

RÉPUBLIQUE DU MALI

Un peuple Un but Une foi

Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique

Université de sciences des Techniques
et des technologies de Bamako

Faculté de pharmacie



THEME

**Prévalence moléculaire du SARS-COV-2 et Sensibilité
des Plateformes de PCR au C.H.U du Point G de mai
2020 à mars 2022.**

Présenté et Soutenu publiquement le 16 /12/2023 devant le jury de la Faculté de Pharmacie Par :

Diop Sidy Hamed

Pour l'obtention du grade de Docteur en Pharmacie (diplôme d'état)

JURY

Président :	Pr. Ibréhima	GUINDO	Maitre de Conférences Agrégé
Membre :	Pr. Yacouba	CISSOKO	Maitre de Conférences Agrégé
	Dr. Mohamed	AG BARAIKA	Maitre-Assistant
Directeur :	Pr. Djibril Mamadou	COULIBALY	Maitre de Conférences
Co-directeur :	Pr. Antoine	DARA	Maitre de Conférences

**DEDICACE ET
REMERCIEMENTS**

DEDICACE :

Je dédie ce travail :

A mon père : feu Amadou dit Samba Diop

Model de courage et persévérance, merci pour tous les efforts et les sacrifices consentis qui nous mené jusqu'à ce moment. Tout ceci arrive par la grâce d'Allah et la tienne. Nous continuerons de prier à ton nom.

Qu'ALLAH le tout puissant le récompense par le paradis firdaouss et vous préserve du chantiment de l'enfer et de l'obscurité de la tombe.

A Ma Mère : Hawa Bah

Merci maman je ne saurais jamais te remercier assez pour tout ton amour à mon égard, patience et soutiens quelques sont les épreuves. Tu es la preuve qu'une mère ne laisse jamais tomber son enfant.

Qu'ALLAH le tout puissant vous (toi et père) récompense par le paradis firdaouss et vous accorde la longévité et tout le bonheur du monde d'ici-bas et l'au-delà.

REMERCIEMENTS :

Á Allah

Nous rendons grâce à l'Unique, l'Omniscient, l'Omnipotent,
le très miséricordieux qui a tout permis.

Au prophète S.W.S

Que la paix et la bénédiction soient sur lui, sur toute sa famille
et sur ses compagnons.

A Badry Sylla et Mariam Mangasouba

Merci pour tout qu'Allah le tout puissant vous récompense par
le paradis firdaouss et vous accorde la longévité et tout le
bonheur du monde d'ici-bas et l'au-delà.

A tous mes frères et sœurs :

Un grand merci à vous mes frères et sœurs pour vos soutiens que ça soit morales ou matériels, vous m'avez tous aidé de votre façon, je n'oublierai jamais votre amour et accompagnements.

Qu'ALLAH le tout puissant vous récompense par le paradis firdaouss et vous accorde la longévité et tout le bonheur du monde ici-bas et l'au-delà.

A mes familles d'accueil : famille Sylla et Baradji

Merci de votre accueil, votre tolérance, patience accordé à ma personne et vos accompagnements, vous avez énormément contribué à la réalisation de ce travail.

Je tiens à vous demander pardon pour tout, le vivre ensemble étant pas facile.

Qu'ALLAH le tout puissant vous récompense par le paradis firdaouss et vous accorde la longévité et tout le bonheur du monde ici-bas et l'au-delà.

A Tous mes oncles et tantes, cousins et cousines :

Pour vos soutiens sous toutes les formes (morales et matériels) et encouragement un grand merci, mes respects et gratitude.

Qu'ALLAH le tout puissant vous récompense par le paradis firdaouss et vous accorde la longévité et tout le bonheur du monde ici-bas et l'au-delà.

A toute l'équipe du laboratoire de Biologie et d'Hygiène du Centre hospitalier et Universitaire de Point G :

J'adresse mes sincères remerciements à tous les personnels du Labo à commencer par les Chefs : PR AMINATA MAIGA et PR DJIBRIL MAMADOU COULIBALY ensuite au DR DICKO, DR IDRISSE KONE, MAMA TRAORE, FATIM KOUYATE, DJAMY tous ceux dont les noms n'ont pas été cités **MERCI A TOUS !**

En particulier **le DR IDRISSE KONE** merci infiniment pour l'accompagnement vous avez beaucoup contribué à l'élaboration de ce travail c'est presque le vôtre.

A toute l'équipe de la pharmacie ALWAR :

DR AMADOU DJIGUIBA, le Chef DR SEKOU DIABY, MAJOR CAMARA, AMI DEMBELE, SIRANDOU, les deux KADI, Mme TOURE, OUMAR DOUMBIA et tous ceux dont les noms n'ont pas été cités.

Merci on ne s'ennuie pas avec vous, merci à tous !

A MES AMIS CAMARADES

Sega Mady DEMBELE, Mahamadoun CISSE, DR Emmanuel Drabo, Modibo KEITA, Moussa LOUGUE, Adama DOLO, Kassim TRADE, Elhadji siaka DIALLO, Matene COULIBALY, Cheick O FOFANA, DR Boubacar TENINTAO, Seydou DIARRA, Amadoun BOCOUM, Michel GUINDO, Abdoulaye COULIBALY, Famori KAMISSOKO, Famakan DIOP, Boubacar TRADE, Karamogo TANGARA, Sotigui TOURE, Mohamed T COULIBALY, Lassine CAMARA, Abdalla COULIBALY, Dumou DEMBELE, Amossi DIARRA, Mamadou MAGASSOUBA, Abdou DIALLO Boubou kaira diallo tous les membres du groupe MIC et CP.

**HOMMAGES AUX
MEMBRES DU JURY**

A notre Maître, Et président du jury

Professeur Ibréhima GUINDO

- Pharmacien Microbiologiste ;
- Maître de conférences agrégé de Bactériologie Virologie à la FAPH ;
- Chef de Département laboratoire et recherche biomédicale à l'INSP ;
- Responsable du laboratoire IST/VIH de l'INSP ;
- Membre de la Société Africaine de Pathologies Infectieuses (SAPI) ;
- Membre de l'Association Africaine de lutte contre la Résistance Antimicrobienne AARAM.

Honorable maître :

Merci d'avoir accepté malgré vos multiples occupations de présider le jury de ce travail.

Votre expérience, votre rigueur scientifique, vos qualités professionnelles humaines et sociales font de vous un maître accompli.

Nous vous prions, cher maître de bien vouloir trouver ici l'expression de notre grand respect et de nos vifs remerciements.

A notre Maître, et Membre du jury

Professeur Yacouba CISSOKO :

- Praticien hospitalier au CHU du Point G
- Maître de conférence agrégé en Infectiologie a la faculté de médecine et d'odontostomatologie
- Master en Immunologie et infectiologie
- Membre de droit du Groupe Technique Consultatif pour les Vaccins (GTCV) du Ministère de la Santé et du Développement Social

Cher maître,

Nous nous réjouissons de votre présence au sein de ce jury. C'est un grand honneur que vous nous avez fait en acceptant de juger ce travail malgré vos multiples occupations.

Cher maître, votre simplicité, votre expérience votre rigueur scientifique, nous inspirent une grande admiration et un profond respect. Veuillez trouver ici, cher maître, l'expression de notre gratitude et votre grande estime.

A notre Maître, et Membre du jury

Docteur Mohamed AG BARAIKA ;

- Pharmacien Microbiologiste,
- Maître-Assistant en Bactériologie -Virologie à la Faculté de Pharmacie,
- Enseignant-chercheur à l'Institut National de Santé Publique (INSP) ;
- Membre de l'Association Africaine de lutte contre la Résistance Antimicrobienne AARAM.
- Praticien au Centre de Recherche et de Lutte Contre la Drépanocytose (CRLD).

Cher Maître,

C'est un honneur pour nous et nous ne saurons jamais trouver assez de mots pour exprimer notre reconnaissance. Votre disponibilité, vos qualités humaines et votre amour pour le travail bien fait nous ont marqués.

Permettez-nous cher maitre de vous adresser l'expression de notre profond respect et de nos sincères remerciements.

A notre Maître, et Codirecteur de thèse

Professeur Antoine DARA ;

- Docteur en Pharmacie ;
- PhD en Microbiologie moléculaire et Immunologie ;
- Maitre de Conférence en Biologie moléculaire et en bio-informatique à la FAPH ;
- Responsable du laboratoire du Génomique à MRTC-Parasitologie ;
- Membre de l'Association Américaine de Médecine Tropicale et Hygiène (ASTMH) ;
- Membre de l'Association Africaine de lutte contre la Résistance Antimicrobienne AARAM.

Cher Maître,

Nous sommes ravis de l'honneur que vous nous faites en acceptant de codiriger ce travail malgré vos multiples occupations. Votre rigueur scientifique, votre amour pour le travail bien fait, votre générosité font de vous un grand maître accompli.

Veillez accepter cher maître l'expression de toute notre reconnaissance et sincères remerciements.

A notre Maître, Directeur de thèse

Professeur Djibril Mamadou COULIBALY

- Pharmacien biologiste au laboratoire de biologie médicale et hygiène hospitalière du CHU du Point G,
- Maître de conférence agrégé en biochimie structurale et clinique à la FAPH,
- Chargé des cours de Biochimie Métabolique à l'INFSS,
- Pédagogue en Science de la Santé,
- Point focal biologie de la Covid-19 au CHU du Point G.

Cher maître,

Vous avez été plus qu'un directeur de thèse nous ne vous remercierons jamais assez,

Homme de science réputé et admiré par tous, nous avons été très impressionnés par votre simplicité, votre bonne volonté, votre qualité de pédagogue et votre grande disponibilité.

Trouvez ici cher maître, l'expression de notre profonde gratitude ;

liste des abréviations:

+ **ssARN** : ARN simple brin de sens positif

ACE2 : enzyme de conversion de l'angiotensine 2

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdiens

ALAT : alanine aminotransférase

AMM : Autorisation de mise sur le marché

APC : cellules présentatrices d'antigène

ARNm : ARN messenger

ASAT : aspartate aminotransférase

BAVU : Ballon aoremplisseur à valve unidirectionnelle

CIVD : coagulation intravasculaire disséminée

CQ : chloroquine

CRP : protéine C réactive

CT : *cycle threshold*

EPI : Equipement de Protection Individuelle

ERCF : Enregistrement du Rythme Cardiaque Fœtal

ERGIC : compartiment intermédiaire du réticulum endoplasmique Golgi

FAPH : Faculté de Pharmacie

FDA : *Food and Drug Administration*

FMI : fonds monétaire international

FvW : facteur Von-Willebrand

GISAID : *Global Initiative on Sharing Avian Influenza Data*

H1N1 : virus de la grippe A(hémagglutinine 1 et Neuraminidase 1

HBPM : Héparine de bas poids moléculaire

HCoV : Coronavirus Humains

HCQ : hydroxychloroquine

HE : hémagglutination, : hémagglutinine-estérase

HTA : hypertension artérielle

IBV : *infectious bronchitis virus*

ICTV : *international committee on taxonomy of viruses*

IgG : Immunoglobuline G

IgM : immunoglobiline M

IL : Interleukine

IM : Intramusculaire

IMC : indice de masse corporelle

INFSS : Institut National de Formation en science de Santé

IRA : Insuffisance rénale aigue

IRC : Insuffisance rénale chronique

IV : Intraveineuse, : intraveineuse

JAK : janus kinase

Kb : kilobases

LBA : lavage broncho-alvéolaire

LDH : Lactate déhydrogenase

MERS-COV : coronavirus du syndrome respiratoire du moyen-orient

mmHg : Millimètre de mercure

NCP : *novel coronavirus pneumonia en anglais*

NFS : Numération formule sanguine

NIAID : *National Institute of Allergy and Infectious Diseases*

NMPA : Administration nationale des produits médicaux

NSP : protéines non structurales

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ORF : open reading frame ou cadre de lecture ouvert

PAI-1 : l'inhibiteur de l'activation du plasminogène

PaO2 : pression partielle d'oxygène

PEEP : Pression expiratoire positive

PIB : Produit Intérieur Brut

RAAS : Système rénine angiotensine aldostérone, : système rénine angiotensine aldostérone

RdRP : ARN polymérase ARN dépendante

RSNA : Société de Radiologie Nord-Américaine

RTI : Respiratoires supérieures et inférieures

RT-LAM : *loop-mediated isothermal amplification*

RT-PCR : Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction (Réaction de polymérisation en chaîne après transcription inverse)

Rx : Rayon x

SARS-COV-2 : *Severe Acute Respiratory Syndrome-CoronaVirus2*

SDRA : syndrome de détresse respiratoire aigu

SIOT : Sonde d'Intubation Orotrachéale

SP : Sulfadoxine Pyriméthamine

SpO2 : Saturation pulsée en oxygène

TCA : Temps de céphaline activé

TDM : tomodensitométrie

TGEV : coronavirus de la gastro-entérite transmissible porcine

TMPRSS2 : protéase transmembranaire à serine 2

TP : Taux de prothrombine, : Taux de Prothrombine

TYK : tyrosine kinase

UCAD : Université Cheick Anta Diop

VAC : Ventilation Assistée Contrôlée

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

VOC : les variants préoccupants ou Variants of Concerns,

VOCs ou VOIs : les variants anciennement préoccupants ou anciennement à suivre,

VOI : les variants d'intérêts (à suivre) ou Variants Of Interests,

VUM : les variants sous surveillance

Table des Matière :

1	Introduction :.....	24
2	Question de recherche/hypothèse/Objectifs.....	27
2.1	Questions de recherche :.....	27
2.2	Hypothèse :.....	27
2.3	Objectif :.....	27
2.3.1	Objectif général :.....	27
2.3.2	Objectif spécifiques :.....	27
3	Généralités	29
3.1	Les coronavirus :	29
3.2	Le SARS-COV-2 :.....	29
3.2.1	Classification et taxonomie :.....	29
3.2.2	Structure du virus :	30
3.2.3	Le génome du SARS-COV-2 :.....	31
3.2.4	Les Variants du SARS-COV-2 :	33
3.2.5	Cycle de vie du virus :.....	34
3.3	Historiques :.....	35
3.3.1	Historique sur des conoravirus :.....	35
3.3.2	Historique du covid-19 :.....	37
3.4	Epidémiologie du COVID-19 :.....	38
3.5	Transmission de la Maladie :.....	38
3.6	Physiopathologie :	39
3.7	Manifestations cliniques du COVID-19 :.....	41
3.7.1	Manifestations extra-pulmonaires :.....	42
3.7.1.1	Manifestations neurologiques :	42
3.7.1.2	Manifestations digestifs :	42
3.7.1.3	Manifestations cardiovasculaires :	43
3.7.1.4	Manifestations cutanés :	43
3.7.1.5	Manifestations ophtalmologiques :	43
3.7.1.6	Manifestations rénales :.....	43
3.7.2	Forme symptomatique :.....	44
3.7.2.1	Evolution :.....	44
3.7.2.2	Infection symptomatique légère à modérée du covid-19 :.....	44
3.7.2.3	Infection sévère et état critique :	44
3.7.3	Facteur de risque de forme grave :	45

3.7.4	Le COVID chez certaines catégories de personnes :	46
3.7.4.1	Infection à SARS-CoV-2 chez l'enfant :	46
3.7.4.2	Infection à SARS-CoV-2 chez les patients immunodéprimés :	46
3.7.4.3	Infection à SARS-CoV-2 chez la femme enceinte :	47
3.8	Diagnostic biologique :	47
3.8.1	Diagnostics direct :	48
3.8.1.1	RT-PCR (Reverse Transcription- Polymerase Chain Reaction) :	48
3.8.1.2	RT-LAM (loop-mediated isothermal amplification) :	49
3.8.1.3	Test antigénique :	49
3.8.2	Diagnostic Indirect :	50
3.9	Diagnostic radiologique :	51
3.10	TRAITEMENTS :	52
3.10.1	MOLNUPIRAVIR :	53
3.10.2	Lopinavir/ritonavir :	54
3.10.3	Remdésivir :	55
3.10.4	Inhibiteurs de Janus kinases :	55
3.10.5	Antagonistes de l'IL-6 :	56
3.10.6	Sotrovimab :	56
3.10.7	Association casirivimab/imdévimab (anticorps monoclonaux neutralisants) : ..	57
3.10.8	Plasma de convalescent :	57
3.10.9	Hydroxychloroquine :	58
3.10.10	Administration de corticostéroïdes systémiques :	58
3.10.11	Azithromycine :	59
3.10.12	Les anticoagulants :	59
3.10.13	Vitamines et micronutriments :	60
3.10.14	Oxygénothérapie.....	60
3.11	Prise en charge des cas de COVID-19 au Mali(95):	60
3.11.1	Traitement des cas simples :	60
3.11.2	Traitement des cas sévères	61
3.11.3	Cas particuliers	62
3.11.3.1	Forme simple de l'enfant :	62
3.11.3.2	Forme grave de l'enfant.....	63
3.11.3.3	Complications chez l'enfant	63
3.11.3.4	Femme enceinte	63
3.11.3.5	Prise en charge obstétricale	63

3.12	Vaccination covid et Vaccin :.....	64
3.12.1	Virus inactivé :	65
3.12.1.1	Le coronovac fabriqué Sinovac Life Sciences Co., Ltd(98):.....	65
3.12.2	Vecteur viral :.....	66
3.12.2.1	AZD1222 (ChAdOx1 nCoV-19) :.....	66
3.12.2.2	Sputnik V (Gam-COVID-Vac(100):	66
3.12.3	Sous-unité de protéine	67
3.12.3.1	NVX-CoV2373 (Novavax, Nuvaxovid) : AMM le 20 decembre 2021.	67
3.12.4	Vaccins à ARN messenger (ARNm) :.....	67
3.12.4.1	Le BNT162b2 :.....	68
3.12.4.2	Le vaccin mRNA1273 :.....	68
4	Méthodologie :.....	70
4.1	Cadre d'étude :.....	70
4.2	Type et période d'étude :	70
4.3	Population d'étude :.....	70
4.3.1	Critères d'inclusion :	70
4.4	Echantillonnage :	70
4.5	Les Variables étudiées :	71
4.5.1	Variables quantitatives :	71
4.5.2	Variables qualitatives :	71
4.6	Collecte, traitement et analyse des données :	71
4.7	Considérations éthiques	71
5	Résultats	73
5.1	Profil sociodémographique des personnes dépistées :.....	73
5.2	Prévalence :.....	76
5.3	Fréquence d'évolution au fils du temps :.....	79
5.4	PERFORMANCE DES PLATE-FORMES :	81
6	Discussion	84
6.1	Méthodologie.....	84
6.2	Résultats des tests Soccio-démographiques et test SARS-COV-2 :.....	85
7	Conclusion et recommandations	89
7.1	Conclusion :	89
7.2	Recommandations :	90
8	Références.....	92
9	ANNEXES.....	103

9.1	Méthodes d'étude au laboratoire :	105
9.1.1	Phase préanalytique :	105
9.1.1.1	Matériels :	105
9.1.1.1.1	Equipements de Protection Individuels :	105
9.1.1.1.2	Matériels et équipements nécessaires :	105
9.1.1.2	Prélèvements :	106
9.1.1.2.1	Prélèvement nasopharyngé :	106
9.1.1.2.2	Prélèvement oro-pharyngé :	106
9.1.1.2.3	Procédure d'emballage et de transport :	107
9.1.1.2.4	Après prélèvements :	107
9.1.1.3	Phase d'Inactivation :	108
9.1.2	Phase analytique :	109
9.1.2.1	Principe de la RT-PCR :	109
9.1.2.2	Contre de qualité :	110
9.1.2.3	Les différents types de contrôles de qualités :	110
9.1.2.3.1	Contrôle Interne de qualité :	110
9.1.2.3.2	Contrôle Interne de Qualité Externalisé (CIQE) :	110
9.1.2.3.3	Evaluation Externe de la Qualité :	111
9.1.2.4	Plateformes de biologie moléculaire utilisée	111
9.1.2.4.1	Système abboott M 2000 sp/ M 2000 rt :	111
9.1.2.4.2	Les plateformes CFX96 et HUMMINGBIRD :	114
10	SERMENT DE GALIEN	118

LISTE DES FIGURE :

Figure 1 : aspect des particules infectieuses des coronavirus (9) (13)-----	31
Figure 2 : structure du genome du sars-cov-2(19) -----	32
Figure 3 : representation de l'entree du sars-cov-2 dans la cellule, principalement le pneumocyte de type 2, et de son cycle de replication(23)-----	35
Figure 4 : distribution cumulee des cas confirmes covid-19 03/02/2023(37) -----	38
Figure 5 : exemple de test rapide antigenique(73). -----	49
Figure 6 : detection qualitative des igg et des igm du sars-cov-2 (test serologique rapide)(76).-----	50
Figure 12 : repartition des cas de covid-19 selon le sexe -----	77
Figure 13 : repartition des cas de covid-19 selon l'age -----	77
Figure 14 : evolution de la frequence des tests par mois : -----	79
Figure 15 : evolution du nombre des cas positifs par mois : -----	80
Figure 16 : la distribution des valeurs ct des differentes plate-forme-----	81
Figure 7 : schemas prelevement nasopharyngee -----	106
Figure 8 : type d'ecouvillon de prelevements-----	108
Figure 10 : exemple de l'image d'amplification s'affichant sur hummingbird.-----	116
Figure 11 : disposition de l'onglet quantification de la fenetre analyse des donnees. -----	117

Listes des tableaux

Tableau I: Classification Et Taxonomie, Genome Et Taille Des Coronavirus Humains (Hcov) (12)	30
Tableau ii : Comparatif Des Tests	51
Tableau Iii : Materiels Et Equipements Selon Les Methodes:	105
Tableau Iv : Repartition De La Population D'etude Selon Le Genre :	73
Tableau V : Repartition De La Population D'etude Selon Tranche D'age	73
Tableau Vi : Repartition De La Population D'etude Selon L'age Et Genre	74
Tableau Vii: Repartition De La Population D'etude Selon La Residence :	75
Tableau Viii: Repartition De La Population D'etude Selon Le Resultat Du Test :	76
Tableau ix : Prevalence Du Covid Dans Les Tranches D'age :	76
Tableau X : Repartition Des Cas Positifs Selon La Residence	78
Tableau Xi : Comparatif Des Frequence Des Resultats Et Genes Cibles.	81
Tableau Xii: Comparaison De La Moyenne De Ct Des Plateformes:	81
Tableau Xiii : Comparaison Des Ct Cfx96 A Ceux De M2000.....	82
Tableau Xiv : Comparaison Des Ct Hummingbird A Ceux De M2000.	82

INTRODUCTION

1 Introduction :

Au cours des dernières années, les Coronavirus Humains (HCoV) ont été plus souvent associés à de graves infections des voies respiratoires supérieures et inférieures. Ils ont été identifiés comme une cause principale de pneumonie chez les personnes âgées et les patients immunodéprimés (1) dont le plus récent le SARS-COV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome-CoronaVirus2) nom donné par l'ICTV (International Committee On Taxonomy of Viruses) (2). La maladie qu'il provoque a été dénommée COVID-19 pour COronaVirus Disease 2019 par l'OMS.

