+|M_1^-) \text{ (vrai positif + faux positif)}$$

$$P(T_1^+) = prev * Se_1 + (1 - prev)(1 - Sp_1)$$

De la même manière, la probabilité d'obtenir un résultat négatif chez un individu est égale à la somme de la probabilité d'obtenir un résultat négatif chez un individu indemne ou "vrai négatif" $P(T_1^-|M_1^-)$ et de la probabilité d'obtenir un résultat négatif chez un individu infecté "faux négatif" $P(T_1^-|M_1^+)$:

$$P(T_1^-) = P(T_1^-|M_1^-) + P(T_1^-|M_1^+) \text{ (vrai négatif + faux négatif)}$$

$$P(T_1^-) = prev * Sp_1 + (1 - prev)(1 - Se_1)$$

Les probabilités d'obtenir un résultat positif ou négatif au première et deuxième test (T_1 et T_2) sont définies de même manière :

$$P(T_2^+) = prev * Se_2 + (1 - prev)(1 - Sp_2)$$

$$P(T_2^-) = prev * Sp_2 + (1 - prev)(1 - Se_2)$$

Quatre profils de diagnostic possibles après la combinaison des résultats croisés de deux tests de diagnostic pour plusieurs individus.

$$P(T_1^-; T_2^-) = prev (1 - Se_1)(1 - Se_2) + (1 - prev)Sp_1Sp_2$$

$$P(T_1^-; T_2^+) = prev (1 - Se_1)Se_2 + (1 - prev)Sp_1(1 - Sp_2)$$

$$P(T_1^+; T_2^-) = prev Se_1(1 - Se_2) + (1 - prev)(1 - Sp_1)Sp_2$$

$$P(T_1^+; T_2^+) = prev Se_1Se_2 + (1 - prev)(1 - Sp_1)(1 - Sp_2)$$

L'utilisation des programmes de calcul (**R** et **Win BUGS**) disponibles sur le serveur central de l'application web (Mice solutions) permet de calculer les sept paramètres de ce modèle multinomial (Prévalence, Sensibilité et Spécificité de chacun de deux tests), ils calculent également les Valeur Prédictive Positive (VPP) et Valeur Prédictive Négative (VPN) de chaque test.

1.10. Calcul des valeurs prédictives positives (VPP) et négatives (VPN)

La valeur prédictive positive (VPP) et la valeur prédictive négative (VPN) de chacun de test utilisé, ont été calculés à l'aide des estimations postérieures de la sensibilité (Se), la spécificité (Sp) et de la séroprévalence (Pr) (Linn & Linn, 2017):

$$VPP = \frac{Se * pr}{(Se * pr) + (1 - Sp) * (1 - pr)}$$

$$VPN = \frac{Sp * (1 - pr)}{(Sp * (1 - pr)) + (1 - Se) * pr}$$

1.11. Analyse statistique

Pour 23 patients, nous avons procédé à analyser une association statistique entre deux facteurs potentiellement de risque : sexe et âge avec la positivité de test. L'organisation dans des tableaux croisés et la présentation graphique s'effectués par le logiciel Microsoft Excel. Nous avons utilisés le logiciel SPSS Statistiques version 26 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA). Le test exact de Fischer a été adopté pour analyser l'association statistique. En deuxième étape, chaque variable indépendante a une valeur $p \leq 0.20$ en première étape, a été soumis à un modèle de régression logistique multi variable.

2. Résultats et Discussion

2.1. Taux de prévalence apparente

L'analyse des prélèvements du 44 patients par les deux techniques étudiés ont révélé que 34 patients ont été positifs par le test PCR, soit un taux de prévalence apparente de **77.27 % (IC 95% : 64.89 – 89.65)**. Cependant, 31 prélèvements ont été positif par le test antigénique, soit un taux de prévalence apparente de **70.45% (IC 95%: 56.75%- 83.43%)**. D'autre part, 10 et 14 prélèvements ont été testé négatif par les tests PCR et antigénique respectivement (**Figure 23**).

Les résultats positifs par PCR sont élevés par rapport aux nombre de cas testés positifs par le test antigénique ; cela, peut expliquer du fait que les tests antigéniques ont une sensibilité plus faible que la RT-PCR et leur place est encore à évaluer, La RT-PCR sur prélèvement rhinopharyngé est le test de référence pour diagnostiquer une infection à SARS-CoV-2 avec une sensibilité déclarée par les fabricants de **95 %** et une spécificité de **99,9 %** .

Le test antigénique comme le test par RT-PCR permet de poser tout de suite un diagnostic de Covid-19 en détectant la présence génome viral dans l'organisme. Mais le test antigénique recherche les protéines produites par le virus SARS-CoV-2.