Cette maladie est apparue en chine à Wuhan en décembre 2019, causant une épidémie ; sa présentation clinique est celle d'une infection respiratoire fébrile avec toux sèche, dyspnée, fatigue et myalgies et d'infiltrats pulmonaires bilatéraux à l'imagerie. Cette épidémie du marché de fruits de mer de Wuhan s'est transformée très rapidement en une pandémie(3).

A la date du 17 décembre 2023, plus de 772 millions de cas confirmés et près de sept 7 millions de décès avaient été signalés dans le monde(4). Le Mali a enregistré ses premiers cas de COVID-19 le 25 mars 2020. En avril 2023, 27 nouveaux cas et un décès portent le nombre de cas à 33 144 dont 743 décès (5).

Dans le cadre de la lutte contre la circulation du virus plusieurs mesures de santé publique ont été adoptés par les pays notamment des mesures de confinement, la réglementation de transport communs ; ce qui a fortement mis dans la précarité certains emplois comme la restauration l'Hôtellerie et bien d'autres activités nocturnes.

Un défi dans la lutte contre cette pandémie dans les pays africains résidait dans les moyens de diagnostic très limités. Depuis le début de l'épidémie plusieurs kits et automates sont rendus disponibles pour le diagnostic moléculaire du covid-19. Au moins 11 méthodes basées sur la détection à la quantification des acides nucléiques et huit kits de détection d'anticorps ont été approuvés en Chine par l'Administration Nationale des Produits Médicaux (NMPA) pour détecter le SRAS-CoV-2(6).

Malgré cette diversité de moyens diagnostic du SARS-COV-2, un virus à ARN ; le test de diagnostic le plus utilisé et recommandé par l'OMS est la mise en évidence du génome du virus par la technique RT-PCR (amplification génique après transcription inverse) sur des prélèvements nasopharyngés (7).

Le Mali à l'instar d'autres pays africain était perçu par l'OMS comme étant parmi les plus vulnérables. Certes le pays disposait de plateformes de biologie moléculaire mais le besoin en kits de PCR, de prélèvement et la formation étaient réelles à l'échelle nationale ; même si avec le temps le pays a pu se doter de divers kits.

Au CHU du Point G trois 3 plate-forme ont servi pour le dépistage des cas suspects, le suivi des cas de traitement et le criblage des du SARS-COV-2. Bien que la Covid-19 ne soit plus une urgence sanitaire mondiale (8) il serait d'une contribution majeure d'évaluer la sensibilité des kits en fonction des équipements utilisés.

Nombreuses études ont été menées dans ce sens, mais nous avons trouvé intéressant d'entreprendre ce travail pour mieux apprécier l'intérêt des kits dans le contexte africain et plus précisément malien. Il nous permettra essentiellement d'avoir une vue d'ensemble sur les diagnostics moléculaires effectués jusque-là et de comparer la performance diagnostiques des plateformes utilisés au C.H.U du point G.

**Question de
recherche/Hypothèse/
Objectifs**

2 Question de recherche/hypothèse/Objectifs

2.1 Questions de recherche :

- Quelle est la prévalence de la covid-19 au Laboratoire du CHU Point G par le diagnostic moléculaire ?
- Quelle est la plateforme la plus performante pour le diagnostic moléculaire au laboratoire du CHU de point G ?

2.2 Hypothèse :

La prévalence de la covid-19 a évoluée de façon décroissante au laboratoire du C.H.U de Point G.

Le laboratoire du CHU Point G utilise plusieurs plateformes à sensibilité comparable pour le diagnostic moléculaire du covid-19.

2.3 Objectif :

2.3.1 Objectif général :

Etudier la prévalence de l'infection à covid-19 par le diagnostic moléculaire au CHU du point G de mai 2020 à mars 2022.

2.3.2 Objectif spécifiques :

- Décrire les caractéristiques sociodémographiques des personnes dépistées
- Déterminer la prévalence de la covid-19 au labo du CHU du Point G.
- Décrire l'évolution de la fréquence des cas de covid-19 au fil du temps.
- Comparer la sensibilité des différentes plateformes utilisés.

GENERALITES

3 Généralités

3.1 Les coronavirus :

Les coronavirus (cov) forment la sous-famille Orthocoronavirinae de la famille Coronaviridae qui peuvent être pathogènes chez l'animal ou chez l'homme. Ce sont des virus à ARN monocaténaire de sens positifs et leur nom du latin coronavirus signifie « virus à couronne » du fait de leur apparence sous le microscope électronique avec une frange de grandes projections bulbeuses qui évoquent une couronne solaire(9).

3.2 Le SARS-COV-2 :

3.2.1 Classification et taxonomie :

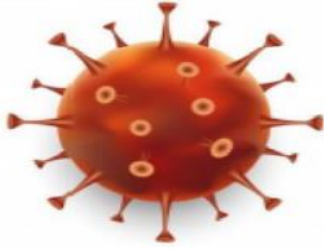
Selon ICTV (international committee on taxonomy of viruses) le SARS-COV-2 est classée de la façon suivante :

- Domaine : Riboviria.
- Ordre : Nidovirales.
- Sous ordre : Cornidovirineae.
- Famille : Coronaviridae.
- Sous famille : Orthocoronavirinae.
- Genre : Béta coronavirus.
- Sous genre : Sarbecovirus.
- Espèce : SARS-CoV

Selon les caractéristiques de leurs séquences protéiques, les coV sont classés en 4 genres : α -coronavirus, β -coronavirus, γ -coronavirus et δ -coronavirus. Le SARS-CoV-2 appartient à la famille des coronavirus, genres β -coronavirus(10).

Tableau I: Classification et taxonomie, génome et taille des coronavirus humains (HCoV)

(12)

Coronavirus humains (HCoV)	
Ordre : nidovirales	
Famille : coronaviridae	
Sous-famille : coronarinae	
Genres :	
• Alphacoronavirus : HCoV 229E et HCoV-NL63	
• Betacoronavirus :	
➤ 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

3.2.2 Structure du virus :

Les coronavirus sont des particules enveloppées, associées à un ARN simple brin positif, non segmenté, ont une nucléoprotéine, une capsid, une matrice et une protéine S.

Les protéines virales importantes sont la protéine nucléocapside (N), la glycoprotéine membranaire (M) et la glycoprotéine de pointe (S).

Le SARS-CoV-2 diffère des autres coronavirus en codant pour une glycoprotéine supplémentaire qui possède des propriétés d'acétyl estérase et d'hémagglutination (HE).(11)

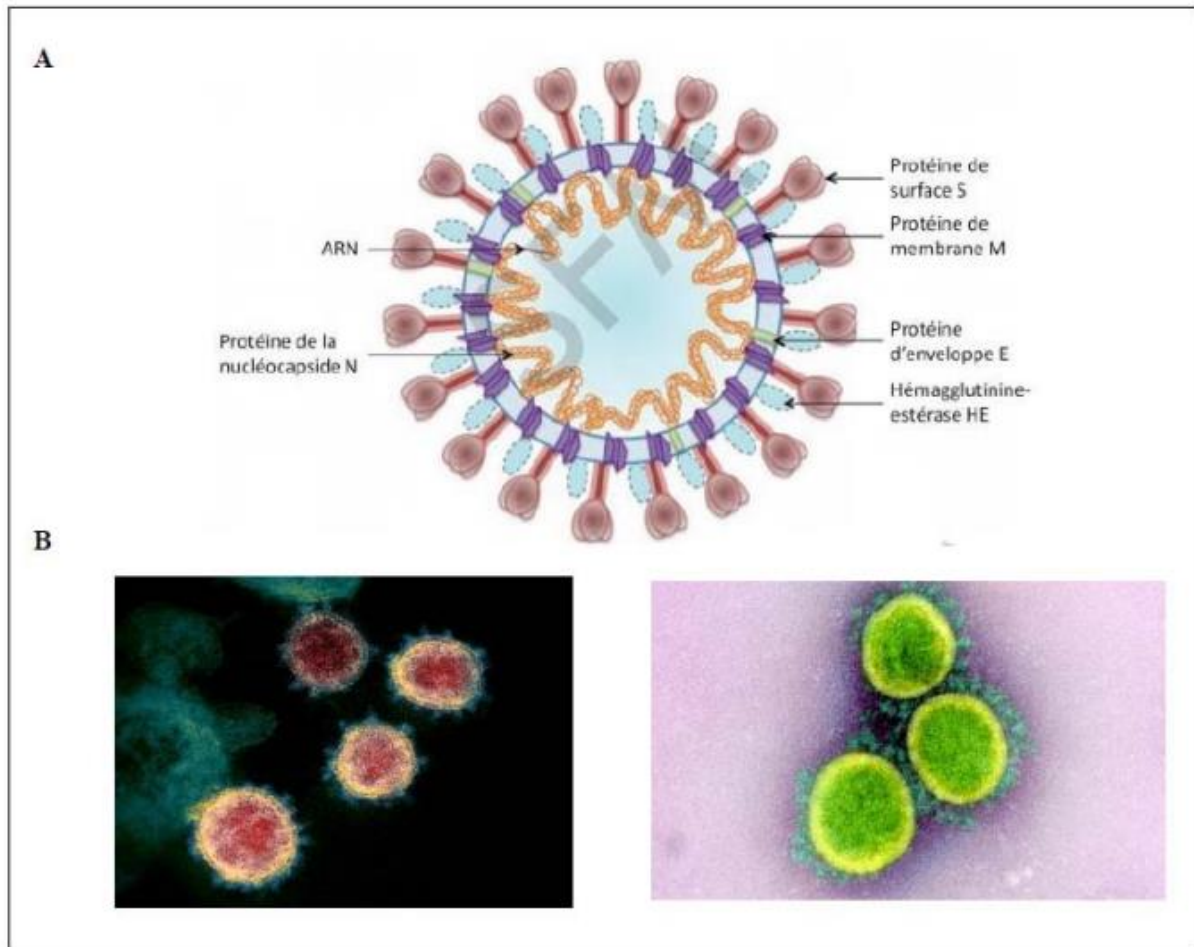


Figure 1 : Aspect des particules infectieuses des coronavirus (9) (12)

A. Représentation schématique de la structure du coronavirus. Les protéines S (Spike) forment une large couronne à la surface du virus. Les protéines HE (l'hémagglutinine-estérase) forment une 2^{ème} couronne plus petite. Les protéines M et E constituent la matrice et l'enveloppe. Les protéines N constituent la nucléocapside et sont étroitement liées à l'ARN génomique.

B. Micrographies de particules virales du SARS-CoV-2 en microscopie électronique à transmission.

3.2.3 Le génome du SARS-COV-2 :

Le génome du SAR-COV-2 est une molécule d'ARN simple brin de sens positif (+ ssARN), 30 kilobases (Kb) l'un des plus grands virus à ARN connus (13). Il contient une dizaine de gènes reconnaissant des open reading frame ou cadre de lecture ouvert (ORF) permettant de produire les protéines virales après protéolyse.

Il a une coiffe au niveau de son extrémité 5' et une queue polyadénylée à son extrémité 3' (14)

A l'extrémité 5' il y'a ORF1a et ORF1b se chevauchant légèrement occupant deux tiers du génome, parfois appelés ORF1ab et codant pour des protéines non structurales (NSP). Les protéines générés par cette partie du gène, jouent un rôle dans la répllication et la transcription virales(15).

A son extrémité 3' se trouve des gènes spécifiques des protéines structurales (S, M, E et N) ou le gène de la protéine N permet également la production de deux protéines accessoires (9b et 9c) (16). En dehors ça le SARS-COV-2 possède six gènes associés à des protéines accessoires (3a, 6, 7a, 7b, 8, et 10). Et cinq des protéines accessoires sont inédit (10, 2b, 3c, 3d et 3d-2), le gène de la protéine S produit une seconde protéine baptisée ORF2b(17).

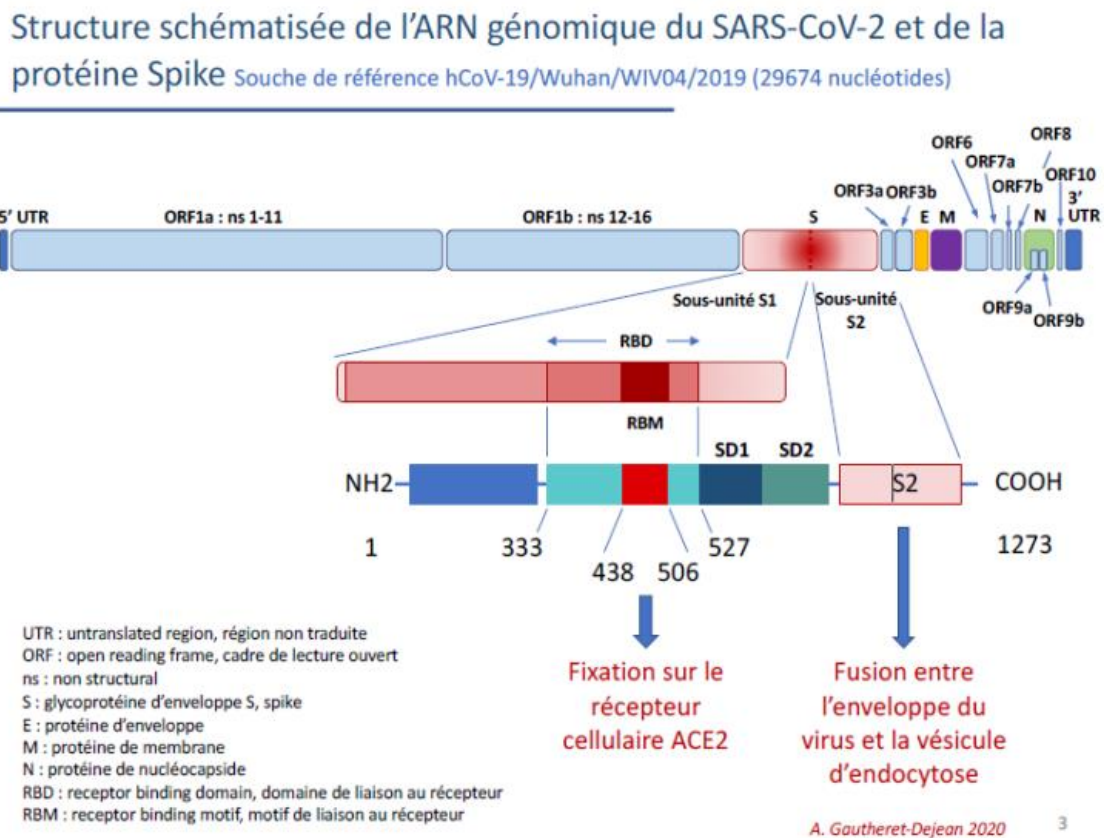


Figure 2 : Structure du génome du SARS-CoV-2(18)

3.2.4 Les Variants du SARS-COV-2 :

Un virus qui a subi une ou plusieurs mutations est appelé un variant du virus d'origine. Les mutations ou les variants du virus sont surveillés depuis le début de la pandémie de COVID-19 grâce à la base de données de la Global Initiative on Sharing Avian Influenza Data (GISAID) sur le séquençage. L'OMS étudie systématiquement si les variants du SARS-CoV-2 ont un impact sur : la transmissibilité du virus, la gravité de la maladie, l'efficacité des tests de diagnostic, des traitements et des vaccins (19).

Plusieurs variant du virus ont été découvert ce qui est normale quand le nombre d'infection augmente. Leur nomenclature est basée sur l'année d'apparition, l'initiale du pays où il est découvert ou utilisation de l'alphabet grec et ont été classe en plusieurs catégories. On distingue désormais 5 classes de variants :

- les variants préoccupants ou VOC ou Variants of Concerns,
- les variants d'intérêts (à suivre) ou VOI ou Variants Of Interests,
- les variants anciennement préoccupants ou anciennement à suivre VOCs ou VOIs,
- les variants sous surveillance (VUM) et
- les variants anciennement sous surveillance.

Les VOC désignant les variants qui présentent une augmentation de la transmissibilité ou de la virulence (modification du tableau clinique) ou encore une diminution de l'efficacité des outils de santé publique tels que le diagnostic, les vaccins, les traitements... [27] sont les variants Alpha, Bêta, Delta, Gamma et Omicron [7].

Les VOI sont les variants qui sont susceptibles d'affecter la transmissibilité du virus ainsi que d'empiéter sur la gravité de la maladie et sa prise en charge thérapeutique (variants Epsilon, Zêta, Êta, Thêta...[27]).

Les VOCs/ VOIs sont les variants préoccupants qui ne présentent plus de risques importants pour la santé publique mondiale. Ils sont dits anciennement préoccupants. Les VUM circulent soit faiblement, soit depuis longtemps avec une incidence faible sur la situation épidémiologique [27].

3.2.5 Cycle de vie du virus :

Le cycle de réplication du virus se résume à trois étapes : l'entrée dans la cellule, détournement de la cellule et réplication du virus en série.

Le virus commence par s'attacher à un récepteur cellulaire ACE2 (enzyme de conversion de l'angiotensine 2) par l'intermédiaire de la région S1 de la protéine S puis les deux enveloppes virale et cellulaire fusionnent pour aboutir finalement à la libération de l'ARN virale dans le cytoplasme. La fusion nécessite une ou deux clivage par des enzymes notamment la furine.

Le matériel génétique libéré dans le cytoplasme est directement traduit en protéine par les ribosomes de la cellule permettant la synthèse de RdRP (l'ARN polymérase ARN dépendante) qui génère des ARNm (ARN messenger) spécifiques du virus (ARNm sous génomique) (20,21). Cette étape de détournement de la machinerie cellulaire permet la synthèse en quantité suffisantes des protéines virales.

La troisième étape consiste à la formation des nouveaux virions, la protéine N s'associe à un ARN synthétisé pour former la nucléocapside et l'assemblage avec les glycoprotéines d'enveloppe permet le bourgeonnement de nouvelles particules virales « virions » (22).

L'assemblage viral et leur bourgeonnement dans des vésicules à paroi lisses se déroulent dans le compartiment intermédiaire du réticulum endoplasmique Golgi (ERGIC) et ceci pourrait être faciliter encore par la furine qui intervient dans leur exocytose par la cellule.

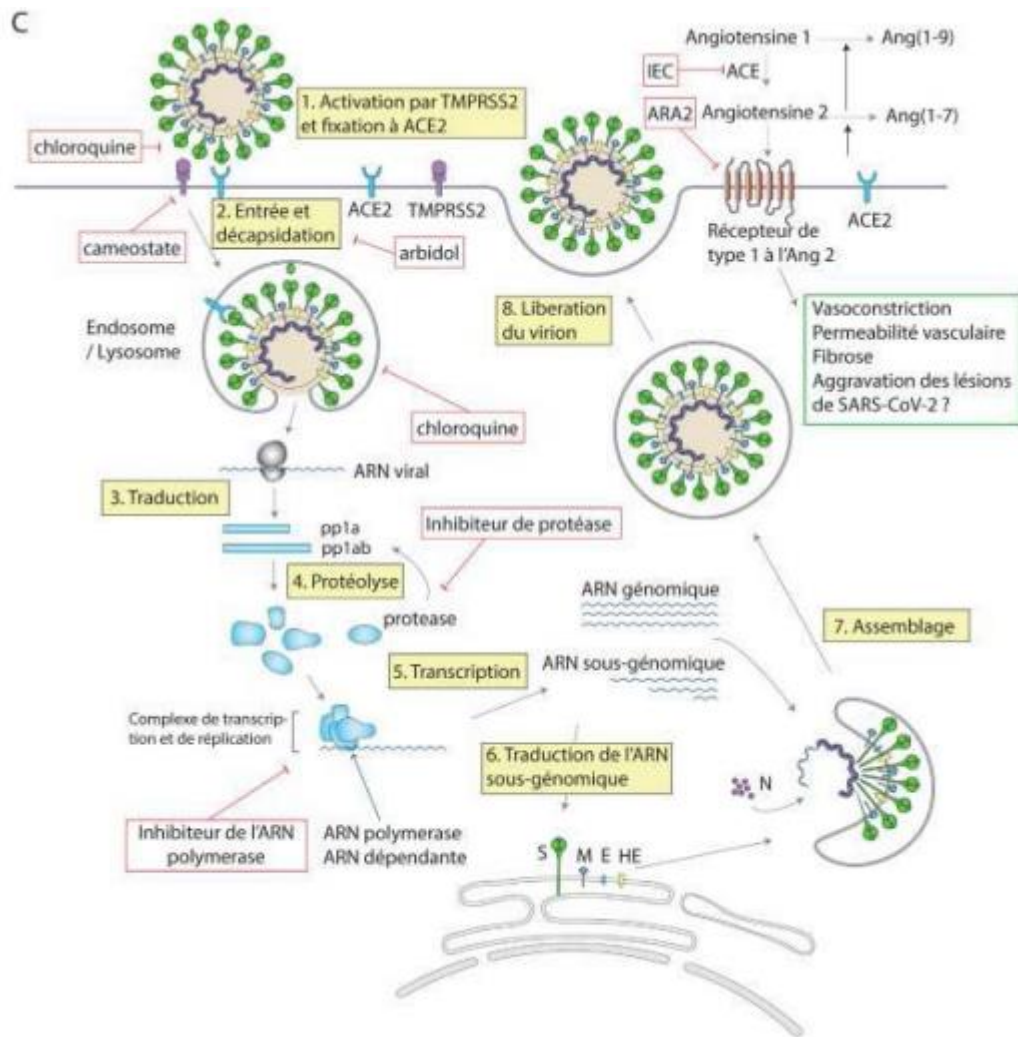


Figure 3 : Représentation de l'entrée du SARS-CoV-2 dans la cellule, principalement le pneumocyte de type 2, et de son cycle de réplication(22)

3.3 Historiques :

3.3.1 Historique sur des conoravirus :

Les coronavirus existent probablement depuis de centaines de millions d'années mais les cinq des sept coronavirus humains ont été isolés au cours de ce siècle. Et malheureusement certains d'entre eux sont entrés dans notre vie avec les craintes liées à une épidémie, une pandémie ou à la mort(23).

En 1930 aux Etats-Unis la première maladie due à un coronavirus est observée, chez les volailles ayant des conséquences respiratoires, ainsi qu'une diminution de la ponte et la qualité

des oeufs. En 1937, le virus de la bronchite infectieuse aviaire (IBV pour infectious bronchitis virus) a été isolé.

Dans les années 1946 le TGEV (coronavirus de la gastro-entérite transmissible porcine) est identifié. De façon indépendante en 1949 à New York et en 1951 à Londres, deux équipes découvrent le virus de l'hépatite murine chez une souris paralysée(24).

Le premier coronavirus infectant l'être humain (la souche B814) est découvert en 1965, malgré des doutes initiaux à son sujet le confondant aux myxovirus du fait de son sensibilité à l'éther il est reconnu ne pas avoir de rapport avec tout autre virus des voies respiratoires humaines. La découverte d'autres coronavirus ont suivi : la 229E en 1966 et OC43 en 1967(25), qui sont des agents responsables de rhumes plus ou moins graves selon les personnes.

Grace à l'observation au microscope électronique par June Almeida et David Tyrrell qui ont mis en évidence leur structure couronne, le lien est fait entre tous ces virus et le terme « coronavirus » est introduit pour la première fois en 1968(9).

Très récemment deux virus de la famille de coronavirus ont provoqué une épidémie dans certaines parties du monde il s'agit du sars-cov et mers-cov.

- **Le SARS-COV** : le virus responsable du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS).

Entre novembre 2002 et juillet 2003, cette maladie se transforme en épidémie dans la province de Guangdong, Sud de la Chine. Alors qu'elle a débutée dans un restaurant à la suite d'une consommation d'un animal sauvage, la civette palmiste masquée.

Elle constitue la première pandémie de ce siècle avec un taux de mortalité de 10% des patients infectés (près de 800 morts dans 32 pays sur environ 8.000 cas avérés de la maladie, dont 349 morts en Chine) (Hors Hong Kong et Taïwan(26)

- **Le MERS-COV** : le coronavirus du syndrome respiratoire du moyen-orient.

L'épidémie débute en 2012, en Arabie Saoudite, elle atteint moins de personnes que le SARS-COV mais le taux de mortalité était de 36%(27).

3.3.2 Historique du covid-19 :

Le premier cas signalé est un patient de 55 ans le 17 novembre 2019(28).

Après plusieurs cas d'hospitalisation pour pneumopathie, l'échec du kit de diagnostic (ciblant 20 agent respiratoire pathogène) apparu à la date du 21 décembre montre l'implication d'un nouvel agent pathogène(29).

Le 7 Janvier 2020 la chine isole un nouveau type de coronavirus : le SARS-COV-2 qu'elle nomme provisoirement NCP (novel coronavirus pneumonia en anglais)(30).

Le premier décès dû au virus est survenu le 09 janvier 2021 chez un homme de 61 ans qui était un client régulier du marché. Il souffrait de plusieurs problèmes de santé graves, notamment d'une maladie chronique du foie, et est décédé d'une insuffisance cardiaque et d'une pneumonie(31). Le 24 janvier, le COVID-19 se repend en Europe notamment en France et dans d'autres pays en Asie Thaïlande, Vietnam, Japon, etc. Le 28 sur le continent américain au Canada, Brésil. Le 31 janvier, le Royaume-Uni et la Russie ont confirmé leurs premières infections à coronavirus.

L'OMS a déclaré l'épidémie de COVID-19 comme la sixième urgence de santé publique de portée internationale le 30 janvier 2020 après le H1N1 virus de la grippe A (2009), la poliomyélite (2014), l'Ebola en Afrique de l'Ouest (2014), le Zika (2016) et Ebola au Kivu (2019)(32).

Le 11 février, l'OMS nomme officiellement la maladie « Maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) » et le virus « coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu (SARS-COV-2) » (33).

Le 14 février, le premier cas africain du nouveau coronavirus, a été détecté en Egypte a indiqué le ministère de la Santé du pays. Le patient, qui ne présentait aucun symptôme, a été transféré à l'hôpital puis placé en quarantaine(34).

Le 11 mars le directeur général de l'OMS qualifie la maladie covid-19 de pandémie (54).

Alors la pandémie persiste toujours plusieurs variantes de souches sont apparues depuis 2021 dont les plus virulentes sont : les variantes Delta, Alpha et Beta. 14 septembre 2021 la covid-19 devient l'une des pandémies les plus meurtrières de l'histoire du XXIe siècle(35).

Historique du RT-PCR

3.4 Epidémiologie du COVID-19 :

Le covid-19 sur le plan distribution est une pandémie, qui évolue constamment depuis son apparition, malgré les disposition mise en place le décalage entre cas confirmé et cas réel reste présent rendant difficile une estimation exacte de son importance.

A la date du 3 février 2023 le Mali a atteint 32.780 cas confirmés et 743 décès. A l'échelle mondiale on note 754 018 841 cas confirmés dont 6 817 478 décès de façon cumulée(36).



Figure 4 : distribution cumulée des cas confirmés covid-19 03/02/2023(36)

3.5 Transmission de la Maladie :

Le SAR-COV-2 est considéré comme d'origine zoonotique dont le réservoir principal est la chauve-souris, mais cette espèce est éloignée de l'homme, le franchissement de la barrière humaine a pu probablement passer par une adaptation chez d'autres espèces proche de l'homme comme le cas de MERS-COV et SARS-COV-1 dont les réservoirs sont respectivement le dromadaire et la civette palmée. Dans le cas de du SARS-COV-2 le pangolin un mammifère sauvage consommé en chine pourrait jouer ce rôle (37).

La transmission se fait par inhalation ou par contact avec des gouttelettes chargées de particules virales, soit directement ces gouttelettes peuvent être émises par un sujet contagieux lors d'un effort de toux ou lors d'une conversation et infecter une autre personne(38) soit indirectement

lorsque les gouttelettes deviennent des aérosols dans un espace fermé ou par contamination des surfaces inertes (39).

D'autres matières peuvent être des potentielles de sources de transmission :

- L'ARN du SARS-CoV-2 a été détecté dans les selles de plusieurs patients, pouvant rendre cette voie de transmission possible(40).
- L'isolement de l'ARN viral dans les urines reste à ce jour très peu décrit.

Une transmission verticale du covid-19 est possible, mais reste faible (~ 3,2%) au troisième trimestre probablement dû au fait que dans le placenta peu de cellules possèdent des récepteur ACE 2 et TMPRSS2 (protéase transmembranaire à serine 2) nécessaires à l'entrée du virus(41).

3.6 Physiopathologie :

Plusieurs éléments sont impliqués dans la physiopathologie du covid-19 (son tropisme, la dérégulation de l'hémostase, du système rénine angiotensine aldostérone (RAAS), du système immunitaire, les lésions des cellules endothéliales ainsi que l'inflammation) le rendant complexe.

En effet le SARS-COV-2 a comme site de réplication primaire les voies respiratoires supérieurs (nez, pharynx) et inférieurs (bronches, poumons) compte tenu de la forte expression de l'ACE2, son récepteur d'entrée. A ce site s'ajoute le système digestif dont l'infection se fait probablement par auto-infection par absorption de mucus nasal infecté.

Dans les formes sévère le virus peut se diffuser et atteindre les sites de réplication secondaire qui sont le cœur, les glandes sudoripares de la peau, les reins et le système endocrinienne qui régule les hormones (glandes surrénales, la parathyroïde et l'hypophyse) (42). Parmi les voies de dissémination possible du virus on retrouve : la voie hématogène, la voie nerveuse(43) et une voie dite de cheval de Troie lié à la capacité du virus à s'accrocher à certains récepteurs des cellules circulantes dans le sang ou système lymphatique pour migrent vers d'autres organes(44).

- **Lésion des cellules, thrombose et inflammation :**

Une coagulopathie a été rapportée chez plus de la moitié des patients présentant des manifestations sévères de la COVID-19(45).

La physiopathologie de ce phénomène peut s'expliquer par la lésions des cellules endothéliales causant une inflammation et exposition d'un facteur pro-coagulant présent dans le lit vasculaire de tous les organes, le facteur Von-Willebrand (FvW). De son exposition peut s'en suivre une génération excessive de thrombine, une augmentation de la production de l'inhibiteur de l'activation du plasminogène (PAI-1), ainsi qu'une activation des voies du complément. Le PAI-1 empêche la fibrinolyse qui conduit à un dépôt de micro-thrombus et un dysfonctionnement micro vasculaire.

L'hypercoagulabilité et le syndrome inflammatoire associés au SARS-CoV-2 semblent fréquemment aboutir à une coagulopathie de consommation, CIVD aggravant le pronostic des patients(46).

- **La réponse immunitaire à SARS-CoV-2 :**

La réponse immunitaire de l'hôte, et la cascade inflammatoire est initiée par les cellules présentatrices d'antigène (APC) (macrophages et cellules dendritiques) suite à l'entrée cellulaire du virus. Ces cellules comme leur nom indiqué ont le rôle de présenter l'antigène étrange et de stimuler les cellules effectrices (47). Cette réponse inflammatoire permet à la plupart des personnes atteintes par le virus d'éliminer celui-ci de leur organisme.

Toutefois, tel que précédemment noté chez des patients infectés par le SRAS et le MERS, certains développent une réponse immunitaire inappropriée et hors de contrôle due à une tempête de cytokines pro-inflammatoires (IFN- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-18, IL-33, TNF- α , TGF β , etc.) et des chimiokines (CCL2, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL9, CXCL10, etc.) produite par des cellules immunitaires effectrices dans l'infection par le SRAS-COV(48). Cette tempête entraînant une réponse inflammatoire sévère et la mort de cellules épithéliales et endothéliales au niveau pulmonaire. Le tout provoque notamment une perméabilité vasculaire augmentée et un œdème pulmonaire, entravant sévèrement l'échange gazeux et expliquant l'hypoxémie, parfois sévère, observée chez les personnes infectées.

L'infection au SARS2-CoV-2 va produire 2 types d'Immunoglobulines : des IgM spécifiques qui durent 12 semaines, et des IgG d'une durée plus longue principalement S- anticorps spécifiques et N-spécifiques. En plus, l'exposition au virus permet la synthèse des cellules mémoires CD4 et CD8 qui peuvent durer jusqu'à 4 ans(49).

- **Dysrégulation du RAAS :**

Le système RAAS joue un rôle physiologique majeur pour la régulation du cœur, du rein, des poumons, de la pression artérielle et de l'homéostasie hydro sodée grâce une cascade de régulation endocrinienne et enzymatique.

L'ACE2 est un contre-régulateur de ce système par clivage de l'angiotensine II (angiotensine [1-8] pour la convertir en angiotensine [1-7] qui est un peptide actif ayant des propriétés opposées. L'angiotensine II a des vertus vasoconstricteur, pro-fibrosant, pro-inflammatoire et stimulant la sécrétion d'aldostérone via une fixation sur le récepteur AT1(50).

Le SARS-COV-2 ayant comme porte d'entrée ACE2 pourrait entraîner une diminution de l'activité de celle-ci, cette baisse d'activité a été identifiée comme facteur aggravant les lésions inflammatoires d'organes induites par le COVID-19 en particulier pulmonaires (50).

3.7 Manifestations cliniques du COVID-19 :

Les symptômes peuvent varier de la simple fièvre et fatigue à des complication graves la pneumonie, détresse respiratoire et la septicémie. La forme grave de la maladie est le syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA) qui peut nécessiter une assistance respiratoire.

La symptomatologie concerne essentiellement le système respiratoire, mais littérature rapporte l'atteinte d'autres système de l'organisme.

Les signes fréquemment retrouvés sont(51) :

Signes cliniques principaux :

- La fièvre (sauf chez l'enfant) chez 77 % à 98 % des patients, qui peut parfois apparaître après la toux ;
- La toux, le plus souvent sèche, chez 57 % à 82 % des patients ;
- Une anosmie (perte totale de l'odorat) chez 70 % à 86 % des patients
- Une agueusie (perte du goût) chez 54 % à 88 % des patients.
- La dyspnée (gêne respiratoire) chez 18 % à 57 % des patients ;

Signes secondaires :

- La fatigue chez 29 % à 69 % des patients,
- Une perte d'appétit chez 40 % des patients ;
- Des crachats chez 26 % à 33 % des patients,
- Les douleurs musculaires chez 11 % à 44 % des patients,
- Les maux de gorge chez 5 % à 17 % des patients.

3.7.1 Manifestations extra-pulmonaires :

3.7.1.1 Manifestations neurologiques :

Des atteintes du système nerveux centrale et périphérique sont signalés au cours du covid-19.

- Au niveau du système nerveux centrale : maux de tête, vertiges, troubles de la conscience, ataxie, maladie cérébrovasculaire aiguë et épilepsie.

une confusion mentale survient chez environ 80 % des patients Covid-19 admis en soins intensifs, des troubles cognitifs (délire, dépression) persistent parfois après sortie de l'hôpital (52). La Covid-19 est plus sévère et sa guérison plus longue chez les patients atteints de délires.

- au niveau du système nerveux périphérique : anosmie, agueusie, névrite optique, syndrome de Guillain-Barré ainsi que des encéphalopathies sont signalés(53).

3.7.1.2 Manifestations digestifs :

Depuis le début du pandémie plusieurs cas de manifestation gastro-entérique ont été rapportés notamment la diarrhée qui pouvait survenir un jour ou deux avant l'apparition des symptômes de la maladie.

Selon une étude la diarrhée touche plus les personnes âgées (54), dans certains cas associées à des problème hémorragique (selles sanglantes) et aussi douleurs abdominales. Mais l'anorexie, les nausées, les vomissements étaient aussi présents parmi les signes digestifs.

3.7.1.3 Manifestations cardiovasculaires :

L'atteinte cardiaque au cours du COVID-19 est rapporté par nombreuse étude notamment les infarctus du myocarde. Elle est plus fréquente en réanimation(55,56).

Une étude de cas-témoins menée en Suède sur des sujets n'ayant pas d'antécédent de maladie cardiovasculaire a montré un triplement du risque d'infarctus aigu du myocarde (et d'accident vasculaire cérébral ischémique) lors des 15 jours suivant le diagnostic de Covid-19. Mais Ces chiffres valent pour 2020, le risque peut avoir diminué depuis le début de la pandémie, à la suite de l'amélioration des traitements, et il peut ensuite encore diminuer avec la généralisation de la vaccination(57).

3.7.1.4 Manifestations cutanés :

Des lésions vésiculeuses à type de varicelle ainsi que des lésions aspécifiques (exanthème, urticaire prurigineux ou non) semblables à celles observées dans d'autres infections virales ont été constatées chez certains patients diagnostics positifs au COVID-19.

3.7.1.5 Manifestations ophtalmologiques :

Des atteintes ophtalmologiques à type de conjonctivite ont également été décrites, dont une a été objectivée par RT-PCR sur prélèvement conjonctival. Elles semblent associées aux formes sévères de la maladie(58).

3.7.1.6 Manifestations rénales :

L'incidence de l'IRA chez les patients infectés par le COVID-19 est de 3 à 9 %, ce qui est relativement faible par rapport aux précédentes infections par le SRAS et le MERS-CoV (5 % -15%). Cependant, des publications récentes ont rapporté une fréquence plus élevée d'atteinte rénale. De plus il existait une relation dose-dépendante entre les stades d'IRA et le décès à l'hôpital, avec un excès de risque de mortalité d'au moins quatre fois parmi les personnes atteintes d'IRA de stade 3 (sujet agée avec IRC)(59).

3.7.2 Forme symptomatique :

La forme symptomatique concerne à 40% des manifestation bénigne de la maladie, chez 15% des patients cela peut évoluer à état nécessitant d'apport en oxygène, mais 5 % d'entre eux peuvent présenter un état critique associé à des complications(60).

3.7.2.1 Evolution :

Le covid-19 évolue en trois étapes :

- La phase d'incubation est suivie d'une phase symptomatique qui apparaît dans un délai médian de 5 jours après le contage et qui concernerait 70 % des patients infectés.
- Une phase d'aggravation des symptômes respiratoire est possible, d'un délai médian d'apparition de 8 jours après les premiers symptômes et dans environ 3, 4 % des patients développeraient un SDRA(61).

3.7.2.2 Infection symptomatique légère à modérée du covid-19 :

Ces manifestations ressemblent à celui des symptômes d'une infection virale des voies aériennes supérieures. Les symptômes sont nombreux et de fréquence variés.

On retrouve chez la plupart des personnes infectées : une fièvre (83–99 %), une toux (59–82 %), une fatigue (44–70 %), une anorexie (40–84 %), un essoufflement (31–40 %) et des myalgies (11–35 %). Mais une perte de l'odorat (anosmie) ou du goût (agueusie), qui précède l'apparition des symptômes respiratoires, a également été décrite(62).

D'autres symptômes non spécifique sont également signalés : maux de gorge, congestion nasale, céphalées, nausées et vomissements(63).

3.7.2.3 Infection sévère et état critique :

La forme sévère de COVID-19 est une pneumonie, caractérisée par une toux, une dyspnée et des infiltrats à la tomodensitométrie (TDM) thoracique. Selon l'OMS ces signes associent en plus l'un des symptômes suivant : tachypnée (fréquence respiratoire > 30 respirations/min) ; détresse respiratoire sévère ; ou une hypoxémie (SpO₂ < 90 %) en air ambiant.

La forme critique est définie par les critères du syndrome de détresse respiratoire aiguë, un état septique, un choc septique ou d'autres problèmes nécessitant normalement des soins vitaux, comme la mise sous ventilation mécanique (invasive ou non invasive) ou l'administration de vasopresseurs.