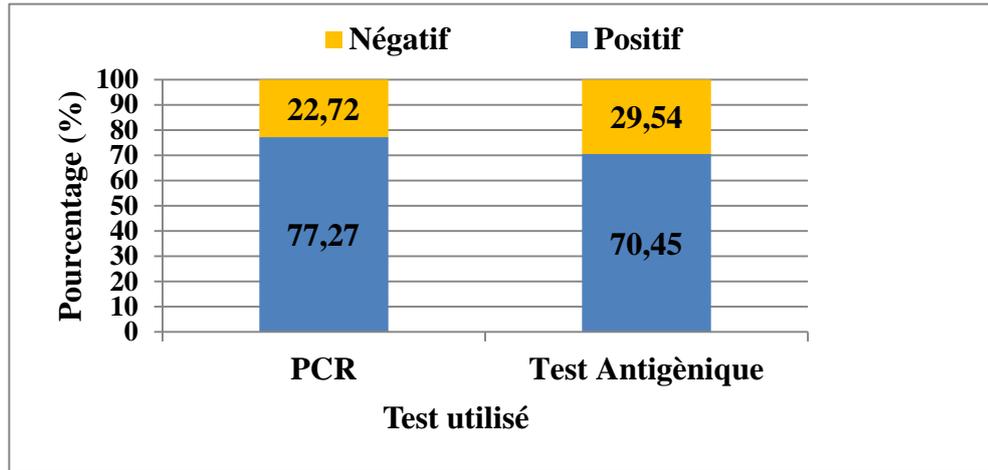


Figure 23: Taux de prévalence apparente par les deux tests utilisé (PCR et antigénique)

- ❖ Pendant la première période, les résultats de 23 patients analysés par les deux techniques ont révélé que 16 patients ont été positifs par le test PCR ; soit un taux de prévalence apparente de 69.56% et 15 patients ont été testé positif par le test antigénique soit un taux de prévalence apparente de 65.21%. D'autre part, 7 et 8 patients sont testés négativement par les deux tests respectivement .
- ❖ Pendant la deuxième période, les résultats de 21 patients ont révélé que 18 cas ont été testé positif par le test PCR, soit un taux de prévalence de 80.95%. Le test antigénique a révélé que 16 individus ont été testés positif, soit un taux de prévalence de 76.19%. Cependant, trois et cinq patients sont testés négatifs par le test PCR et Antigénique respectivement.

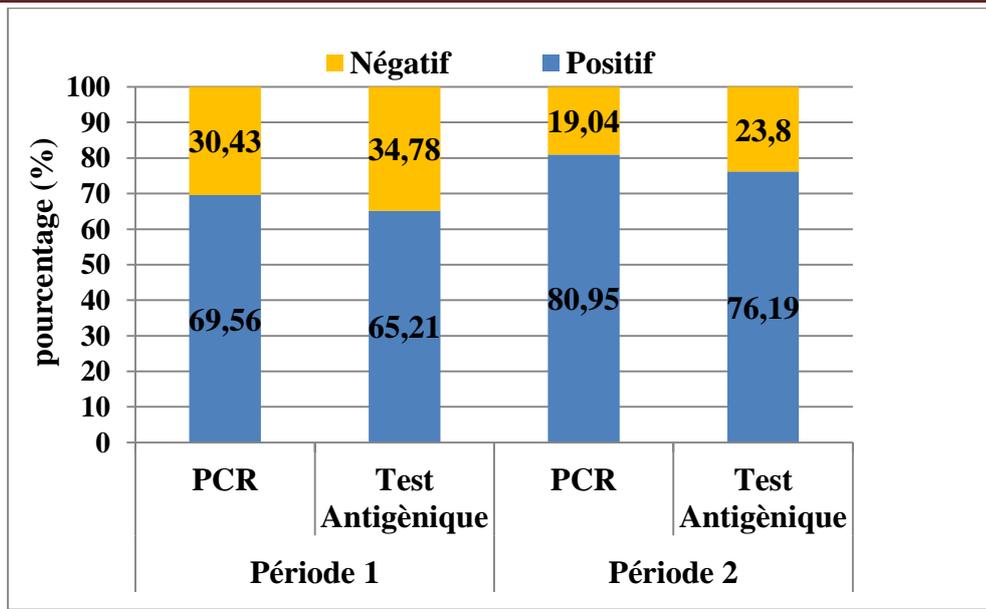


Figure 24: Taux de prévalance apparente pendant les deux périodes d'étude

2.2. Distribution des résultats de deux tests (PCR et Test antigénique) dans les deux périodes

La combinaison des résultats de deux tests réalisés au cours de deux périodes d'études ; a révélé les résultats présentés dans le tableau 7. Au cours de première période, 22 résultats en accordance entre les deux tests (15 patients ont été positifs pour les deux tests et sept patients ont été négatifs pour les deux tests) ; alors que, le résultat d'un seul patient est en discordance entre les deux tests (positif par PCR et négatif par test antigénique). Cependant, Au cours de deuxième période, 20 résultats en accordance entre les deux tests (16 patients ont été positifs pour les deux tests et quatre patients ont été négatifs pour les deux tests) ; alors que, le résultat d'un seul patient est en discordance entre les deux tests (positif par PCR et négatif par test antigénique).