3.7.3 Facteur de risque de forme grave :

Les facteurs de risque d'aggravation de la maladie sont :

- **Age avancé** : un âge supérieur à 56 ans.
- **Sexe masculin.**
- **Pathologie cardio-vasculaires** : hypertension artérielle (HTA) compliquée, antécédent d'accident vasculaire cérébral, antécédent de coronaropathie, antécédent de chirurgie cardiaque, insuffisance cardiaque;
- **Diabète non équilibré ou compliqué ;**
- **Pathologies respiratoires chroniques susceptibles de décompenser lors d'une infection virale** : broncho pneumopathie obstructive, asthme sévère, fibrose pulmonaire, syndrome d'apnées du sommeil, mucoviscidose notamment ;
- Insuffisance rénale chronique dialysée ;
- Obésité avec indice de masse corporelle (IMC) ≥ 30 ;
- Cancer évolutif sous traitement hors l'hormonothérapie ;
- Patients atteints de cirrhose au stade B du score de Child Pugh au moins;
- Personnes avec une immunodépression congénitale ou acquise.
- Personnes présentant un syndrome drépanocytaire majeur ou ayant un antécédent de splénectomie ;

- **Un score Quick-Sofa > 1 (c'est-à-dire la présence d'au moins deux des trois paramètres suivants** : fréquence respiratoire ≥ 22 /minute, trouble des fonctions supérieures (confusion, désorientation, score de Glasgow < 15), pression artérielle ≤ 100 mmHg) est significativement associé à la mortalité

3.7.4 Le COVID chez certaines catégories de personnes :

3.7.4.1 Infection à SARS-CoV-2 chez l'enfant :

L'infection symptomatique semble moins fréquente chez les enfants que chez l'adulte. Dans certaines études la proportion des enfants de moins de dix ans était $\leq 1\%$ (61).

Les nourrissons de moins d'un an semblent encore moins représentés, selon une étude rétrospective chinoise neufs cas signalés sur l'intégralité des patients hospitalisés en Chine et diagnostiqués par deux RT-PCR consécutives. 44% des nourrissons avaient une fièvre, un seul était symptomatique et aucun n'avait fait une forme grave de la maladie (64).

3.7.4.2 Infection à SARS-CoV-2 chez les patients immunodéprimés :

Les personnes immunodéprimées ont leur système immunitaire affaibli ce qui les rend vulnérable face aux infections leurs complications graves. A noter que l'immunodépression a divers cause qui peuvent être d'origine :

- Médicamenteuses : chimiothérapie anti cancéreuse, immunosuppresseur, biothérapie et/ou une corticothérapie à dose immunosuppressive);
- Infection à VIH non contrôlé avec des CD4 < 200 par minute ;
- Consécutive à une greffe d'organe solide ou de cellules souche hématopoïétiques ;
- Atteint d'hémopathie maligne en cours de traitement ;
- Présentant un cancer métastasé ;

Il a été observé que les immunodéprimés ont risque accru de développer une forme grave du covid-19 avec une fréquence plus élevée d'hospitalisation et de décès. Mais Pour autant, ils étaient peu représentés dans les études chinoises (61) probablement dû à une hypothèse émise selon laquelle ils serait protégé du réaction immunitaire excessive et dysrégulée fréquemment retrouvée lors du covid et qui participe aux dommages tissulaires (65).

Selon des chercheurs américains les infections persistantes COVID-19 chez les personnes immunodéprimées peuvent donner lieu à des variantes préoccupantes. La réponse immunitaire partielle observée chez les patients immunodéprimés crée un environnement unique pour la sélection immunitaire des variantes évolutives (66).

3.7.4.3 Infection à SARS-CoV-2 chez la femme enceinte :

La grossesse entraîne une baisse de l'immunité, une modification hormonale et une réduction du volume pulmonaire chez une femme en état de grossesse la prédisposant infection grave pouvant cause des séquelles à elle ou au fœtus.

Selon les prédictions initiales basées sur les épidémies aux SARS-COV et MERS-COV, les femmes enceintes courent un risque d'infection grave au covid.

Puis Il a été démontré que le covid est associé, à la Prééclampsie, à la naissance prématurée et à la mortinaissance (67). Selon étude publiée en septembre 2020 les conséquences du covid était(68):

- 14,3% des accouchements étaient prématurés (moins de 37 semaines de gestation)
- 5,9% des patientes ont vécu une prééclampsie,
- 14,5% de ces grossesses se sont terminées par une fausse couche,
- 9,2% des patientes ont subi une rupture prématurée des membranes,

Concernant le fœtus ou le nouveau-né,

- Un retard de croissance fœtale a été constaté dans 2,8% des cas ;
- Une détresse fœtale a été signalée dans 26,5% (asphyxie néonatale dans 1,4% des cas).
- Le bébé a été placé en soins intensifs dans 11,3% des cas (taux de mortalité périnatale : 2,2%).
- 1,2% des nouveau-nés avaient un score d'Apgar inférieur à 7 à 5 minutes.

3.8 Diagnostic biologique :

Plusieurs modifications au niveau biologique peuvent accompagner l'infection du au SARS-COV-2 :

- Elévation des polynucléaires neutrophiles et lymphopénie, étendue aux lymphocytes CD4 et CD8 (dont le ratio CD4/CD8 semble préservé) (56) ;
- Elévation de la CRP (60,7–85,6 %), jusqu'à 150 mg/L, hypoalbuminémie (médianes 32–32,3 g/L), hyperferritinémie (78,5–80 %) (56);

- Elévation des ALAT/ASAT dans environ 25 % des cas (21,7–31 %) et hyperbilirubinémie (5,1–10,5 %) (69) ;
- Elévation des LDH pour environ 40 % des patients (13–98 % selon le seuil choisi dans les études) associée à une diminution du TP (jusqu'à 94 % des patients) et à une augmentation des D-dimères (23,3–46,4 %), stigmates d'une coagulopathie associés aux formes graves et prédictives de la mortalité (56);
- Elévation de la troponine chez 17 % des patients avec 23 % d'insuffisance cardiaque aiguë (56);
- Alcalose respiratoire chez 28 % des patients, probablement secondaire à la polypnée (70).

Les Anémie et la thrombopénie semblent rares

Les tests qui permettent de confirmer la présence du virus peuvent être subdivisés en deux type à savoir les tests directs et indirect et ces tests peuvent être utiliser de façon complémentaire pour un bon diagnostic de la maladie.

3.8.1 Diagnostics direct :

Les tests directs permettent d'identifier directement le virus à partir des prélèvements biologiques.

3.8.1.1 RT-PCR (Reverse Transcription- Polymerase Chain Reaction) :

La méthode diagnostique de choix est la détection directe qualitative du génome du virus SARS-CoV-2 par RT-PCR, une méthode de biologie moléculaire sur des prélèvements respiratoires, de préférence sur un frottis nasopharyngé (71).

Cette methode cible des régions spécifiques du génome, deux présentes dans le gène RdRp (nommées IP2 et IP4), propres au SARS-CoV-2, une située sur le gène de l'enveloppe (E), retrouvé chez d'autres coronavirus tels que le SARS-CoV. Mais aussi les gènes N, S ou de l'ORF1 du SARS-CoV-2 (72).

Les prélèvements recommandés, selon le contexte clinique, pour le diagnostic initial de la COVID-19 sont les suivants :

- Un prélèvement des voies respiratoires hautes (naso-pharyngé [technique de référence], nasal profond, oro-pharyngé/écouvillons, aspirations, salive).
- Un prélèvement des voies respiratoires basses (crachats, liquide de lavage broncho-alvéolaire (LBA), aspiration trachéo-bronchique en cas d'atteinte parenchymateuse, est à privilégier en cas d'infection évoluant depuis plus de 7 jours.

3.8.1.2 RT-LAM (loop-mediated isothermal amplification) :

Une autre méthode moléculaire plus sensible et plus spécifique a été utilisée dans le but diagnostiquer le covid c'est le RT-LAM. Elle utilise quatre à six amorces dans des conditions iso thermique (63-65°C) et une polymérase avec une activité de déplacement de brin élevée, mais nécessite une transcription inverse pour les ARN.

3.8.1.3 Test antigénique :

La particularité de ce test est le délai d'obtention du résultat (environ 10-15 minutes) mais sa sensibilité est moindre comparé au RT-PCR. Il permet de détecter la présence d'un antigène viral spécifique.



Figure 5 : Exemple de test rapide antigénique(73).

3.8.2 Diagnostic Indirect :

Ces tests détectent le virus par mise en évidence d'anticorps de types IgM et IgG dirigés contre les constituants du virus d'où leur nom de test indirect. La recherche des IgG et IgM est beaucoup plus simple et rapide que le RT-PCR.

On distingue deux grandes catégories de tests sérologiques : la méthode immunochromatographique et la méthode classique immuno-enzymatiques (74). Ils peuvent être complémentaire au RT-PCR pour le diagnostic tardif du covid, à un moment où le virus ne serait plus présent au niveau du nasopharynx (75).

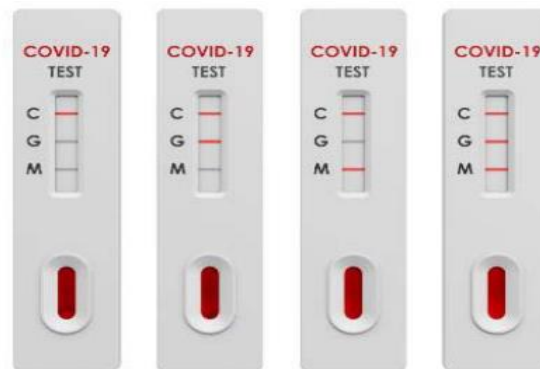


Figure 6 : Détection qualitative des IgG et des IgM du SARS-CoV-2 (Test sérologique rapide)(76).

Tableau II : Comparatif des tests

Examen	Échantillon	Délai et fenêtre de détection	Sensibilité	Spécificité	Délai de réponse
RT-PCR	Sécrétions nasopharyngées (ou oro-pharyngée)	Positif 2 jours avant le début des symptômes et 7 à 10 jours après	Gold Standard 80- 90 %	100 %	24 heures
RT-LAMP	Sécrétions salivaires		84 %	92 %	40 minutes
Tests Antigéniques	Sécrétions nasopharyngées	4 premiers jours après le début des symptômes	66-74 % Sensibilité baisse au-delà de 4 jours	93-99 %	30 minutes
Test sérologique en laboratoire	Prise de sang, sérum	15 jours après les symptômes	Dépendante du délai de réalisation 90 % à partir de J7, 100 % à partir J14	>98 %	4-6 heures
Test sérologique rapide	Sang total au bout du doigt, sérum, plasma	15 jours après les symptômes	90-95 %	98 %	20 minutes

3.9 Diagnostic radiologique :

La TDM a servi comme moyen de diagnostic dans la prise charge du covid, dans certains centres de santé permettait le diagnostic précoce et aidait les agents de santé dans le triage des patients en attendant le résultat du RT-PCR.

En effet la TDM des personnes atteint de covid montrent des lésions pulmonaire typique qui la caractérise dont l'extension est en corrélation avec la sévérité de la maladie.

Les manifestations TDM et leurs caractéristiques les plus souvent retrouvées comprennent d'après deux revues de la littérature de Salehi et al. et de Ye et al. : opacités en verre dépoli (87 %), atteinte bilatérale des lésions (80 %), distribution périphérique (75 %), atteinte multilobaire (89 %), topographie postérieure des lésions (80 %) et condensations parenchymateuses (33 %) (77).

L'évolution des manifestations du TDM au cours du covid sont décrits. Au cours des trois premiers jours pour plus de la moitié des patients le TDM thoracique peut être normale.

Mais (J 0-4 après le début des symptômes), les opacités en verre dépoli prédominent et siègent dans un nombre limité de lobes. De (J 5-8) le développement de réticulations au sein des zones en verre dépoli ("crazy-paving") sont observés. Ensuite (J 9-13) apparaissent des condensations et des lésions mixtes (association de verre dépoli et condensations)

Les signes TDM coïncidant avec une amélioration clinique montrent une résolution progressive des condensations qui laissent à nouveau place à du verre dépoli et une régression du nombre de lobes atteints (également > J 14) (15, 18).

Dans le but d'améliorer la communication des résultats entre radiologue et clinicien, la Société de Radiologie Nord-Américaine (RSNA) a ainsi proposé une classification en 4 catégories des manifestations TDM du COVID-19(78) :

- ❖ Typique reprenant les signes les plus fréquents,
- ❖ Indéterminée comprenant des manifestations moins « typiques »,
- ❖ Atypique composée des signes non ou exceptionnellement rapportés et
- ❖ Négatif sans signe de pneumopathie

Dans le diagnostic du covid la TDM a une bonne sensibilité qui peut augmenter selon le délai d'apparition des symptômes 84 % entre les jours zéro et cinq, et 99 % entre les jours six et onze(79) mais une spécificité très modeste.

3.10 TRAITEMENTS :

A l'heure actuelle le covid n'a pas traitement médicamenteux spécifiques, plusieurs composés initialement utilisés pour d'autres maladies sont utilisés selon la gravité des manifestations et se sont avérés efficace mais malheureusement avec l'apparition des nouveaux variantes l'efficacité des certains d'eux sont remis en question. Néanmoins les recherches continuent afin de trouver des traitements plus efficaces pour stopper la pandémie.

Certains de ces produits on fait objet de recommandation par OMS (80) :

Recommandation relative aux traitement OMS LE 3 mars 2022(80) :

3.10.1 MOLNUPIRAVIR :

Le molnupiravir est un antiviral analogue nucléosidique, initialement conçu en tant que traitement antigrippal et a été réaffecté en tant qu'antiviral contre le SARS-CoV-2.

Il incorpore une molécule au génome viral responsable d'une mutation ce qui conduit à la formation de virus non fonctionnel contrairement aux autres qui agissent en bloquant l'élongation de la chaîne. Par ce mécanisme d'action mutagène aléatoire il a été proposé que le molnupiravir pourrait augmenter la diversité des séquences virales et accélérer ainsi l'émergence de nouveaux variants.

Il est indiqué Chez les patients atteints d'une forme bénigne de la COVID-19 (à l'exception des femmes enceintes ou allaitantes et des enfants). L'OMS suggère également leurs possible utilisation chez les patients les plus à risque d'hospitalisation (l'absence de vaccination contre la COVID-19, l'âge, l'immunosuppression et/ou les maladies chroniques par exemple le diabète sucré).

D'après les données disponibles de plusieurs études randomisées le molnupiravir réduit la durée des symptômes et le taux d'admission à l'hôpital.

- La dose recommandée de molnupiravir et par voie orale est d'un comprimé de 800 mg toutes les 12 heures pendant 5 jours, conformément au schéma thérapeutique évalué dans les essais de grande ampleur sur lesquels repose la recommandation.
- L'administration doit avoir lieu le plus tôt possible au cours de la maladie. Dans les études incluses, le molnupiravir a été administré dans les cinq jours qui ont suivi l'apparition de la maladie

L'utilisation de ce produit doit être fait avec beaucoup de vigilance pour atténuer les risques qui y sont liés :

- Les hommes prévoyant de concevoir un enfant doivent être informés des risques d'effet génotoxique passager sur la production des spermatozoïdes, et les hommes

sexuellement actifs avec des femmes doivent être invités à utiliser une méthode de contraception pendant le traitement et pendant au moins trois mois après la dernière dose de molnupiravir (80).

- Le molnupiravir ne doit être administré ni aux femmes enceintes ou aux allaitantes ni aux enfants pour sa génotoxicité.
- L'utilisation du molnupiravir doit être associée à un solide programme de pharmacovigilance active.
- Un suivi par séquençage actif du SARS-CoV-2, chez les patients traités par molnupiravir.

3.10.2 Lopinavir/ritonavir :

Le lopinavir/ritonavir est une association d'antiviraux inhibiteurs de protéase utilisée dans le traitement de VIH. Ces médicaments ont également montré une efficacité *in vitro* contre le coronavirus en inhibant la réplication du virus.

Par manque de données fiables concernant cette association dans la réduction du taux de mortalité, du recours nécessaire à la ventilation mécanique ou du délai d'amélioration clinique l'OMS déconseille son utilisation quelle que soit la forme du covid-19.

D'autres considérations sont en faveur de non utilisation :

- La possibilité des pénuries de médicaments pour les personnes vivant avec le VIH liée à l'utilisation étendue du lopinavir/ritonavir pour le traitement de la COVID-19.
- La possibilité d'apparition de résistance du VIH à d'importants antirétroviraux chez les patients atteints d'une infection à VIH non diagnostiquée ou non traitée.
- La fréquence d'effets secondaires (nausée, diarrhée et vomissement).

3.10.3 Remdésivir :

Le remdésivir est un pro-médicament analogue de l'adénosine qui agit en inhibant la synthèse de l'ARN viral. Il possède une activité antivirale in vitro et in vivo sur plusieurs virus, dont le SARS-CoV-2.

Une étude randomisée de 1063 participants (dose de charge de 200 mg IV le jour 1, suivie de 100 mg IV de dose d'entretien une fois par jour pendant 9 jours) obtient comme résultats une réduction de la durée de guérison clinique chez les sujets nécessitant une oxygénothérapie (onze jours versus quinze jours pour le groupe placebo, $p < 0,001$)(81).

Les données actuelles ne permettent de conclure que le remdésivir ait un effet sur la réduction de la mortalité liée au covid-19, même s'il a reçu une autorisation de mise sur le marché il reste déconseillé dans la prise en charge de covid-19 par l'OMS.

3.10.4 Inhibiteurs de Janus kinases :

La signalisation intracellulaire déclenchée par les récepteurs cytokines I et II font intervenir les JAK une petite famille de kinase constitués de JAK1, JAK2, JAK3 et la tyrosine kinase 2 (TYK2) impliquées dans la plusieurs réponses cellulaire.

Le rôle des inhibiteurs des JAK est de provoquer une perturbation de ces réponses cellulaires dont les réponses antivirales, l'expression de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ECA2), le fonctionnement et la différenciation des lymphocytes T et l'activation des macrophages.

Suite aux résultats obtenus des essais contrôlés randomisé menés sur trois inhibiteurs des JAK le baricitinib, le ruxolitinib et le tofacitinib. Il est recommandé d'utiliser le baricitinib chez les patients atteints d'une forme grave ou critique de la COVID-19 mais les conditions sont :

- En plus du baricitinib, des corticostéroïdes doivent aussi être administrés aux patients atteints d'une forme grave ou critique de la COVID-19
- Un antagoniste de l'IL-6 et le baricitinib ne doivent pas être administrés de manière concomitante
- La dose recommandée est de 4 mg par jour par voie orale chez les adultes.

3.10.5 Antagonistes de l'IL-6 :

L'IL-6 est une cytokine qui active et régule la réponse immunitaire aux infections. Des concentrations élevées d'IL-6 sont associées à des issues graves dans la COVID-19, notamment l'insuffisance respiratoire et la mort, bien que le rôle de l'IL-6 dans la pathogenèse de la maladie ne soit pas clair.

Les antagonistes de l'IL-6 sont utilisés à la base pour traiter la polyarthrite rhumatoïde ils bloquent l'IL-6 au niveau de ses récepteurs. Deux d'entre eux ont été retenus (tocilizumab et sarilumab) pour le traitement des formes graves de covid-19 leur efficacité dépend de l'importance de la signalisation de l'IL-6 dans la physiopathologie de la maladie.

3.10.6 Sotrovimab :

Le sotrovimab est un anticorps monoclonal de type immunoglobuline G (IgG) qui se lie à un épitope conservé de la protéine Spike du SARS-CoV-2 et empêche ainsi la pénétration du virus dans la cellule.

Il est indiqué pour le traitement des adultes et adolescents (âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg) atteints de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) qui ne nécessitent pas de supplémentation en oxygène et qui présentent un risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19

Les informations fournies dans l'autorisation d'utilisation d'urgence de la FDA soulignent également une absence de variation de l'activité du sotrovimab contre les variants Alpha, Bêta, Gamma, Epsilon, Iota, Kappa, Delta (y compris avec mutation K417N), Lambda et Mu dans les tests de neutralisation des pseudoparticules virales. Depuis lors, il a été signalé que le sotrovimab maintient son activité contre le variant Omicron lors de tests sur des pseudovirus, mais que des concentrations plus élevées sont nécessaires à la neutralisation par rapport au virus sauvage.

3.10.7 Association casirivimab/imdévimab (anticorps monoclonaux neutralisants) :

Le casirivimab et l'imdévimab sont deux anticorps totalement humains et leur cible plausible est la protéine Spike du SARS-CoV-2.

Il est indiqué chez les patients atteints d'une forme bénigne de la COVID-19 dont le génotypage viral rapide est disponible et confirme l'infection par un variant du SARS-CoV-2 sensible.

Des données sont disponibles concernant le maintien d'une concentration antivirale de casirivimab/imdévimab après administration d'une dose de 1200 mg (600 mg de chaque anticorps) en intraveineuse ou en sous-cutanée et chez les personnes saines ou ayant une forme bénigne du covid-19 supérieur à une vingtaine de jours. Ce qui pourrait être utile car il a été rapporté une baisse de concentration sérique de certains anticorps en cas d'inflammation systémique, en corrélation avec les taux d'albumine et de protéine C-réactive.