Tableau 7: croisement des résultats de deux tests au cours de deux périodes

		Test antigénique				Total
		Période 1		Période 2		
		Positif	Négatif	Positif	Négatif	
Test	Positif	15	1	16	1	33
	Négatif	0	7	0	4	11
Total		15	8	16	5	44

2.3. Résultats de modèle d'analyse des classe latentes

Le modèle d'analyse de classes latentes par approches bayésiennes, a donné les résultats organisés dans le tableau 8. Un taux de prévalence réelle de **66.9% (IC 95% : 45.3 – 83.5)** a été signalé chez la population 1 (au cours de première période d'étude) et un taux de prévalence de **78.6% (IC 95% : 57.2 – 92.3)** a été marqué chez la deuxième population (au cours de deuxième période).

Les résultats obtenus montrent que le test PCR est le test le plus sensible (**99.3%, IC95% :92.1– 100**) avec un meilleur VPN (**98.0%, IC 95% :78.5 – 100**). Par contre, le test antigénique est le test le plus spécifique (**97.8%, IC 95% :78.5 – 100**) avec un meilleur VPP (**99.1%, IC 95% : 90.9 – 100**).

Tableau 8 : Résultats de modèle d'analyse de classes latentes par approche bayésienne

Paramètres		Modèle d'analyse des classes latentes par approches bayésiennes (%)	
		Test PCR	Test antigénique
Prévalence réelle	Population 1	66.9 (45.3 - 83.5)	
	Population 2	78.6 (57.2 - 92.3)	
Sensibilité (%)		99.3 (92.1 - 100)	96.5 (84.2 - 100)
Spécificité		91.6 (63.5 - 100)	97.8 (78.5 - 100)
VPP		96.8 (84.0 - 100)	99.1 (90.9 - 100)
VPN		98.0 (78.5 - 100)	91.5 (64.1 - 100)

Pour diagnostic de laboratoire, l'estimation des taux de fréquence de cette maladie est comme les autres maladies infectieuses, dépendant de performances de test de diagnostic utilisé. Les valeurs intrinsèques (la sensibilité et la spécificité) de tous les tests sont imparfaites (inférieur à 100%) et elles ont variées d'un test à l'autre. A cet effet, l'estimation de la prévalence de covid19 dans une population donnée via l'utilisation d'un test PCR ou autres, pourrait être sous-estimée ou bien sur-estimée (Poester et al, 2010) (Lim et al., 2013) (Dürr et al., 2013) (Helman et al., 2020). L'utilisation simultanée d'au moins de deux tests sur l'ensemble des individus échantillonnés devient la meilleur solution.

Cependant, l'analyse de même échantillon peut donner des résultats différents d'un test à l'autre, dans ces conditions l'état infectieuse réelle de l'individu devient inconnu «Latent ». A cet effet, les résultats des tests de diagnostic de laboratoire être combiné dans un modèle statistique pour estimer l'exactitude des tests utilisés et la valeur de prévalence réelle.

Le modèle à classe latente par approche bayésienne est une méthode probabiliste permet de combiner différentes sources d'informations intégrant les résultats combinés de plusieurs tests d'un grand nombre d'individus testés avec des informations d'experts (informations à priori) sur la sensibilités et la spécificités des tests utilisés, à fin d'estimer la sensibilité et la spécificité des tests évalués, ainsi que la prévalence réelle (a posteriori) de la maladie dans l'échantillon étudié (Walter & Irwig, 1988) (Berkvens et al., 2006) (Breiding, 2014) (Cheung et al., 2021) (Schoneberg et al., 2021).

2.4. Distribution des résultats en fonction les deux facteurs de risque putatifs

Dans cette étude, nous avons analysé uniquement les données (Age et Sexe) de 23 sujets résidants au niveau de la wilaya de de Tébessa ; à cause de refus de l'administration de donner plus d'informations pour un effectif plus important.

Dans cette partie, nous utilisons uniquement les résultats de test PCR, car c'est le test le plus sensible que le test antigénique.

2.4.1. Facteur âge

Après la division de 23 individus, en 3 classes d'âge :

❖ **Première classe (entre 28 ans et 39 ans)** : 12 patients ont été inclus dans cette classe, dont onze patients ont été positif et un seul patient négatif ; soit un taux de positivité de 43.47%.

❖ **Deuxième classes (entre 40 ans et 55 ans)**: huit patients ont été inclus dans cette classe, dont trois patients positifs et cinq patients négatifs ; soit un taux de positivité de 66.60%.

❖ **Troisième classes (55ans et plus)**: trois patients ont été inclus dans cette classe, dont deux patients ont été positifs et un seul patient négatif; soit un taux de positivité de 13.04%.