Les données disponibles laissent également supposer que, lorsque ces anticorps sont administrés ensemble, ils demeurent actifs contre les variants préoccupants actuellement en circulation (88 c) mais pas contre le variant omicron BA1 (80). Cependant les effets après administration pourraient être différents selon que la personne séropositive ou séronégative et plus important chez les séronégatifs.

3.10.8 Plasma de convalescent :

C'est le plasma d'une personne guérie d'une infection, contenant des anticorps dirigés contre l'agent causal de cette infection.

Le mécanisme étant un transfert d'immunité le titre d'anticorps neutralisants dans le plasma du donneur comme le volume administré ont ainsi toutes les chances d'être des paramètres importants.

Dans un essai Argentin, le plasma convalescent introduit à 72h après le début des symptômes chez des patients non hospitalisés est associé à une réduction du risque relatif de 48% de progresser vers une forme sévère(82).

Dans une étude menée avant l'apparition du variant omicron et dans laquelle les patients âgés de 65 ans ne représentaient que 7% de la population d'étude l'introduction du plasma convalescent dans les 8 jours après le début du COVID-19 a permis une réduction du risque relatif de progression de la maladie de 54% (83).

Concernant l'utilisation du plasma convalescent chez les patients hospitalisés pour COVID-19, une méta-analyse récente conclut à l'absence d'efficacité dans cette population. Au total 8 essais internationaux ont été inclus dans l'analyse, soit 2369 patients. Il n'a pas été montré de réduction de la mortalité au 14^e jour, ni au 28^e jour (84).

Le plasma de convalescence reste déconseillé dans les formes graves de covid-19. Son efficacité est moindre par rapport aux anticorps monoclonaux, mais pour être une alternative pour traiter les formes précoces de COVID-19 du fait d'un faible coût de fabrication dans les pays où les anticorps monoclonaux ne sont pas disponibles ou accessibles.

3.10.9 Hydroxychloroquine :

L'hydroxychloroquine (HCQ) est un antipaludéen qui a été utilisé pour le traitement de maladies auto-immunes, par exemple la polyarthrite rhumatoïde et le lupus érythémateux disséminé. Son analogue le chloroquine CQ et lui semblent empêcher les virus de se lier aux cellules humaines et bloquent leur chance d'avoir accès à la répllication dans les cellules humaines.

Une étude de Wang et al montre une activité sur des cellules infectées par le coronavirus SARS-CoV-2 in vitro (85) mais (Hoffman et al, 2020) ont trouvés des résultats démontrant que la chloroquine et l'hydroxychloroquine ne bloquent pas efficacement l'entrée du SARS-CoV-2 dans les cellules humaines. D'autres études se sont intéressées à leurs associations avec de l'azithromycine néanmoins l'OMS déconseille leur utilisation pour traiter le covid-19.

3.10.10 Administration de corticostéroïdes systémiques :

Ils possèdent des propriétés anti-inflammatoires qui pourraient être bénéfiques lors de l'inflammation au cours du covid-19. Des risques en rapport avec leurs propriétés immunosuppressives et hyperglycémiantes sont à craindre pour l'aggravation de l'infection et la

limitation de la clairance virale. Mais selon certaines études il est possible que les corticostéroïdes n'augmentent pas le risque de surinfection (80).

Des études récentes examinant le traitement de l'insuffisance respiratoire liée au COVID-19 ont montré un bénéfice constant avec les corticostéroïdes, en particulier chez les personnes gravement malades. Ils réduisent le taux mortalité ainsi le nombre de jours sous ventilation(86).

L'OMS recommande fortement leur utilisation pour les formes graves de covid-19 mais pas pour les formes bénignes.

Dans la pratique la durée des traitements allait de 5-14jour avec une dose de 6 mg de dexaméthasone est l'équivalent (en matière d'effet glucocorticoïde) de 150 mg d'hydrocortisone (soit 50 mg toutes les 8 heures), de 40 mg de prednisone ou de 32 mg de méthylprednisolone (soit 8 mg toutes les 6 heures ou 16 mg toutes les 12 heures). Il peut s'avérer prudent de surveiller la glycémie des patients présentant une forme grave ou critique de la COVID-19, qu'ils soient ou non diabétiques.

3.10.11Azithromycine :

L'azithromycine est un macrolide largement prescrit dans la COVID-19, notamment pour ses effets antiviraux constatés in vitro. Il possède une activité immun modulatrice, diminuant la production de cytokines pro-inflammatoires et inhibant l'activation des neutrophiles(87) qui semble être déterminant lors de la covid-19. Ses effets indésirables cardiaques notamment le risque d'allongement du segment QT, sont bien connus, de même que leur effet inhibiteur du cytochrome 3A4. Les données cliniques de l'essai RECOVERY concluent à l'absence de bénéfice spécifique de l'azithromycine dans la prise en charge des patients atteints de la COVID-19.

3.10.12Les anticoagulants :

Le rôle des anticoagulants est l'atténuation du risque accru de thrombose chez les patients atteints de COVID-19.

Une étude chinoise de Tang et al chez des personnes atteintes d'une infection COVID-19 sévère rapporté une réduction de la mortalité avec l'anticoagulation à 28 jours en utilisant de l'énoxaparine en dose prophylactique. Des bons résultats ont été obtenu également avec les héparines sur la réduction de la mortalité. De plus l'effet anti-inflammatoire des héparines peut être avantageux dans cette affection hautement inflammatoire(88).

3.10.13 Vitamines et micronutriments :

La vitamine D, vitamine C le sélénium ainsi d'autres microéléments ont des effets sur le système immunitaire qui sont bénéfiques pour réduire le risque des maladies infectieuses en particulier la covid-19.

Une récente étude à petite échelle sur l'état nutritionnel des patients COVID-19 en Corée a montré une carence significative en vitamine D et en sélénium chez les patients avec et sans pneumonie(89). De plus La carence en sélénium est associée à la mortalité dans le COVID-19 (90).

La vitamine C est connue pour avoir des effets antiviraux, et un traitement à haute dose montre des effets bénéfiques chez les patients COVID-19 (91,92).

Le zinc est réputé pour ses propriétés anti-inflammatoires, antioxydants et de renforcement de l'immunité (93) pourrait être bénéfique contre le covid-19.

En somme l'addition de la thérapie nutritionnelle aux soins des patients avec covid-19 pourrait rendre leur récupération meilleure et plus court.

3.10.14 Oxygénothérapie

L'hypoxémie artérielle est la principale caractéristique des cas graves de COVID-19 (94) elle se définit comme pression artérielle partielle en oxygène inférieure à 80 millimètres de mercure ($\text{PaO}_2 < 80 \text{ mmHg}$). L'oxygénothérapie permet la correction de cette hypoxémie en apportant un supplément d'oxygène grâce à divers moyens, méthodes et dispositifs dont la durée et le lieu (à domicile ou l'hôpital) peut varier selon l'état du patient.

3.11 Prise en charge des cas de COVID-19 au Mali(95):

3.11.1 Traitement des cas simples :

- Paracétamol comprimé 500mg toutes les 6 heures sans dépasser 4g/24h.
- Apports hydriques et nutritionnels normaux
- Phosphate de chloroquine 100mg 2 comprimés toutes les 8h pendant 10 jours
- Azithromycine comprimé : 500mg en dose unique le 1er jour puis 250mg par jour du 2ème au 4ème jour

NB : L'acide acétylsalicylique et les AINS sont prohibés

3.11.2 Traitement des cas sévères

❖ Mesures générales :

- Repos au lit,
- Apport hydro électrolytique et nutritionnel,
- Monitoring clinique (Cardioscope, SPO₂, TA, Diurèse, Température),
- Examens complémentaires : Biologie (NFS, Urée, créatinine, ASAT, ALAT, Bilirubine, TP - TCA, Troponine, Gazométrie Artérielle, lactatémie, ...) et Radiologique (Rx thorax, échographie pulmonaire, TDM thoracique C+)

❖ Patient avec Hypoxémie modérée (PaO₂/FiO₂ ≤ 200 ou SPO₂ ≤ 92%)

- Oxygénothérapie : Lunette nasale ou Masque avec 3 à 4 l/min
- Paracétamol 1 g en perfusion toutes les 6 heures sans dépasser 4 g/24H.
- Phosphate de chloroquine 100 mg 2 comprimés toutes les 8h pendant 10 jours
- Azithromycine comprimé : 500mg en dose unique le 1er jour puis 250mg par jour du 2ème au 4ème jour
- Thromboprophylaxie HBPM: Enoxaparine 0,4 UI/24h

❖ Patient avec Hypoxémie Sévère (PaO₂/FiO₂ < 90%)

- Intubation et Ventilation mécanique en respectant les précautions suivantes :
 - ✚ Pré-oxygénation au moyen du BAVU avec filtre, en laissant le patient respirer seul, sans ballonner.
 - ✚ Arrêter le débit d'oxygène du BAVU juste avant l'intubation (pour éviter d'aérosoliser du virus)
 - ✚ Induction à séquence rapide : (fentanyl, propofol, célocurine+++): éviter tout risque de toux à l'intubation
 - ✚ Ne débuter ventilation mécanique, qu'après avoir gonflé le ballonnet de la SIOT, puis connecté la SIOT au circuit du ventilateur
 - ✚ Réglage de la ventilation de type SDRA : Objectif de SPO₂ = 90%
 - ✚ Mode VAC : Vt : 4-6 ml/kg/ Fr 15-20 cpm, PEEP : 5 cm H₂O (selon SPO₂), Pplat < 30 cm H₂O, FIO₂ à 1 initialement

- ✚ Aspirations trachéales en système clos
- ✚ Décubitus ventral si SDRA réfractaire
- ✚ Sédation : Propofol, Kétamine, Midazolam,
- ✚ Surveillance : Gazométrie artérielle, SPO2

- Paracétamol 1 g en perfusion toutes les 6 heures sans dépasser 4 g/24H.
- Phosphate de chloroquine 100 mg 2 comprimés (écrasés et dilués dans un peu d'eau) toutes les 8h pendant 10 jours par sonde nasogastrique
- Azithromycine : 500 mg en dose unique le 1er jour puis 250mg par jour du 2ème au 4ème jour
- HBPM : Enoxaparine 1 mg/kg toutes les 12h
- En cas de surinfections bactériennes : antibiothérapie adaptée

NB : En cas de choc septique :

- Noradrénaline (0.5 -1mcg/kg/h à moduler en fonction de l'hémodynamique)
- Corticothérapie (Hydrocortisone 50mg/ 6 h pendant 7 jours) OU
- Méthylprednisolone : 1mg/kg en bolus puis 1mg/kg/jour pendant 6 jours.

3.11.3 Cas particuliers

3.11.3.1 Forme simple de l'enfant :

Traitement symptomatique seul recommandé en 1ère intention.

- Admission en chambre d'isolement
- Traitement de la fièvre avec du Paracétamol 60 mg/kg/jour en 4 prises
- Désinfection rhinopharyngée avec du sérum physiologique
- Apports hydriques et nutritionnels adaptés à l'âge
- Zinc : 10 mg par jour par voie orale

Le traitement se justifie en cas d'apparition de symptômes modérés ou sévères.

- Antibiotique à large spectre en IV.
- Phosphate de Chloroquine : voie orale :

10 mg/kg/jour en 2 prises (toutes les 12 heures) pendant 10 jours OU

- Hydroxychloroquine 200 mg comprimés :

6.5mg/kg/par prise, en deux prises le 1er jour puis 3.25mg/kg/par prise, en deux prises par jour du 2ème au 4ème jour.

3.11.3.2 Forme grave de l'enfant

- Admission en soins intensifs
- Ventilation artificielle
- Apport hydroélectrolytique et nutritionnel adapté
- Paracétamol
- Antibiothérapie adaptée
- HCQ/ Phosphate de Chloroquine

NB : La corticothérapie n'est indiquée qu'en cas de détresse respiratoire sévère.

3.11.3.3 Complications chez l'enfant

- Détresse respiratoire : méthylprednisolone à 2 mg/kg en IVD pendant 3 jours
- Collapsus : perfusion de SS9% ou de Ringer Lactate ou de macromolécules (Plasmion®, Haemacel®) 10 à 20 ml/kg en 20 minutes
- Crises convulsives : Diazépam : 0,5 à 1 mg/kg en IR ou en IVL, à répéter au besoin au bout de 30 mn ; ou Phénobarbital : 5 à 10 mg/kg/j en 1 injection en IVL ou IM

3.11.3.4 Femme enceinte

Le traitement pour la femme enceinte est le même que celui de l'adulte ; La Sulfadoxine Pyriméthamine (SP) sera arrêtée pendant la période où la femme sera traitée par la chloroquine.

3.11.3.5 Prise en charge obstétricale

❖ Pendant la grossesse

- Identifier une salle dédiée à la consultation,
- Limiter le nombre de prestataires au minimum nécessaire
- Respecter les mesures de prévention et contrôle des infections COVID-19

- Faire porter un masque chirurgical à la femme pendant la consultation et porter soit même un masque de type FFP2 ou N95

❖ **Pendant l'accouchement**

- Identifier une salle dédiée à l'accouchement des cas COVID-19
- Limiter le nombre de prestataires au minimum nécessaire ▪ Port de l'EPI par l'équipe chargée de l'accouchement
- Privilégier l'accouchement par voie basse si pas de contre-indications obstétricales
- Monitoring fœtal (ERCF) continu et maternel

❖ **Post partum**

- Identifier une salle dédiée au post partum des cas COVID-19
- Limiter le nombre de prestataires au minimum nécessaire ▪ Eviter l'accès de la salle aux accompagnants
- Garder le nouveau-né dans la même salle que la mère mais dans un lit situé à environ 1,5 à 2m
- Privilégier l'allaitement maternel avec respect des mesures de prévention de l'infection COVID-19 (lavage de mains au savon et port de masque)
- Encadrer le transfert du nouveau-né en néonatalogie si indication d'hospitalisation en pédiatrie où la mère pourra lui rendre visite à condition de suivre les recommandations de protections comme le port du masque et de gants en tout temps.
- Surveillance du post partum telle que recommandée par les normes et procédures en SR
- Organiser le retour à domicile après la guérison

NB : Les complications obstétricales (menaces d'accouchement prématuré, accouchement prématuré et rupture prématuré des membranes, etc.) feront l'objet de prise en charge spécifique avec les autres intervenants.

3.12 **Vaccination covid et Vaccin :**

La vaccination offre probablement la meilleure option pour le contrôle de la COVID-19 (96). Elle est l'une des interventions sanitaires les plus efficaces et plus économiques qui a permis d'éradiquer : la variole, la poliomyélite, etc...

Depuis le début de la pandémie de nombreuses recherches sont menés afin de permettre à l'organisme de développer une réponse immunitaire efficace à l'élimination du virus SARS-COV-2. Face à l'urgence de la situation le temps création des nouveaux vaccins fut très court que d'habitudes. L'implication des techniques telles que les biotechnologies et la bio-informatique ont aussi joué d'accélérateur dans fabrication des vaccins(97)

En janvier 2021, selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), il y aurait soixante vaccins contre le coronavirus SARS-CoV-2 autorisés ou en phase d'étude clinique, ainsi que 172 vaccins potentiels à l'étude.

Dans plusieurs pays des campagnes de vaccination sont entrepris priorisant les personnes plus à risque comme les sujets âgés ou à haut risque d'exposition.

Les premiers pays à avoir commencé la vaccination de leurs populations sont la Chine et la Russie.

Le Mali a commencé sa campagne de vaccination le 31 mars 2021 et comptait 643 personnes vaccinées à la date du 11 Avril 2021.

Plusieurs types de vaccins existent :

3.12.1 Virus inactivé :

Cette méthode consiste à utiliser une forme inactivée du virus à l'aide de produits chimiques, de chaleur ou de rayonnements pour ne pas provoquer de maladie mais qui génère tout de même une réponse immunitaire.

Exemple :

3.12.1.1 Le coronovac fabriqué Sinovac Life Sciences Co., Ltd(98):

Le vaccin CoronaVac contient le virus SARS-CoV-2 inactivé qui déclenche une réponse immunologique à la protéine de spicule et de nucléocapside. Ce vaccin est adjuvé (avec de l'hydroxyde d'aluminium), pour stimuler la réponse du système immunitaire.

L'efficacité après deux doses de 14 jours d'intervalle est de 51 % contre l'infection symptomatique du SARS-CoV-2, de 100 % contre la COVID-19 sévère et de 100 % contre les hospitalisations à partir de 14 jours après l'administration de la deuxième dose. Cette efficacité est maintenue sur une durée médiane de 73 jours.

3.12.2 Vecteur viral :

Ces vaccins sont constitués de virus génétiquement modifiés contenant les informations nécessaires pour produire des protéines de coronavirus dans le corps. Le virus modifié est affaibli pour éviter de provoquer la maladie. Les vecteurs utilisés peuvent être non-réplicatifs (des gènes clés ont été désactivés pour empêcher la réplication) ou répliquant, dans lesquels les virus peuvent encore se répliquer à l'intérieur des cellules (99).

Exemples :

3.12.2.1 AZD1222 (ChAdOx1 nCoV-19) :

Le vaccin est le produit du laboratoire AstraZeneca en collaboration avec l'université d'Oxford, est également commercialisé sous le nom : vaxzevria ou covishield.

Le vecteur viral utilisé est un adénovirus chimpanzé non-répliquant dans lequel les gènes codant pour la protéine de surface (S) sont introduit.

L'efficacité démontrée lors des essais cliniques chez les participants qui ont reçu la série complète de vaccin (2 doses) quel que soit l'intervalle entre les doses était de 63,1 %, basée sur un suivi médian de 80 jours maximum, mais avait tendance à être plus élevée lorsque l'intervalle était plus long.

3.12.2.2 Sputnik V (Gam-COVID-Vac(100)):

Nommé en référence au premier satellite envoyé dans l'espace Spoutnik-1 en 1957, Sputnik V est le premier vaccin enregistré au monde basé sur la plateforme de vecteurs d'adénovirus humains. Il est développé par l'institut de recherche Gamaleia d'épidémiologie et de microbiologie.

Le vaccin utilise l'adénovirus 26 (Ad26) et l'adénovirus 5 (Ad5) comme vecteurs administrés à 21 jours d'intervalle. Son efficacité basée sur le nombre de cas confirmés de COVID-19 à partir de 21 jours après la première dose de vaccin, est rapportée comme étant de 91.6 % (IC à 95 % 85.6–95.2) et sa tolérance a été jugé bonne.

3.12.3 Sous-unité de protéine

Ce type de vaccin utilise des protéines ou fragments inoffensifs de protéines qui imitent le virus COVID-19 pour générer en toute sécurité une réponse immunitaire sans l'intervention de la machinerie de l'organisme ni de l'aide des vecteurs. Les protéines en plus d'ajoutant sont administré directement lors de la vaccination

Exemple :

3.12.3.1 NVX-CoV2373 (Novavax, Nuvaxovid) : AMM le 20 decembre 2021.

Il contient de la protéine de spicule (S) du SRAS-CoV-2 ayant subi deux mutation, adjuvé au Matrix-M. L'antigène est produit par la technologie de l'ADN recombinant en utilisant un système d'expression du baculovirus dans une lignée cellulaire d'insecte qui est dérivée des cellules Sf9 de l'espèce *Spodoptera frugiperda*. Il est administré en une série de deux dose d'intervalle de 3 semaines(101).

Selon plusieurs études immunogénicité augmente considerablement avec l'administration d'une dose de rappelle après les 2 première dose (102).

Son efficacité à prévenir toute infection symptomatique par le SRAS-CoV-2 a été de 89,7 % (IC 95 % : 80,2 à 94,6) dans un contexte de circulation majoritaire du variant Alpha(103).

Quelques cas de myocardite ont été identifiés après l'administration du vaccin Nuvaxovid mais les données ne permettaient de déterminer le lien de causalité du vaccin(104).

EpiVacCorona :

3.12.4 Vaccins à ARN messenger (ARNm) :

Ces vaccins sont composés d'ARNm codant la protéine Spike du SARS-CoV-2 enveloppée par une couche lipidique (liposomes ou nanoparticules), qui permet la fusion avec la membrane de la cellule réceptrice et facilite ainsi l'entrée de l'ARNm dans le cytoplasme de la cellule tout en le protégeant des enzymes de dégradation.

Deux d'entre eux ont obtenu une AMM en Europe : Le BNT162b2 (Pfizer-BioNTech, Comirnaty) et mRNA1273 (Moderna, Spikevax)(105).

3.12.4.1 Le BNT162b2 :

Développé par l'alliance Pfizer-BioNTech est un vaccin à ARN nucléosidique avec mutation 2p à base de nanoparticules lipidiques qui code pour la protéine S de la souche d'origine (celle de Wuhan) dans son intégralité(106).

Son efficacité sur l'infection précoce par la souche originale (D614, Wuhan) est 95 % (intervalle de confiance [IC] a 95 %, 90,3--97,6) et cette efficacité a été confirmé par les données en vie réelle(107).

3.12.4.2 Le vaccin mRNA1273 :

Il est codéveloppé par Moderna et des chercheurs du centre de recherche sur les vaccins du NIAID. Des essais cliniques effectués sur des participants ayant reçu la série complète de vaccin (2 doses) et ayant un statut de référence négatif du SARS-CoV-2 ont montré une efficacité de 94 % environ (108).

METHODOLOGIE

4 Méthodologie :

4.1 Cadre d'étude :

L'étude s'est déroulée au laboratoire de Biologie et d'Hygiène du CHU de point G.

4.2 Type et période d'étude :

Il s'agit d'étude rétrospective descriptive et analytique portant sur les tests de dépistage effectués de Mai 2020 à Mars 2022.

4.3 Population d'étude :

Tous sujets adultes et enfants ayant été dépistés pour covid-19 entre mai 2020 et Mars 2022.

4.3.1 Critères d'inclusion :

Toute personne dont le prélèvement a été testé pour covid-19 au laboratoire du CHU point G, pour lesquels les informations étaient complètes.

4.4 Echantillonnage :

La collecte était exhaustive sur les échantillons de toute la population alitée ou en ambulatoire au CHU du Point G testés pendant la période concernée.

Un nombre de 33 échantillons positifs sur la plate-forme M2000 (plate-forme de référence) ont été utilisés pour comparer sa performance avec celle de la plate-forme CFX96 et Humminbird.

4.5 Les Variables étudiées :

4.5.1 Variables quantitatives :

- Age
- CT relatif à la charge virale (le nombre de cycles d'amplifications nécessaire pour que la plateforme détecte la présence du virus dans l'échantillon. Cette valeur est inversement proportionnelle à la charge virale. Pour les mêmes échantillons plus sa valeur est basse sur une plateforme plus celle-ci est considérée comme plus sensible.)
- Nombre des tests covid positif (Covid+)

4.5.2 Variables qualitatives :

- Sexe
- Résidence

4.6 Collecte, traitement et analyse des données :

La plateforme M2000 a servi de référence. Des échantillons positifs sur ce dernier ont été utilisés pour la comparaison de performance diagnostic.

Nous avons recueilli les informations sur les participants ainsi que les résultats des tests avec le logiciel Excel 2016 à partir des fichiers (électronique ou en copie dure) . Les données ont été analysées avec les logiciels Excel 2016 et SPSS version 27.

Les variables qualitatives seront décrites par la fréquence et celles quantitatives par la moyenne, médiane.

Le test non paramétrique de Wilcoxon pour des échantillons appariés et le test Khi Deux ont été utilisés pour la comparaison des proportions en analyse bivariée. Le seuil de significativité des tests était de 5%.

4.7 Considérations éthiques

L'étude a été menée tout en respectant l'anonymat des patients, et de la confidentialité des résultats de leurs analyses de dépistage par une récodification des numéros d'enregistrement.

Procédure technique d'analyse au laboratoire VOIR ANNEXE

RESULTATS

5 Résultats

Au total nous avons inclus 2357 personnes dépistés dont 2272 pour lesquelles les informations étaient complètes.

5.1 Profil sociodémographique des personnes dépistées :

SEXE :

Tableau III : Répartition de la population d'étude selon le genre :

Sexe	Fréquence	Pourcentage
Femme	1077	47,4
Homme	1195	52,6
TOTAL	2272	100

Le sexe masculin était le plus représenté avec une proportion de 52,6%,

Le sex-ratio était en faveur des hommes 1,10 (1195/1077).

AGE :

Tableau IV : Répartition de la population d'étude selon tranche d'âge

Tranche d'Age en année	Fréquence	Pourcentage
0-20	195	8,6
21-40	895	39,4
41-60	649	28,6
61-80	470	20,7
81-100	63	2,8
TOTAL	2272	100

La tranche d'âge [21-40] avec 39,4% était la plus représentée suivie de celle de [41-60] (28,6%), puis de celle [61-80] (20,7%).

AGE et Sexe :

Tableau V : répartition de la population d'étude selon l'âge et le genre

Tranche Age	Sexe		Effectifs Croisé(%)	P
	F (%)	M (%)		
0-20	127 (65,1)	68 (34,9)	195 (100%)	
21-40	462 (51,6)	433 (47,4)	895 (100%)	
41-60	289 (44,5)	360 (55,5)	649 (100%)	< 0,001
61-80	175 (37,2)	295 (62,7)	470 (100%)	
81-100	24 (38,1)	39 (61,9)	63 (100%)	
Total	1077 (47,4)	1195 (52,6)	2272 (100%)	

Dans la tranche d'âge majoritaire ([21-40]) les femmes prédominaient avec 51,6%. Dans la tranche d'âge de [0-20] ans le sexe féminin était plus représenté avec (65,1%) . Après 60ans le sexe masculin a été dominant à plus de 60%.

La proportion du sexe était significativement différente en fonction de l'âge $P < 0,001$.

RESIDENCE DES PATIENT :

Tableau VI: Répartition de la population d'étude selon la résidence :

District de résidence	Fréquence	Pourcentage
BAMAKO	1997	87,9
BOUGOUNI	4	0,2
DOUMENTZA	1	0,0
GAO	3	0,1
KAYES	14	0,6
KITA	3	0,1
KOULIKORO	201	8,8
KOUTIALA	4	0,2
MOPTI	2	0,1
NIORO	2	0,1
SAN	2	0,1
SEGOU	18	0,8
SIKASSO	19	0,8
TOMBOUCTOU	2	0,1
TOTAL	2272	100

Les personnes dépistées étaient majoritairement des résidents de Bamako et Koulikoro respectivement 87,9% et 8,8%.

5.2 Prévalence :

Tableau VII: Répartition de la population d'étude selon le résultat du test :

Résultats	Fréquence	Pourcentage
NEGATIF	1770	77,9
POSITIF	502	22,1
TOTAL	2272	100

Les personnes infectées par le SARS-COV-2 représentait 22,1% de notre population d'étude.

➤ Prévalence dans les tranches d'âge :

Tableau VIII : La Prévalence de la covid-19 dans les tranches d'âge :

TRANCHE D'AGES	Fréquence	POSITIF	Pourcentage
0-20	195	27	14
21-40	895	172	19
41-60	649	138	21
61-80	470	149	32
81-100	63	16	25
Total	2272	502	22

Le taux de prévalence est plus élevé dans la tranche d'âge 61-80 ans avec 32%.

➤ **Profil des personnes infectées par le SARS-COV-2 :**

❖ **Selon le Sexe :**

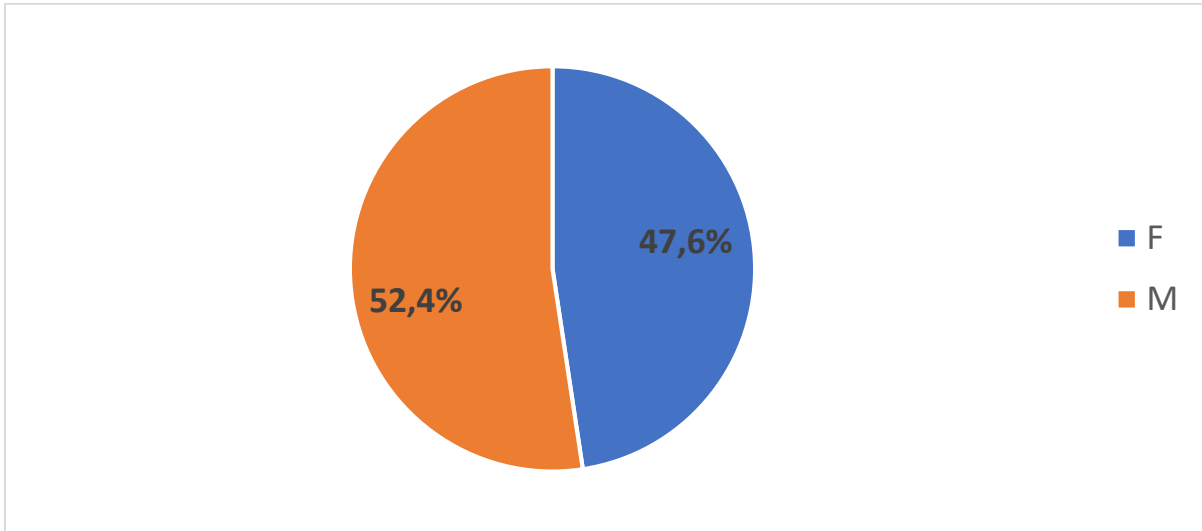


Figure 7 : répartition des cas de Covid-19 selon le sexe

Les hommes représentaient 52,4% de nos cas positifs et les femmes 47,6% avec un sex-ratio de 263/239 soit 1,10.

❖ **Selon l'âge :**

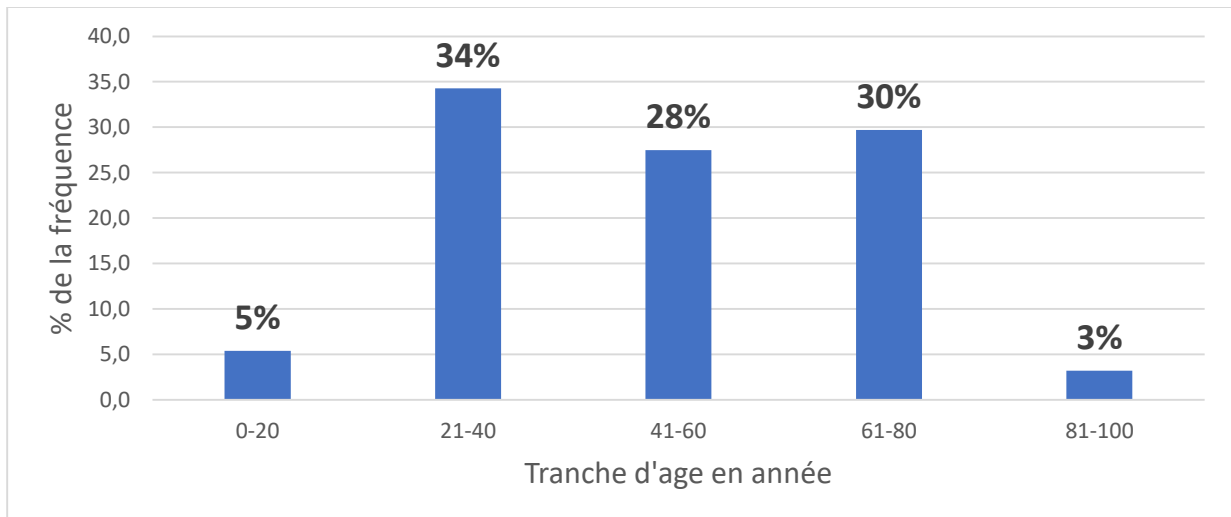


Figure 8 : répartition des cas de Covid-19 selon l'âge

La tranche la plus représentée était celle de [21-40] soit 34% suivi de celle de [61-80] soit 30%.

➤ **Selon résidence :**

Tableau IX : Répartition des cas de Covid-19 selon la résidence

District de résidence	Fréquence	Pourcentage
BKO	434	86,5
GAO	2	0,4
KAYES	5	1,0
KITA	1	0,2
KOULIKORO	46	9,2
MOPTI	1	0,2
NIORO	1	0,2
SAN	1	0,2
SEGOU	3	0,6
SIKASSO	6	1,2
TOMBOUCTOU	2	0,4
TOTAL	502	100

Le district de Bamako avait plus de cas positifs avec 86,5% suivi de la région de Koulikoro avec 9,2%.

5.3 Fréquence d'évolution au fils du temps :

Les nombre de tests ainsi que des cas positifs ont évolué de façon irrégulière. On observe deux pics : en avril 2021 et janvier 2022.

➤ La fréquence d'évolution des tests de dépistage :

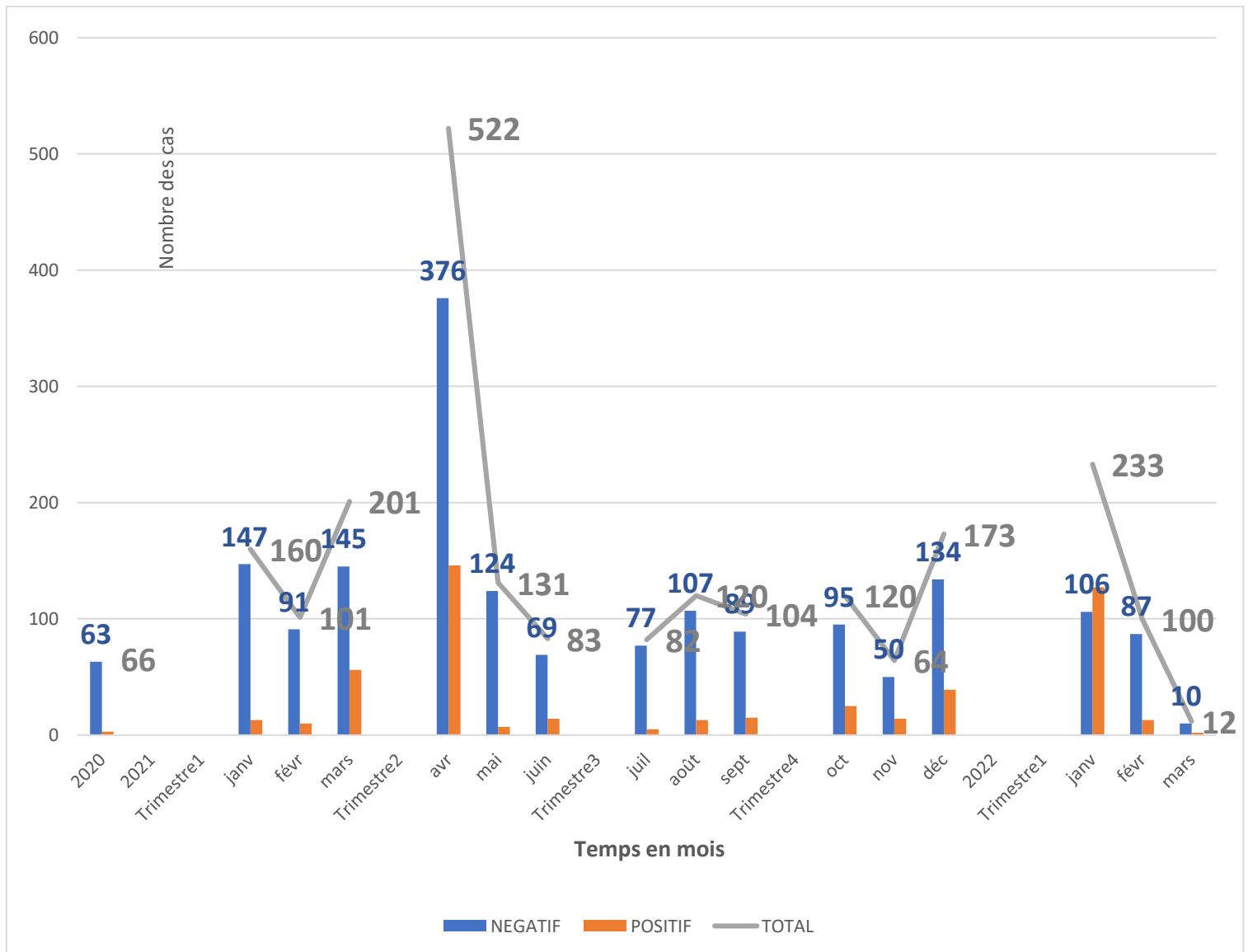


Figure 9 : Evolution de la fréquence des tests par mois :

Le plus grand nombre de dépistage ont été obtenu en avril 2021 et janvier 2022 respectivement 522 et 233

➤ **La fréquence d'évolution des cas positifs du covid-19 :**

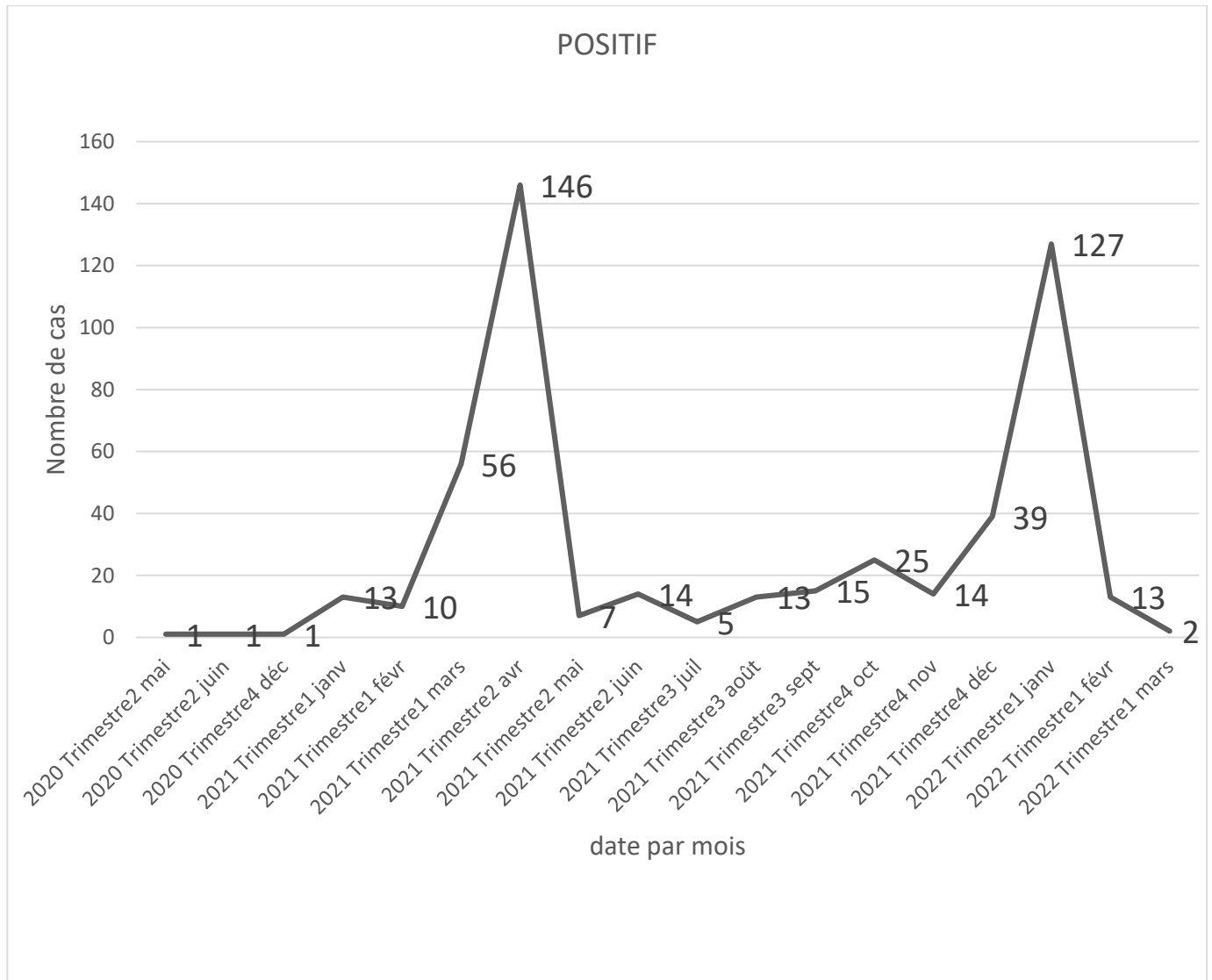


Figure 10 : Evolution du nombre des cas positifs par mois :

Deux pics ont été obtenu : en avril 2021 et en janvier 2022 respectivement 146 et 127.

5.4 PERFORMANCE DES PLATE-FORMES :

➤ **La fréquence des Résultats de tests sur les plate-forme**

Tableau X : Comparatif des fréquence des résultats et gènes cibles.

PLATEFORME	Gènes cibles	Nombre tests COVID +	Pourcentage %
M2000	RdRp et N	33/33	100
CFX6	RdRp et N	32/33	97
HUMMINGBIRD	RdRp et N	22/33	67

La plateforme m2000 a eu plus de résultats positifs 33 sur 33 tests soit 100%.