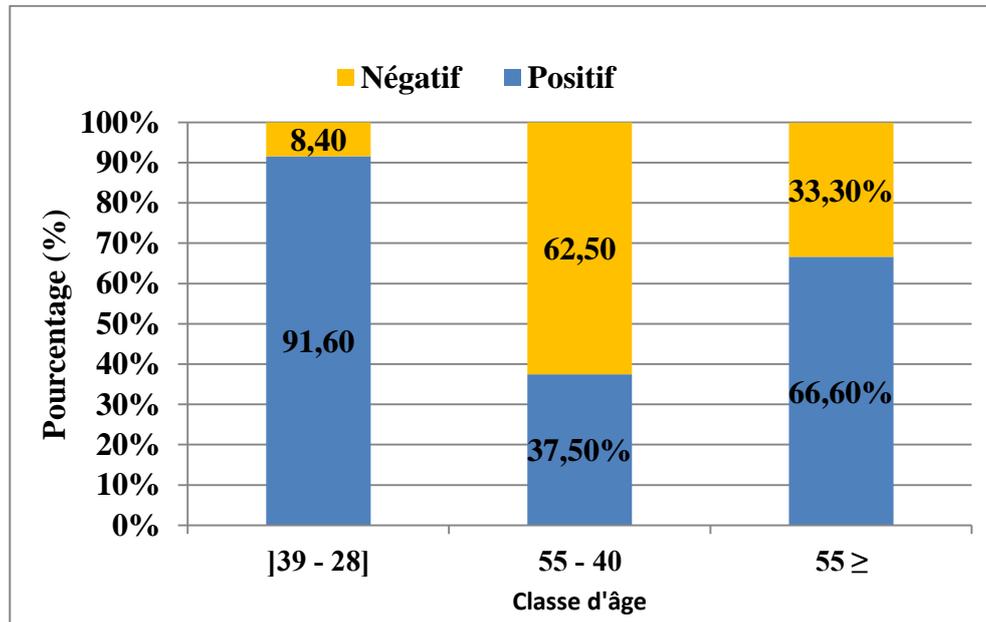


Figure25 :Distribution des cas selon la classe d'age

2.4.2. Facteur de sexe

Pour les 23 cas testés, 11 cas sont de sexe masculin dont six ont été testé positif, soit un taux de positivité de 47,82%. Pour le sexe féminin, 12 femmes ont été testés dont neuf sont testées positives (taux de positivité de 52,17%).

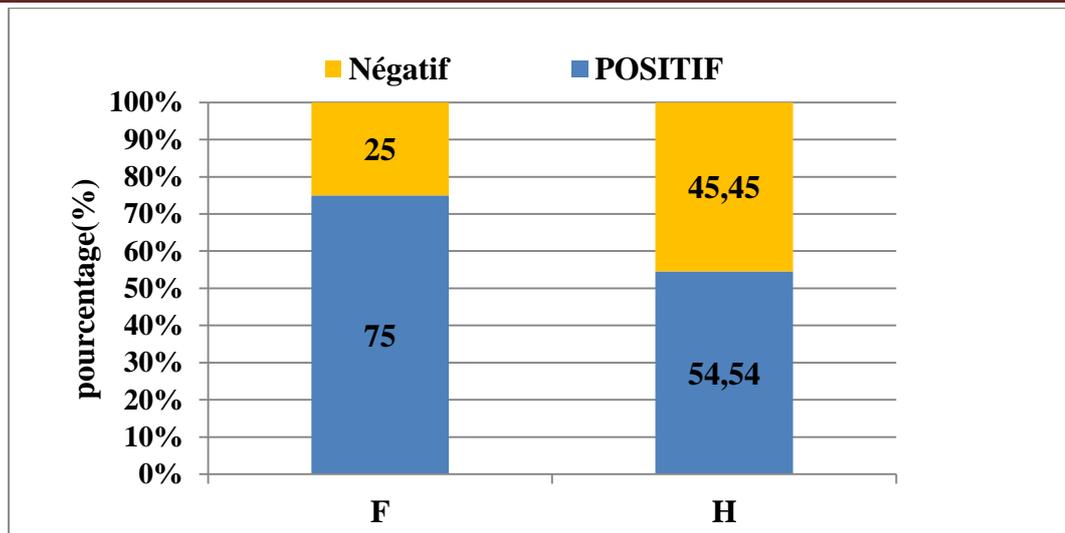


Figure 26: Distribution des cas selon le sexe

2.5. Analyse statistique

2.5.1. Résultats d'analyse uni varié (Test exact de Fischer)

L'utilisation de test exact de Fischer pour l'analyse uni variable a révélé que le facteur âge a une valeur p inférieur à 0.20 (**Tableau 09**). Celle-ci a été considérée pour le modèle de régression logistique multi variée.

Tableau 9: Résultats d'analyse univarié (Test exact de Fischer)

Variable	catégories	Numéro testé	Numéro positif (%)	Valeur P
1- Sexe	Masculin	11	7 (63.63 %)	0.44 (Fischer exact test)
	Féminin	12	9 (75%)	
2- Age	[28ans - 39ans [10	9(90%)	0.162 (Fischer exact test)
	[40 ans - 55ans [10	5(50%)	
	Plus de 55 ans	3	2(66.66%)	

2.5.2. Résultats d'analyse multi variable

Le **tableau 10** présente les résultats de modèle de régression logistique multi variable. La seule variable analysée n'as pas une association significative avec les résultats positifs.

Tableau10 :Résultats d'analyse multi-variable

Facteur	OR ajusté	IC 95% OR	Valeur <i>p</i>
Age:			
[40 - 55[1.00(Référence)		0.074
Plus de 55	0.111	0.010 – 1.236	0.352
[28 - 39[0.222	0.009 – 5.275	

Conclusion

La pandémie de COVID-19 est une urgence sanitaire internationale, sa transmission est par contact direct de personne à personne et il a rapidement amplifié la propagation de la maladie .

Le taux d'infection du COVID-19 en Algérie a fortement augmenté ces derniers temps, Une position qui nous a poussé à mener cette de Ce type d'épidémie comme sujet d'étude.

Notre travail consiste en une enquête sur l'état de COVID 19 à Tébessa, Chez 44 personnes infectées. Les résultats de l'étude épidémiologique ont montré que la composante féminine était plus sensible à la maladie que les hommes. De même, l'âge de nos patients est (28 ans à 55 ans de plus).

Les symptômes plus courants du COVID-19 sont la fièvre, la toux et des difficultés respiratoires), et symptômes secondaires (grande fatigue, perte d'appétit, douleurs abdominales Diarrhée, palpitation cardiaque.

Jusqu'à présent, il n'existe pas de vaccin efficace pour éliminer le Covid et limiter sa propagation, l'étude encourage donc là : prise Les mesures préventives nécessaires pour limiter sa propagation, attention à l'hygiène et port du masque jusqu'à ce qu'un vaccin soit trouvé.

PARTIE EXPERIMENTALE

Référence bibliographiques

- ❖ [Allocution liminaire du Directeur général de l'OMS lors du point presse sur le 2019-Ncov du 11 février 2020] [archive], sur www.who.int, organisation mondiale de la santé, 11 Février 2020(consulté le 28 mars 2020).
- ❖ [Appellation de la maladie à coronavirus 2019 (covid-19) et du virus qui la cause] [archive], sur www.who.int, Organisation mondiale de santé, 2020(consulté le 28 mars 2020).
- ❖ [Allocution liminaire du Directeur général de l'OMS lors du point presse sur la covid-19-11 mars 2020][archive], sur www.who.int (consulté le 22 mars 2020).
- ❖ Algerienne, R. (2020). J84Hi-R835R-Gck8P-1GlF8.
- ❖ Brice louvet,[plusieurs dizaines de personnes frappées par un virus non identifié en chine][archive], sur [science post](http://sciencepost), 7 janvier 2020.
- ❖ Bonny, V., Maillard, A., Mousseaux, C., Plaçais, L., & Richier, Q. (2020). COVID-19: Pathogenesis of a multi-faceted disease. *Revue de Medecine Interne*, 41(6), 375–389. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2020.05.003>
- ❖ Backer j.A, Klinkenberg D., Wallinga J. Incubation period of 2019 novel coronavirus (2019-ncov) infections among travellers from wuhan , china, 20-28 january 2020. *Euro surveill.* 2020;25(5)(article PMC Gratuit)(pubMed)(google scholar).
- ❖ Barton LM, Duval EJ, Stroberg E et al. Covid-19 Autopsies, Oklahoma, USA. *Am J Clin Pathol.* 2020;153:725-33. Menter T, Haslbauer JD, Nienhold R et al. Postmortem examination of Covid-19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings in lungs and other organs suggesting vascular dysfunction. *Histopathology.* 2020;77:198-209.
- ❖ Barnes BJ, Adrover JM, Baxter-Stoltzfus A et al. Targeting potential drivers of Covid-19: Neutrophil extracellular traps. *J Exp Med.* 2020;217:e20200652.
- ❖ Coste J, Jourdain P, Pouchot J. A gray zone assigned to inconclusive results of quantitative Diagnostic tests: Application to the use of brain natriuretic peptide for diagnosis of heart failure in Acute dyspneic patients. *Clin Chem* 2006;52(12):2229-35.
- ❖ China's first confirmed covid-19 case traced back to november 17.[archive], sur [south china mornig post](http://southchina.mornigpost), 13 mars 2020(consulté le 14 mars 2020).
- ❖ covid-19, la longue marche des mensonges chinois [1][archive].
- ❖ CNN,[stocks plunge into bear market territory: March 12 , 2020][arvhive], sur <https://www.edition.cnn.com> [archive], 12 mars 2020.

- ❖ [Chen sy, YANG W .Wang cBarnighausen T; control du COVID-19 en chine lors de mouvements massifs de population au nouvel An.Lancette 395,766(2020).10.1016/S0140-6736(20)30421—9[article PMC gratuit][pubmed][crossref][google scholar]
- ❖ David Mercer, [coronavirus out break could be feared Disease X,says world Health organisation adviser] [archive],sur news . sky.com,25 février 2020.
- ❖ De Greef et al., 2020)De Greef, J., Pothen, L., Yildiz, H., Poncin, W., Reychler, G., Brilot, S., Demartin, S., Froidure, A., Pilette, C., Belkhir, L., & Yombi, J.-C. (2020). COVID-19 : infection par le virus SARS-CoV-2. *Louvain Médical*, 1, 290–301.
- ❖ Elie C, Coste J. A methodological framework to distinguish spectrum effects from spectrum Biases and to assess diagnostic and screening test accuracy for patient populations: application to the Papanicolaou cervical cancer smear test. *BMC Med Res Methodol* 2008; 8:7.
- ❖ Faria, N. R. ; Kraemer, M. U. ; Hill, S. ; De Jesus, J. G. ; Aguiar, R. ; Iani, F. C. ; Xavier, J. ; Quick, J. ; Du Plessis, L. ; Dellicour, S. Genomic and Epidemiological Monitoring of Yellow Fever Virus Transmission Potential. *Science* 2018, 361 (6405), 894–899.
- ❖ Fagan TJ. Letter: Nomogram for Bayes theorem. *N Engl J Med* 1975; 293(5):257.
- ❖ Delacour H, François N, Servonnet A, Gentile A, Roche B. Likelihood ratios: a powerful tool for biological test's interpretation. *Immuno-analyse et Biologie Spécialisée* 2009;24:92-9.
- ❖ Grenier B. Justifier les décisions médicales et maîtriser les coûts. 6e édition ed. Paris Masson; 2006.
- ❖ [https://doi.org/10.1016/so992-5945\(20\)30178-1](https://doi.org/10.1016/so992-5945(20)30178-1).
- ❖ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc7378507/>.
- ❖ <https://www.futura-sciences.com/sante/actualites/coronavirus-contagiosite-coronavirus-revue-hausse-80498/?fbclid=IwAR3TBYPtZ0WA6UKti4pzTYILIBW6WbF4Q4flgEoPKNx0zyAuFYLgonouslA> (archive).
- ❖ <https://doi.org/10.1016/j.npg.2021.05.011>
- ❖ <https://doi.org/10.1016/j.amcp.2020.07.005>.
- ❖ <https://doi.org/10.1016/j.lpmfor.2021.06.003>.
- ❖ <https://onlinelibrary.wiley.com/action/showCitFormats?doi=10.1002%2Fjmv.257263>
.Genomiccharacterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus : implications for virus origins and receptorbinding. Lu, Roujian et al. *The Lancet*, Volume 395, Issue 10224, 565 – 574 (2020) [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)302518/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)302518/fulltext) 4.
- ❖ Grenier B. Evaluation de la décision médicale. Paris: Masson; 2000.
- ❖ Perneger T, Perrier A. [Analysis of a diagnostic test: ROC curve or "receiver operating characteristic"]. *Rev Mal Respir* 2004;21(2 Pt 1):398-401.

- ❖ Tang X, Wu C, Li X, et al. www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/22221751.2020.17199025. On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2. *National Science Review*, <https://doi.org/10.1093/nsr/nwaa036><https://academic.oup.com/nsr/advance-article/doi/10.1093/nsr/nwaa036/57754636>. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus : The species and its viruses – a statement of the Coronavirus Study Group. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, et al. *bioRxiv* 2020.02.07.937862 ; doi : <https://doi.org/10.1101/2020.02.07.937862><https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.07.937862>.
- ❖ <https://doi.org/10.1016/j.npg.2021.05.011>.
- ❖ <https://www.nature.com/articles/s41586-020-2008-32>. Composition and divergence of coronavirus spike proteins and host ACE2 receptors predict potential intermediate hosts of SARS-CoV-2. Liu Z, Xiao X, Wei X, et al. *J Med Virol*. 2020
- ❖ <https://onlinelibrary.wiley.com/action/showCitFormats?doi=10.1002%2Fjmv.257263>. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus : implications for virus origins and receptor binding. Lu, Roujian et al. *The Lancet*, Volume 395, Issue 10224, 565 – 574 (2020) [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)302518/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)302518/fulltext)
- ❖ Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. Chan JFW, Kok KH, Zhu Z, et al. *Emerging Microbes & Infections*, 9 :1, 221-236 (2020).
- ❖ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/instance/7565143/bin/biomolecules-10-01312-g002.jpg>
- ❖ (Hofman & Copin, 2021) De Greef, J., Pothen, L., Yildiz, H., Poncin, W., Reyckler, G., Brilot, S., Demartin, S., Froidure, A., Pilette, C., Belkhir, L., & Yombi, J.-C. (2020). COVID-19 : infection par le virus SARS-CoV-2. *Louvain Médical*, 1, 290–301.
- ❖ Hofman, P., & Copin, M. (2021). Dossier scientifique Les lésions histologiques pulmonaires Dossier scientifique Anatomie et cytologie pathologiques. *RFL Revue Francophone Des Laboratories*, 2021(528), 30–35. [https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(20\)30391-9](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(20)30391-9)
- ❖ Hirotsu Y, Maejima M, Shibusawa M, Nagakubo Y, Hosaka K, Amemiya K, Sueki H, Hayakawa M, Mochizuki H, Tsutsui T, Kakizaki Y, Miyashita Y, Yagi S, Kojima S, Omata M. Comparison of automated SARS-CoV-2 antigen test for COVID-19 infection with quantitative RT-PCR using 313 nasopharyngeal swabs, including from seven serially followed patients. *Int J Infect Dis*. 2020 Oct;99:397-402.
- ❖ <https://www.nature.com/articles/s41586-020-2008-32>. Composition and divergence of coronavirus spike proteins and host ACE2 receptors predict potential intermediate hosts of SARS-CoV-2. Liu Z, Xiao X, Wei X, et al. *J Med Virol*. 2020; 1– 7.
- ❖ <https://onlinelibrary.wiley.com/action/showCitFormats?doi=10.1002%2Fjmv.257263>. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus

- origins and receptorbinding. Lu, Roujian et al. *The Lancet*, Volume 395, Issue 10224, 565 -574 (2020).
- ❖ Hofman, P., & Copin, M. (2021). Dossier scientifique Les lésions histologiques pulmonaires Dossier scientifique Anatomie et cytologie pathologiques. *RFL Revue Francophone Des Laboratories*, 2021(528), 30–35. [https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(20\)30391-9](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(20)30391-9)
 - ❖ Haute Autorité de santé. Cahier des charges définissant les modalités d'évaluation des performances des tests sérologiques détectant les anticorps dirigés contre le Sars-CoV-2. Validée par le Collège le 16 avril 2020.
 - ❖ Jason Gale,[coronavirus May Be Disease X Health Experts warned About][archive],sur [bloomberge.com](https://www.bloomberge.com),22 février 2020.
 - ❖ Jaffe AS, Ravkilde J, Roberts R, et al. It's time for a change to a troponin standard. *Circulation* 2000; 102(11):1216-20.
 - ❖ Konopka KE, Nguyen T, Jentzen JM et al. Diffuse alveolar damage (DAD) resulting from coronavirus disease 2019 Infection is Morphologically Indistinguishable from Other Causes of DAD. *Histopathology* 2020;77:570-8.,
 - ❖ Le monde avec AFP ,[Aéroports fermés, mesures de confinement ...le monde s'organise face à la pandémie][archive],sur <https://www.lemonde.fr> [archive],12 mars 2020 (consulté le 12 mars 2020).
 - ❖ Lapierre, A., Fontaine, G., Tremblay, P., Maheu-Cadotte, M.-A., & Desjardins, M. (2020). La maladie à coronavirus (COVID-19) : portrait des connaissances actuelles. *Soins d'urgence*, 1(1), 13–19.
 - ❖ Leeflang MM, Bossuyt PM, Irwig L. Diagnostic test accuracy may vary with prevalence Implications for evidence-based diagnosis. *J Clin Epidemiol* 2009;62(1):5-12.
 - ❖ Lapierre et al., (2020) Algerienne, R. (2020). J84Hi-R835R-Gck8P-1GlF8 Lapierre, A., Fontaine, G., Tremblay, P., Maheu-Cadotte, M.-A., & Desjardins, M. (2020). La maladie à coronavirus (COVID-19) : portrait des connaissances actuelles. *Soins d'urgence*, 1(1), 13–19.
 - ❖ Longrois D, Agavrioloia M, Devaux Y, Mertes PM. [Comments on methodological problems related to the use of biomarkers in clinical practice and research]. *Ann Fr Anesth Reanim* 2009;28(5):473-81.
 - ❖ Moise A, Salamon R, Commenges D, Clement B. [Use of ROC curves]. *Rev Epidemiol Sante Publique* 1986;34(3):209-17.
 - ❖ Mohanty SK, Satapathy A, Naidu MM et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (Sars-CoV-2) and coronavirus disease 19 (Covid-19) - anatomic pathology perspective on current knowledge. *Diagn Pathol.* 2020;15:103. Xu Z, Shi L, Wang Y et al. Pathological findings of Covid-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020;8:420-2.

- ❖ Na Zhu, dingue Zhang, wenling Wang et xingwang li,(A novel coronavirus from patients with pneumonia in china, 2019), *New England journal of Médecine*, vol 382,n°8,20 février 2020,p.727-733(ISSN 0028-4793,DOI 10.1056/NEJMoa2001017,lire en ligne [archive],consulté le 3 mars 2020).
- ❖ [novel coronavirus (2019-nCoV) situation report-3] [archive],sur WHO(=OMS),23janvier 2020.
- ❖ [novel coronavirus (2019-nCoV) situation report-7] [archive],sur WHO(=OMS),27janvier 2020.
- ❖ [novel coronavirus (2019-nCoV) situation report-11] [archive].
- ❖ [N. Wang, X. Shi, L. Jiang, S. Zhang, D. Wang, P. Tong, et al. Structure of MERS-CoV Spike receptor-binding Domain complexe with human receptor DPP4 *Cell Res*, 23 (8) (2013), p. 986].-
- ❖ Nienhold R, Ciani Y, Koelzer VH et al. Two distinct immunopathological profiles in autopsy lungs of Covid-19. *Nat Commun* 2020; 11:5086
- ❖ Nendaz MR, Perrier A. [Bayes theorem and likelihood ratios]. *Rev Mal Respir* 2004;21(2 Pt 1):394-7.
- ❖ Organisation mondiale de la Santé : Transmission of SARS-CoV-2: implications for infection preventionprecautions.
- ❖ Pung R, Chiew CJ, Young BE, Chin S, Chen MIC, Clapham HE, et al. Investigation of three clusters of COVID-19 in Singapore : implications for surveillance and response measures. *Lancet*. 2020 ;395 :1039-46.
- ❖ Perrier A, Roy PM, Aujesky D, et al. Diagnosing pulmonary embolism in outpatients with clinical assessment, D-dimer measurement, venous ultrasound, and helical computed tomography: a multicenter management study. *Am J Med* 2004; 116(5):291-9.
- ❖ Qun Li ,xuhua Guan,peng wu et xiaoye wang [Early Transmission Dynamics in wuhan, China, of Novel coronavirus-infected pneumonia]*New England Journal of Medicine*,29 janvier 2020,NEJoa2001316 (ISSN 0028-4793 et 1533-4406 DOI 10.1056/NEJMoa2001316,lire en ligne [archive],consulté le 5 février 2020).
- ❖ [Rational use of personal protective equipment for coronavirus disease 2019(COVID-19)] [archive],sur interim guidance.WHO, 27 février 2020(consulté le 28 mars 2020).
- ❖ Rimmelink M, De Mendonça R, D’Haene N et al. Unspecific postmortem findings despite multiorgan viral spread in Covid-19 patients. *Crit Care*. 2020;24:495. doi: 10.1186/s13054-020-03218-5).
- ❖ Ray P, Le Manach Y, Riou B, Houle TT. Statistical Evaluation of a Biomarker. *Anesthesiology*. 2020;33(2):273-281. doi: 10.1097/ALN.0000000000002731.
- ❖ Segondy, M. (2020). Dossier scientifique Les coronavirus humains. *RFL Revue Francophone Des Laboratoires*, 2020(526), 32–39. [https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(20\)30311-7](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(20)30311-7).
- ❖ Sciences et al., 2021)Algerienne, R. (2020). J84Hi-R835R-Gck8P-1Glf8. Bonny, V., Maillard, A., Mousseaux, C., Plaçais, L., & Richier, Q. (2020). COVID-19: Pathogenesis of a multi-faceted

disease. *Revue de Medecine Interne*, 41(6), 375–389.

<https://doi.org/10.1016/j.revmed.2020.05.003> Sciences, U. D. E. S., Techniques, D. E. S., & Des, E. T. (2021). M. Mahamadou DIAKITE. Segondy, M. (2020). Dossier scientifique Les coronavirus humains. *RFL Revue Francophone Des Laboratories*, 2020(526), 32–39.

[https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(20\)30311-7](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(20)30311-7).

- ❖ Shivraj Hariram Nile et al. COVID-19: pathogenesis, cytokine storm and therapeutic potential of interferons.
- ❖ Segondy, M. (2020). Dossier scientifique Les coronavirus humains. *RFL Revue Francophone Des Laboratories*, 2020(526), 32–39. [https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(20\)30311-7](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(20)30311-7).
- ❖ Segondy, M. (2020). Dossier scientifique Les coronavirus humains. *RFL Revue Francophone Des Laboratories*, 2020(526), 32–39. [https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(20\)30311-7](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(20)30311-7).
- ❖ Saenger AK, Jaffe AS. The use of biomarkers for the evaluation and treatment of patients with acute coronary syndromes. *Med Clin North Am* 2007;91(4):657-81; xi.
- ❖ Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007;28(20):2525-38.
- ❖ Valentine. P. 2021. Asymptomatiques : qui sont les porteurs sains de COVID-19 ? disponible sur : (<http://Doctissimo.com-covid-19/>).
- ❖ valentine.p2021. Asymptomatiques: qui sont les porteurs sains de covid-19.? Disponible sur.
- ❖ W. Sungnak, N. Huang, C. Bécavin, et al. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes.
- ❖ Wu AH, Apple FS, Gibler WB, Jesse RL, Warshaw MM, Valdes R, Jr. National Academy of Clinical Biochemistry Standards of Laboratory Practice: recommendations for the use of cardiac Markers in coronary artery diseases. *Clin Chem* 1999;45(7):1104-21.
- ❖ Yohan Demeure, [Une IA a alerté sur le coronavirus bien avant les scientifiques !] [archive], sur sciencepost.fr, 29 janvier 2020.
- ❖ Z, et al. Emerging Microbes & Infections, 9 :1, 221-236 (2020).
- ❖ Zhao J., Yuan Q., Wang H. *Clin Infect Dis*; 2020. Antibody responses to Sars-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. [Article PMC gratuit] [PubMed] [Google Scholar].
- ❖ [https://doi.org/10.1016/so992-5945\(20\)30178-1](https://doi.org/10.1016/so992-5945(20)30178-1).
- ❖ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc7378507/>