➤ **La distribution des valeurs CT des différentes plate-forme :**

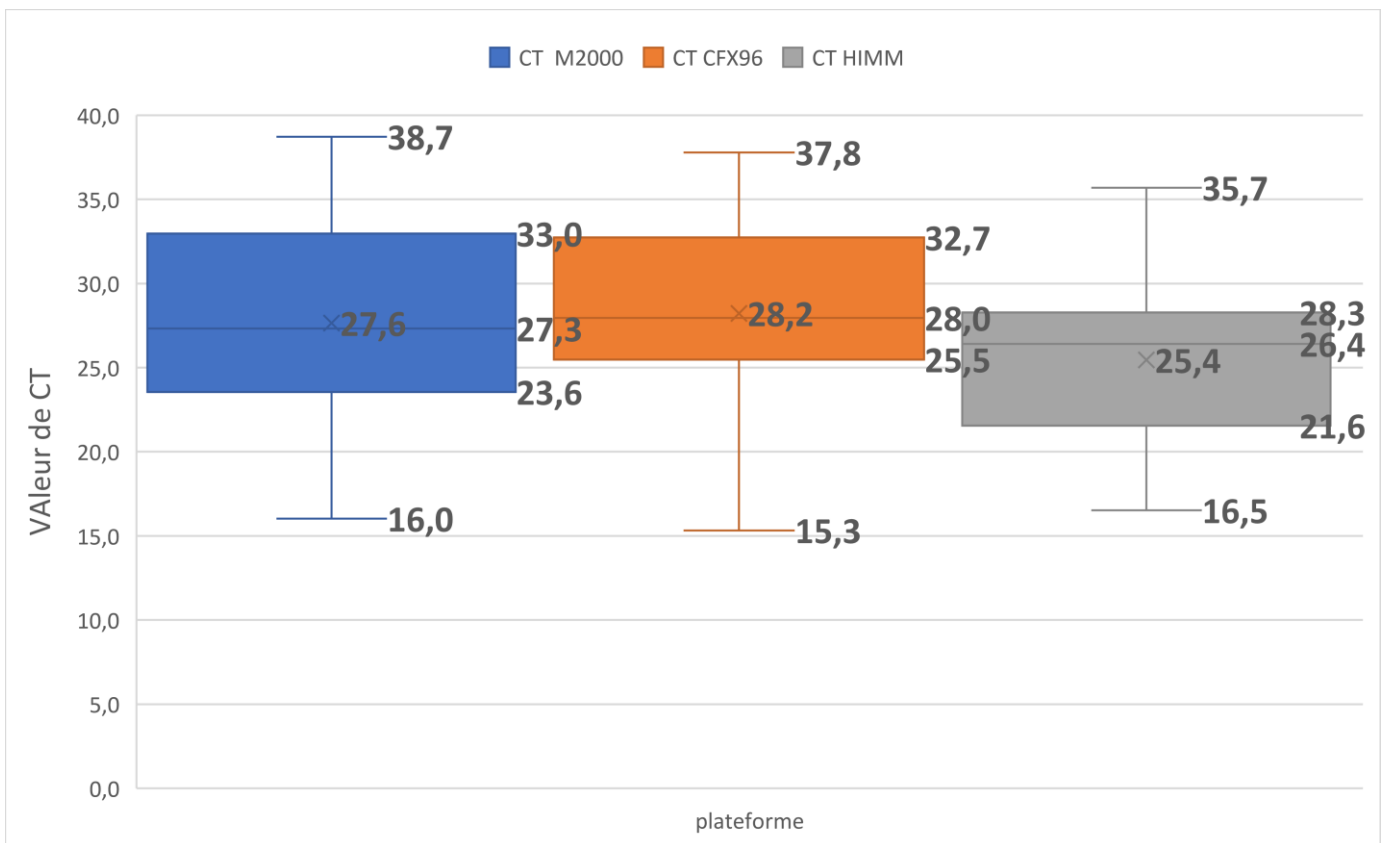


Figure 11 : La distribution des valeurs CT des différentes plate-forme

Les valeurs CT de M2000 et CFX96 sont asymétriques positivement. Les valeurs CT de HMM sont asymétriques négativement.

➤ **La comparaison des valeurs des CT des plateformes :**

Tableau XI : Comparaison des ct CFX96 à ceux de M2000.

Plateforme	Moyenne	Ecart type	Minimum	Maximum	P
CT M2000	27,6430	6,02544	16,02	38,72	0.5
CT CFX96	28,2253	6,10095	15,33	37,79	

Il n'y a pas une différence significative entre les moyenne des CT de M2000 et CFX96 avec un risque α de 5%.

Tableau XII : Comparaison des ct HUMMINGBIRD à ceux de M2000.

Plateforme	Moyenne	Ecart type	Minimum	Maximum	P
CT M2000	27,6430	6,02544	16,02	38,72	0.2
CT HIMM	25,4491	4,59104	16,52	35,69	

Il n'y a pas une différence entre les moyenne de CT de M2000 et HUMMINGBIRD avec un risque α 5%.

DISCUSSION

6 Discussion

Cette investigation descriptive sur les maladies au SARS-Cov-2 a concerné 2272 patients. Notre étude apporte des éléments intéressants sur les informations épidémiologiques et analytiques au niveau laboratoire du CHU du point G, concernant le diagnostic moléculaire du COVID-19. Elle permet de faire le point sur les PCR menés jusqu'à maintenant et aider à améliorer la qualité diagnostique et la précision des résultats PCR. Bien que le COVID soit en déclin, la menace d'apparition de nouvelles variantes est toujours présente.

6.1 Méthodologie

La rigueur de cette étude est attribuée dans un premier temps à la capacité des ressources humaines qualifiées dans la gestion des maladies infectieuses émergentes mais aussi à la vocation historique du CHU Point G en matière de maladies contagieuses. Aussi le CHU fut le premier et le plus grand centre de prise en charge de la COVID-19 dans le pays avec une réelle capacité de collaboration pluridisciplinaire, indispensable dans la prise en charge des malades COVID. Il y dispose également d'un laboratoire polyvalent de routine de niveau 2 de sécurité et d'une unité de Biologie Moléculaire de niveau 3 de sécurité avec la possibilité d'inactivation des virus vivants, où les pathogènes hautement infectieux sont traités.

Les équipements et les réactifs utilisés répondent également à des normes et un mode opératoire standardisé (SOP).

Il nous semble en conséquence nécessaire qu'une étude de plus grande envergure soit entreprise pour mieux étayer le résultat de notre étude préliminaire.

Au cours de cette étude tous les échantillons positifs ont été traités le même jour pour minimiser les pertes en matériels génétiques.

Nos limites se résument à des renseignements manquants la base de données COVID-19 que nous avons exploitée.

Aussi de maintenance pour une durée de 48 h ce qui nous a amené à acheminer les échantillons vers d'autres sites agréés.

6.2 Résultats des tests Socio-démographiques et test SARS-COV-2 :

Profil socio-démographie des participants :

Dans notre étude 87,9% des participants résidaient à Bamako, 52,6% étaient de sexe masculin et 39,4% d'âge compris entre [21-40] ans. En effet les populations des zones urbaines se font plus dépistés, la forte représentation des jeunes est rapport avec la jeunesse de notre population. La population malienne en générale est constitué d'hommes et de femmes à part égale (109) dans notre étude les hommes se sont fait le plus dépistés.

Prévalence :

Les cas positifs représentaient 22,1% des personnes dépistées ce résultat est inférieur à ceux de Oumar et al (110) à Tombouctou avec 30.91% entre décembre 2020 et janvier 2021 et de Haidara et al à Sikasso avec 30.79% de mars 2020 à mai 2021 (111). Cissoko et al avaient estimés à 15,8 % la prévalence en population générale(112).

Notre résultat est inférieur aux résultats de prévalence hospitalière mais supérieur aux estimations sur la population générale.

Profils des cas positifs :

Sexe :

Dans notre étude les hommes représentaient 52,4% de nos cas positifs avec un sex-ratio de 263/239 soit 1,10. Ce résultat est proche à celui de Diarra et al. qui ont obtenu 57% Hommes contre 43% Femmes (113) et inférieur à celui de Oumar et al à Tombouctou qui était 73% chez les hommes (110). La prédominance masculine est rapportée par plusieurs autres études à travers le monde (114,115). En effet les hommes semblent avoir une certaine prédisposition face à certains types d'infections virales comme le SARS-COV-2, d'après une étude de l'Inserm montrant une plus grande performance du système immunitaire féminin face au covid comparativement aux hommes et qui est d'autant plus accentuée à mesure que l'âge avance (116). Ceci pourrait s'expliquer par le fait que les hommes soient plus actifs que les femmes ce qui accentue leur chance de contracter la maladie.

Age :

Nous avons obtenu une fréquence plus élevée dans la tranche d'âge [21-40] soit 34% à l'instar de Diarra et AL avec la tranche d'âge 20-39 ans la plus touchée soit 49% des cas (113). Contrairement qu'aux Etats Unis d'Amérique et en Chine où les personnes âgées étaient plus

touchées (117,118). Ce résultat reflète la composition de la population africaine à majorité jeunes, notamment du Mali on estime à plus 60% la part des sujets de moins de 25 ans (109).

Evolution de la prévalence des cas de covid-19 dans le temps :

Nous avons observé une évolution constante de la covid-19 avec deux pics notamment de Février à avril 2021 avec un maximum de 146 cas et de Novembre 2021 à Janvier 2022 avec un maximum de 127 cas. Ces deux vagues couvrent les débuts d'années 2021 et 2022, deux périodes fraîches de l'année au Mali. Ce qui confirme la notion de saisonnalité de la covid-19 rapporté par les études notamment celle Alix ROUMAGNAC et al (119). Au-delà des paramètres non météorologiques (non-respect des mesures barrières ; assouplissement du confinement ; l'état de santé de la population...) ; il faut noter la capacité de mutation du virus. L'apparition du variant omicron en novembre 2021 (120) a beaucoup contribué à la deuxième vague du fait de ses divers caractéristiques rapportés par les études, période de transmissibilité (3 à 5 jours après l'apparition des symptômes) courte que le variant sauvage et son temps d'incubation (2,5 à 4,6 jours) plus courte que les autres variants préoccupantes(121). Smith et coll. ont constaté que le temps de doublement d'Omicron était de 4,28 jours, ce qui est près de la moitié de celui du variant Alpha (9,54 jours) (122). En janvier 2022 Joao et al ont détecté un cas de covid-19 dû au variant omicron d'origine malienne (123).

Notre résultat s'explique par le facteur climatique et le rôle du variant omicron.

Performance des plates-formes :

La comparaison est basée sur le paramètre appelé cycle seuil (CT) ou le nombre de cycles d'amplifications nécessaire pour que la plateforme détecte la présence du virus dans l'échantillon. Cette valeur est inversement proportionnelle à la charge virale. Pour les mêmes échantillons plus sa valeur est basse sur une plateforme plus celle-ci est considérée comme plus sensible.

L'analyse de nos données a permis d'observer une fréquence de positivité différente sur les trois plateformes avec 100% pour M2000 (référence) ; 97% pour CFX96 et 67% pour Himmingbird. Bien que les valeurs des CT de M2000 comparer aux CFX96 (28,225) et HUMMINGBIRD n'ont pas montré de différence significatives respectivement

$P = 0,5$ et $P = 0,2$.

Nos résultats étaient différents de ceux de Deborah et *al.* qui ont rapporté pour Abboott m2000 SARS-COV-2 une sensibilité de 99.1% et 97.6% respectivement à 7 et 14 jours de l'infection (124). Le kit ID SARS-COV-2/Influenza Triplex est jugé ayant une sensibilité élevée et une performance équivalente sur les intruments de PCR Quantstudios5, AriaMx, Rotor-Gene Q et CFX96 (125). Avec le kit Sansure, Dia et *al.* avait trouvé une sensibilité de 100% sur hummingbird (126).

Une étude canadienne de Charlène Ranadheera et *al.* avaient trouver une concordance entre les résultats de diverses plateformes qu'ils ont testés (127).

La différence de sensibilité entre nos plateformes pourrait s'expliquer par plusieurs facteurs. En effet le traitement des échantillons déjà positifs sur Abbott M2000 a été différé sur les autres plateformes, ce qui pourrait attribuer un avantage à Abbott M2000 comparé aux autres, en raison d'une éventuelle perte même minime de matériel génétique.

CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

7 Conclusion et recommandations

7.1 Conclusion :

Notre étude confirme plusieurs résultats épidémiologiques : la population jeune de sexe masculin était plus susceptible d'être infectées par la COVID-19 que le sexe féminin.

Le m2000 est la plate-forme la plus sensible dans la détection du SARS-COV-2.

Ce travail doit se poursuivre avec un échantillon plus représentatif à la recherche des variants et géotypes des souches retrouvés.

7.2 Recommandations :

Nos recommandations s'adressent :

Au laboratoire biomédicale du CHU de Point G :

- Utiliser principalement le m2000 pour les tests moléculaires du covid-19.

Au autorités sanitaires et politiques :

- De Mettre à disposition des laboratoires les ressources humaines et matériels suffisantes pour permettre un bon fonctionnement du service.

REFERENCES

8 Références

1. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevalence of IgG antibody to SARS-associated coronavirus in animal traders--Guangdong Province, China, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 17 oct 2003;52(41):986-7.
2. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 20 févr 2020;382(8):727-33.
3. Lodé B, Jalaber C, Orcel T, Morcet-Delattre T, Crespin N, Voisin S, et al. Imagerie de la pneumonie COVID-19. *Journal D'Imagerie Diagnostique et Interventionnelle [Internet].* sept 2020 [cité 13 sept 2023];3(4):249-58. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7203047/>
4. World health organization [Internet]. 2020. Weekly epidemiological update - 22 December 2020. Disponible sur: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update---22-december-2020>
5. Mali COVID-19 Situation Report, 30 September 2020 [Internet]. mali: UNICEF; 2020 sept. Disponible sur: <https://www.unicef.org/documents/mali-covid-19-situation-report-30-september-2020>
6. Udugama B, Kadhiresan P, Kozlowski HN, Malekjahani A, Osborne M, Li VYC, et al. Diagnosing COVID-19: The Disease and Tools for Detection. *ACS Nano [Internet].* 28 avr 2020;14(4):3822-35. Disponible sur: <https://doi.org/10.1021/acsnano.0c02624>
7. Haute Autorité de Santé [Internet]. 2020. COVID-19 : avis favorable au prélèvement oropharyngé en cas de contre-indication au nasopharyngé. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3203097/fr/covid-19-avis-favorable-au-prelevement-oropharynge-en-cas-de-contre-indication-au-nasopharynge
8. Les Echos [Internet]. 2023. Le Covid-19 n'est plus une urgence sanitaire mondiale, affirme l'OMS. Disponible sur: <https://www.lesechos.fr/monde/enjeux-internationaux/le-covid-19-nest-plus-une-urgence-sanitaire-mondiale-affirme-loms-1941217>
9. PMC E. Virology: Coronaviruses. *Nature [Internet].* 1 janv 1968;220(5168):650-650. Disponible sur: <https://europepmc.org/article/PMC/PMC7086490>
10. Astrid V, Gouilh MA. Covid-19 Fiches et Documents SFM [Internet]. Société Française de Microbiologie. 2019. Disponible sur: <https://www.sfm-microbiologie.org/covid-19-fiches-et-documents-sfm/>
11. Kannan S, Shaik Syed Ali P, Sheeza A, Hemalatha K. COVID-19 (Novel Coronavirus 2019) - recent trends. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* févr 2020;24(4):2006-11.
12. Inserm [Internet]. 2022. Coronavirus et Covid-19 Du simple rhume au syndrome respiratoire aigu sévère. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/coronavirus-sars-cov-et-mers-cov/>
13. Ye ZW, Yuan S, Yuen KS, Fung SY, Chan CP, Jin DY. Zoonotic origins of human coronaviruses. *International Journal of Biological Sciences [Internet].* 15 mars 2020;16(10):1686-97. Disponible sur: <https://www.ijbs.com/v16p1686.htm>

14. V'kovski P, Kratzel, A, Steiner S, Stalder H, Thiel V. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. Nature [Internet]. 28 oct 2020;19. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/s41579-020-00468-6>
15. Schmidtke P. linked in. 2020. SARS-CoV-2 From the viral genome to protein structures. Disponible sur: <https://www.linkedin.com/pulse/sars-cov-2-part-2-from-viral-genome-protein-peter-schmidtke>
16. Yoshimoto FK. The Proteins of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS CoV-2 or n-COV19), the Cause of COVID-19. Protein J. juin 2020;39(3):198-216.
17. Jungreis I, Nelson CW, Arden Z, Finkel Y, Krogan NJ, Sato K, et al. Conflicting and ambiguous names of overlapping ORFs in the SARS-CoV-2 genome: A homology-based resolution. Virology. juin 2021;558:145-51.
18. Li G, Yaohua F, Yanni L, Tiantian Han. Coronavirus infections and immune responses - PubMed. wiley online library [Internet]. 25 avr 2020;92(4):424-32. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31981224/>
19. World health organization [Internet]. 2021. Déclaration sur la sixième réunion du Comité d'urgence du Règlement sanitaire international (2005) concernant la pandémie de maladie à coronavirus 2019 (COVID-19). Disponible sur: [https://www.who.int/fr/news/item/15-01-2021-statement-on-the-sixth-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-\(covid-19\)-pandemic](https://www.who.int/fr/news/item/15-01-2021-statement-on-the-sixth-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-(covid-19)-pandemic)
20. Fonction sous-génomique de l'ARN à brin négatif pendant l'infection par le virus de l'hépatite de la souris. - Résumé - Europe PMC [Internet]. Disponible sur: <https://europepmc.org/article/PMC/111917>
21. Transcription du coronavirus : les intermédiaires réplicatifs du virus de l'hépatite de souris sous-génomiques fonctionnent dans la synthèse d'ARN - PubMed [Internet]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2154591/>
22. Bonny V, Maillard A, Mousseaux C, Plaçais L, Richier Q. [COVID-19: Pathogenesis of a multi-faceted disease]. Rev Med Interne. juin 2020;41(6):375-89.
23. Epidemiology of COVID-19 - PubMed [Internet]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32299206/>
24. GOZLAN M. Il était une fois les coronavirus. Advances in Virus Research [Internet]. 27 mars 2020;163-88. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0065352718300010>
25. Growth in suckling-mouse brain of « IBV-like » viruses from patients with upper respiratory tract disease. | PNAS [Internet]. Disponible sur: <https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.58.6.2268>
26. SRAS : comprendre le virus et développer une thérapie rationnelle - PubMed [Internet]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16305493/>
27. Isolement d'un nouveau coronavirus d'un homme atteint de pneumonie en Arabie saoudite - PubMed [Internet]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23075143/>

28. The Guardian [Internet]. Le premier cas de Covid-19 s'est produit en novembre, selon les archives du gouvernement chinois - rapport. Disponible sur: <https://www.theguardian.com/world/2020/mar/13/first-covid-19-case-happened-in-november-china-government-records-show-report>
29. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019 - PubMed [Internet]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31978945/>
30. Institut Pasteur [Internet]. 2020. Maladie Covid-19 (nouveau coronavirus). Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/maladie-covid-19-nouveau-coronavirus>
31. CIDRAP [Internet]. 2020. China releases genetic data on new coronavirus, now deadly. Disponible sur: <https://www.cidrap.umn.edu/covid-19/china-releases-genetic-data-new-coronavirus-now-deadly>
32. World health organization [Internet]. 2020. Déclaration sur la deuxième réunion du Comité d'urgence du Règlement sanitaire international (2005) concernant la flambée de nouveau coronavirus 2019 (2019-nCoV). Disponible sur: [https://www.who.int/fr/news/item/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/fr/news/item/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov))
33. World health organization [Internet]. Appellation de la maladie à coronavirus (COVID-19) et du virus qui la cause. Disponible sur: [https://www.who.int/fr/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/fr/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it)
34. Le HuffPost [Internet]. 2020. Un cas de coronavirus recensé en Égypte, le premier en Afrique. Disponible sur: https://www.huffingtonpost.fr/international/article/un-cas-de-coronavirus-recense-en-egypte-le-premier-en-afrique_159715.html
35. Statista Infographies [Internet]. Infographie: Les pandémies les plus meurtrières au fil du temps. Disponible sur: <https://fr.statista.com/infographie/26184/bilan-victimes-pandemies-par-rapport-population-mondiale/>
36. Organisation Mondiale de la Santé [Internet]. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Disponible sur: <https://covid19.who.int>
37. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses - PubMed [Internet]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27344959/>
38. Geller C, Varbanov M, Duval RE. Human coronaviruses: insights into environmental resistance and its influence on the development of new antiseptic strategies. *Viruses*. 12 nov 2012;4(11):3044-68.
39. Shen KL, Yang YH, Jiang RM, Wang TY, Zhao DC, Jiang Y, et al. Updated diagnosis, treatment and prevention of COVID-19 in children: experts' consensus statement (condensed version of the second edition). *World J Pediatr*. juin 2020;16(3):232-9.
40. Yeo C, Kaushal S, Yeo D. Enteric involvement of coronaviruses: is faecal-oral transmission of SARS-CoV-2 possible? *Lancet Gastroenterol Hepatol*. avr 2020;5(4):335-7.

41. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *The Lancet* [Internet]. 7 mars 2020 [cité 31 déc 2023];395(10226):809-15. Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30360-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30360-3/fulltext)
42. He L, Ding Y, Zhang Q, Che X, He Y, Shen H, et al. Expression of elevated levels of pro-inflammatory cytokines in SARS-CoV-infected ACE2+ cells in SARS patients: relation to the acute lung injury and pathogenesis of SARS. *J Pathol*. nov 2006;210(3):288-97.
43. Early postmortem mapping of SARS-CoV-2 RNA in patients with COVID-19 and the correlation with tissue damage - PubMed [Internet]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33781385/>
44. Macrophages : un cheval de Troie dans le COVID-19 ? | Revues Nature Immunologie [Internet]. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/s41577-020-0317-2>
45. Miesbach W, Makris M. COVID-19: Coagulopathy, Risk of Thrombosis, and the Rationale for Anticoagulation. *Clin Appl Thromb Hemost* [Internet]. 1 janv 2020;26:1076029620938149. Disponible sur: <https://europepmc.org/articles/PMC7370334>
46. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy - PubMed [Internet]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32220112/>
47. Rabi FA, Al Zoubi MS, Kasasbeh GA, Salameh DM, Al-Nasser AD. SARS-CoV-2 and Coronavirus Disease 2019: What We Know So Far. *Pathogens*. 20 mars 2020;9(3):231.
48. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. - Abstract - Europe PMC [Internet]. Disponible sur: <https://europepmc.org/article/MED/32282863>
49. Fan YY, Huang ZT, Li L, Wu MH, Yu T, Koup RA, et al. Characterization of SARS-CoV-specific memory T cells from recovered individuals 4 years after infection. *Arch Virol*. 2009;154(7):1093-9.
50. Elsevier. Elsevier Connect. ACE2, IEC/ARAI et infections à COVID-19. Disponible sur: <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/medecine/ace2,-iecaraii-et-infections-a-covid-19>
51. Maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) - Symptômes, diagnostic et traitement | Meilleures pratiques BMJ.
52. Delirium and encephalopathy in severe COVID-19: a cohort analysis of ICU patients - PubMed [Internet]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32771053/>
53. Slooter AJC, Otte WM, Devlin JW, Arora RC, Bleck TP, Claassen J, et al. Updated nomenclature of delirium and acute encephalopathy: statement of ten Societies. *Intensive Care Med*. mai 2020;46(5):1020-2.
54. Enteric involvement in hospitalised patients with COVID-19 outside Wuhan | Semantic Scholar [Internet]. Disponible sur: <https://www.semanticscholar.org/paper/Enteric-involvement-in-hospitalised-patients-with-Wan-Li/bdcfde0d3f2016525d745bb5cc4053e87e19fd71>

55. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records - The Lancet. the lancet [Internet]. 7 mars 2020;395(10226). Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30360-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30360-3/fulltext)
56. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study - PubMed [Internet]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32171076/>
57. Covid-19 : le risque de maladie cardiovasculaire perdure pendant un an - Sciences et Avenir [Internet]. Disponible sur: https://www.sciencesetavenir.fr/sante/covid-long-l-infection-au-covid-19-augmente-le-risque-de-maladie-cardiovasculaire-pendant-au-moins-un-an_161261
58. Plaçais L, Richier Q. COVID-19 : caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques chez l'adulte, la femme enceinte et l'enfant. Une mise au point au cœur de la pandémie. La Revue de Médecine Interne [Internet]. 1 mai 2020;41(5):308-18. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0248866320301193>
59. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19 - PubMed [Internet]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32247631/>
60. undefined. [The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China]. Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi [Internet]. 1 févr 2020;41(2):145-51. Disponible sur: <https://europepmc.org/article/MED/32064853>
61. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med. 30 avr 2020;382(18):1708-20.
62. Giacomelli A, Pezzati L, Conti F, Bernacchia D, Siano M, Oreni L, et al. Self-reported Olfactory and Taste Disorders in Patients With Severe Acute Respiratory Coronavirus 2 Infection: A Cross-sectional Study. Clin Infect Dis. 28 juill 2020;71(15):889-90.
63. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China - PubMed [Internet]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31986264/>
64. Wei M, Yuan J, Liu Y, Fu T, Yu X, Zhang ZJ. Novel Coronavirus Infection in Hospitalized Infants Under 1 Year of Age in China. JAMA. 7 avr 2020;323(13):1313-4.
65. Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet Infect Dis. avr 2020;20(4):425-34.
66. santé log [Internet]. 2021. COVID-19 : Immunodépression, infection persistante et émergence de variantes. Disponible sur: <https://www.santelog.com/actualites/covid-19-immunodepression-infection-persistante-et-emergence-de-variantes>
67. Wei SQ, Bilodeau-Bertrand M, Liu S, Auger N. Incidence de la COVID-19 sur les issues de grossesse: examen systématique et méta-analyse. CMAJ : Canadian Medical Association Journal [Internet]. 5 mai 2021;193(22):E813. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8177934/>

68. Diriba K, Awulachew E, Getu E. The effect of coronavirus infection (SARS-CoV-2, MERS-CoV, and SARS-CoV) during pregnancy and the possibility of vertical maternal-fetal transmission: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Med Res.* 4 sept 2020;25(1):39.
69. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China - PubMed [Internet]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32167524/>
70. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study - PubMed [Internet]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32217556/>
71. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 24 janv 2020; Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2001017>
72. Lefeuve C, Przyrowski É, Ataire-Marchais V. Aspects virologiques et diagnostic du coronavirus Sars-CoV-2. *Actualités Pharmaceutiques* [Internet]. 31 oct 2020;59:18. Disponible sur: <https://hal.science/hal-03492858>
73. Abbott lance un test antigénique portable avec résultats en 15 minutes - Revue Pharma [Internet]. Disponible sur: <https://www.revuepharma.fr/2020/09/abbott-lance-un-test-antigenique-portable-avec-resultats-en-15-minutes/>
74. Li Z, Yi Y, Luo X, Xiong N, Liu Y, Li S, et al. Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis. *J Med Virol.* sept 2020;92(9):1518-24.
75. Davenne E, Giot JB, Huynen P. [Coronavirus and COVID-19 : focus on a galloping pandemic]. *Rev Med Liege.* avr 2020;75(4):218-25.
76. SARS-CoV-2 - Produits pour le diagnostic - Tests RT-qPCR Hexabiogen [Internet]. Disponible sur: <https://www.hexabiogen.com/achat/cat-sars-cov-2-produits-pour-le-diagnostic-5087.html>
77. Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, Gholamrezanezhad A. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) imaging reporting and data system (COVID-RADS) and common lexicon: a proposal based on the imaging data of 37 studies. *Eur Radiol.* sept 2020;30(9):4930-42.
78. Simpson S, Kay FU, Abbara S, Bhalla S, Chung JH, Chung M, et al. Radiological Society of North America Expert Consensus Statement on Reporting Chest CT Findings Related to COVID-19. Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA - Secondary Publication. *J Thorac Imaging.* juill 2020;35(4):219-27.
79. Wang Y, Dong C, Hu Y, Li C, Ren Q, Zhang X, et al. Temporal Changes of CT Findings in 90 Patients with COVID-19 Pneumonia: A Longitudinal Study. *Radiology.* août 2020;296(2):E55-64.
80. Therapeutics and COVID-19: Living guideline, 13 January 2023 [Internet]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2023.1>
81. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Preliminary Report. Reply. *N Engl J Med.* 3 sept 2020;383(10):994.
82. Early High-Titer Plasma Therapy to Prevent Severe Covid-19 in Older Adults - PubMed [Internet]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33406353/>

83. Sullivan DJ, Gebo KA, Shoham S, Bloch EM, Lau B, Shenoy AG, et al. Early Outpatient Treatment for Covid-19 with Convalescent Plasma. *NEW ENGL J MED* [Internet]. 5 mai 2022;386(18):1700-11. Disponible sur: <https://scholars.mssm.edu/en/publications/early-outpatient-treatment-for-covid-19-with-convalescent-plasma>
84. Troxel AB, Petkova E, Goldfeld K, Liu M, Tarpey T, Wu Y, et al. Association of Convalescent Plasma Treatment with Clinical Status in Patients Hospitalized with COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA network open* [Internet]. 2022;E2147331. Disponible sur: <http://www.scopus.com/inward/record.url?scp=85123879119&partnerID=8YFLogxK>
85. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 28 juill 2020;71(15):732-9. Disponible sur: <https://academic.oup.com/cid/article/71/15/732/5801998>
86. Chaudhuri D, Sasaki K, Karkar A, Sharif S, Lewis K, Mammen MJ, et al. Corticosteroids in COVID-19 and non-COVID-19 ARDS: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Medicine* [Internet]. 2021;47(5):521. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8054852/>
87. Zimmermann P, Ziesenitz VC, Curtis N, Ritz N. The Immunomodulatory Effects of Macrolides-A Systematic Review of the Underlying Mechanisms. *Front Immunol*. 2018;9:302.
88. Hadid T, Kafri Z, Al-Katib A. Coagulation and anticoagulation in COVID-19. *Blood Rev* [Internet]. mai 2021;47:100761. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7543932/>
89. Im JH, Je YS, Baek J, Chung MH, Kwon HY, Lee JS. Nutritional status of patients with COVID-19. *Int J Infect Dis*. nov 2020;100:390-3.
90. Moghaddam A, Heller RA, Sun Q, Seelig J, Cherkezov A, Seibert L, et al. Selenium Deficiency Is Associated with Mortality Risk from COVID-19. *Nutrients*. 16 juill 2020;12(7):2098.
91. Briegel J. [High-dose vitamin C administration in patients with sepsis and acute respiratory distress syndrome: comments on the CITRIS-ALI study]. *Anaesthesist*. déc 2019;68(12):852-3.
92. Waqas Khan HM, Parikh N, Megala SM, Predeteanu GS. Unusual Early Recovery of a Critical COVID-19 Patient After Administration of Intravenous Vitamin C. *Am J Case Rep*. 25 juill 2020;21:e925521.
93. Carlucci PM, Ahuja T, Petrilli C, Rajagopalan H, Jones S, Rahimian J. Zinc sulfate in combination with a zinc ionophore may improve outcomes in hospitalized COVID-19 patients. *J Med Microbiol*. oct 2020;69(10):1228-34.
94. Tobin MJ. Basing Respiratory Management of COVID-19 on Physiological Principles. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 juin 2020;201(11):1319-20.
95. Directives de prise en charge et de protection du personnel de santé dans le cadre de la maladie à COVID-19 [Internet]. Disponible sur: <http://www.sante.gov.ml/index.php/2014-11-10-17-29-36/documents-standards/item/3572-directives-de-prise-en-charge-et-de-protection-du-personnel-de-sante-dans-le-cadre-de-la-maladie-a-covid-19>

96. Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, et al. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses*. 27 mars 2020;12(4):372.
97. Rawat K, Kumari P, Saha L. COVID-19 vaccine: A recent update in pipeline vaccines, their design and development strategies. *Eur J Pharmacol*. 5 févr 2021;892:173751.
98. World health organization [Internet]. 2021. WHO 2019-nCoV-vaccines-SAGE-recommendation-Sinovac-CoronaVac-2021. Disponible sur: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/341454/>
99. T TL, Z A, A K, R GR, S T, M S, et al. The COVID-19 vaccine development landscape. *Nature reviews Drug discovery* [Internet]. mai 2020;19(5). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32273591/>
100. Jones I, Roy P. Sputnik V COVID-19 vaccine candidate appears safe and effective. *The Lancet* [Internet]. 20 févr 2021;397(10275):642-3. Disponible sur: [https://www.thelancet.com/article/S0140-6736\(21\)00191-4/fulltext](https://www.thelancet.com/article/S0140-6736(21)00191-4/fulltext)
101. Canada S. Vaccin Nuvaxovid de Novavax contre la COVID-19 [Internet]. 2022. Disponible sur: <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/covid19-industrie/medicaments-vaccins-traitements/vaccins/novavax.html>
102. Keech C, Albert G, Cho I, Robertson A, Reed P, Neal S, et al. Phase 1–2 Trial of a SARS-CoV-2 Recombinant Spike Protein Nanoparticle Vaccine. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2 sept 2020; Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2026920>
103. Innocuité et efficacité du vaccin NVX-CoV2373 Covid-19 - PubMed [Internet]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34192426/>
104. EMA. European Medicines Agency. 2021. Nuvaxovid. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nuvaxovid>
105. EMA. European Medicines Agency. 2021. COVID-19 vaccines. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/covid-19-vaccines>
106. COSENTINO PP. Comprendre le vaccin à ARN BNT162B2 (contre le SARS CoV 2) à l'aide de Geniegen 2 [Internet]. *Sciences de la Vie et de la Terre*. 2021. Disponible sur: <https://www.pedagogie.ac-nice.fr/svt/?p=2967>
107. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine - PubMed [Internet]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33301246/>
108. Moderna Inc / « chronic » | SEC filings | CapEdge [Internet]. Disponible sur: <https://capedge.com/search?q=0001682852%20%22chronic%22&sort=score>
109. Mali : Aperçu des Besoins Humanitaires 2023 (décembre 2022) - Mali | ReliefWeb [Internet]. 2023. Disponible sur: <https://reliefweb.int/report/mali/mali-aperçu-des-besoins-humanitaires-2023-décembre-2022>
110. Oumar S, Allasseini B, Ousmane Boua T, Moussa Hama S, Djibril K, Charles D, et al. Profil épidémiologique de la COVID-19 dans la région de Tombouctou au Mali. *Mali méd (En ligne)* [Internet]. 2021;51-6. Disponible sur: https://www.malimedical.org/wp-content/uploads/2021/07/11_36_2_2021.pdf

111. Haïdara DBS, Al E. Covid-19 : Aspects épidémiocliniques, thérapeutiques et évolutifs des Patients pris en charge. Cas de l'Hôpital de Sikasso – Mali. *Revue Malienne d'Infectiologie et de Microbiologie* [Internet]. 30 avr 2022;17(1):17-23. Disponible sur: <https://www.revues.ml/index.php/remim/article/view/2217>
112. Cissoko M, Landier J, Bendiane M, Sangaré A, Katile A, Berthé I, et al. Séroprévalence SARS-CoV-2 au Mali : résultats d'une enquête transversale. *Infect Dis Now* [Internet]. août 2021 [cité 3 janv 2024];51(5):S71. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8327564/>
113. Diarra A, Traore AM, Touré MK, Traore B, Kodio M, Coulibaly YI, et al. Profil Épidémioclinique des Patients Infectés par le COVID -19 à l'Hôpital de Dermatologie de Bamako. *HEALTH SCIENCES AND DISEASE* [Internet]. 25 avr 2021;22(5). Disponible sur: <http://www.hsd-fmsb.org/index.php/hsd/article/view/2659>
114. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA* [Internet]. 26 mai 2020;323(20):2052-9. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7177629/>
115. Alasia D, Owhonda G, Maduka O, Nwadiuto I, Arugu G, Tobin-West C, et al. Clinical and epidemiological characteristics of 646 hospitalised SARS-Cov-2 positive patients in Rivers State Nigeria: a prospective observational study. *Pan Afr Med J.* 2021;38:25.
116. Congy-Jolivet N, Cenac C, Dellacasagrande J, Puissant-Lubrano B, Apoil PA, Guedj K, et al. Monocytes are the main source of STING-mediated IFN- α production. *eBioMedicine* [Internet]. 1 juin 2022;80. Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS2352-3964\(22\)00228-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS2352-3964(22)00228-6/fulltext)
117. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* [Internet]. 2020;395(10223):497-506. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7159299/>
118. Chanda-Kapata P, Kapata N, Zumla A. COVID-19 and malaria: A symptom screening challenge for malaria endemic countries. *International Journal of Infectious Diseases* [Internet]. 1 mai 2020;94:151-3. Disponible sur: [https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712\(20\)30223-X/fulltext](https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712(20)30223-X/fulltext)
119. Roumagnac A, de Carvalho Filho E, Bertrand R, Banchereau AK, Lahache G. Étude de l'influence potentielle de l'humidité et de la température dans la propagation de la pandémie COVID-19. *Médecine de Catastrophe - Urgences Collectives* [Internet]. 1 mars 2021;5(1):87-102. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1279847921000021>
120. World health organization [Internet]. 2021. Classification de l'Omicron (B.1.1.529) : Variant préoccupant du SARS-CoV-2. Disponible sur: [https://www.who.int/fr/news/item/26-11-2021-classification-of-omicron-\(b.1.1.529\)-sars-cov-2-variant-of-concern](https://www.who.int/fr/news/item/26-11-2021-classification-of-omicron-(b.1.1.529)-sars-cov-2-variant-of-concern)
121. Le variant préoccupant Omicron de la COVID-19 et sa transmissibilité — Ce que nous savons jusqu'à présent [Internet]. *Public health ontario*; 2023. Disponible sur: <https://santepubliqueontario.ca>.
122. Smith BF, Graven PF, Yang DY, Downs SM, Hansel DE, Fan G, et al. Using Spike Gene Target Failure to Estimate Growth Rate of the Alpha and Omicron Variants of SARS-CoV-2. *Journal of*

Clinical Microbiology [Internet]. avr 2022;60(4). Disponible sur:
<http://www.scopus.com/inward/record.url?scp=85128801356&partnerID=8YFLogxK>

123. Gesto JSM, Cabanelas A, Farjun B, dos Santos MC, Fidalgo-Neto AA, Kuriyama SN, et al. Implemented occupational health surveillance limits the spread of SARS-CoV-2 Omicron at the workplace. *Frontiers in Medicine* [Internet]. 2022;9. Disponible sur:
<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2022.910176>
124. Aragon D, Young H, Wilson ML, Knepper BC, Triplett L, Bacon T. 424. Sensitivity Results for the Abbott m2000 PCR Assay of SARS-CoV-2 at a Denver, Colorado Medical Center. *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 31 déc 2020;7(Suppl 1):S279. Disponible sur:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7777296/>
125. Innovative Diagnostics [Internet]. DI SARS-CoV-2 MOC/I Multiplex (CE-IVD). Disponible sur:
<https://www.innovative-diagnostics.com/fr/produit/di-sars-cov-2-moc-i-multiplex-fr/>
126. APHRO-COV [Internet]. 2021. Retour d'expérience sur la mise en place du diagnostic par RT-PCR de la COVID-19 (SARS-CoV-2) au CHNU de FANN au Sénégal dans le cadre du projet APHRO-CoV. Disponible sur: <https://www.Aphro-cov.com>
127. Ranadheera C, Antonation K, Corbett C. Comparaison de quinze tests d'amplification de l'acide nucléique du SRAS-CoV-2 utilisés dans le cadre du Programme national de vérification de la compétence en matière de SRAS-CoV-2 du Réseau canadien de laboratoires d'intervention, mai 2020 à juin 2021. *RMTC* [Internet]. 31 mai 2023;49(5):203-13. Disponible sur:
<https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/documents/services/reports-publications/canada-communicable-disease-report-ccdr/monthly-issue/2023-49/issue-5-may-2023/ccdrv49i05a03f-fra.pdf>

ANNEXES

9 ANNEXES

FICHE SIGNALETIQUE :

Nom : DIOP

Ville de soutenance : Bamako

Prénom : SIDY HAMED

Section : Pharmacie

E-mail : diopsidyhamed@gmail.com

Secteurs d'intérêt :

Nationalité : Malienne

Biologie moléculaire/Virologie

Année universitaire : 2022 - 2023

Lieu de dépôt : bibliothèque de la FMOS et FAPH

Titre de la thèse :

Prévalence de l'infection à covid-19 par le diagnostic moléculaire au C.H.U du point G de mai 2020 à mars 2022.

RESUME :

Introduction :

La pandémie à coronavirus qui a commencé en fin 2019 en Chine, a causée des lourdes conséquences humaines économiques et sociales. Avoir une vue d'ensemble sur les tests de diagnostics moléculaire effectués afin de déterminer la prévalence du covid et la sensibilité des plateformes était notre principal objectif.

Méthodes :

L'étude s'est déroulée au niveau laboratoire du CHU du point G, elle a pris en compte l'ensemble des tests RT-PCR covid-19 entre Mai 2020 et Mars 2022 pour les échantillons biologiques de type oro/nasopharyngé des personnes qui venait dans le cadre d'un dépistage et dont les informations complètes étaient disponibles sous de document physique ou électronique.

Trente et trois 33 des échantillons positifs ont été testés sur les trois 3 plateformes RT-PCR du laboratoire du CHU afin de comparer leurs sensibilités de détection du virus.

Résultats :

Les cas positifs représentaient 22,1% des personnes dépistées. Dans notre étude les hommes représentaient 52,4% de nos cas positifs et les femmes 47,6% avec un sex-ratio de 263/239 (1,10).

Nous avons obtenu une fréquence plus élevée dans la tranche d'âge [21-40] qui représente 34% des positifs. Le district de Bamako avait plus de cas positifs avec 86,5%.

Le taux sensibilité des trois plateformes était différent. Il n'y avait des différences significatives entre les moyennes de CT par rapport au plateformes de référence P= 0,5 (CFX96 et M2000) et P=0,2(HUMMINGBIRD et M2000).

Mots-clés : SARS-COV-2, COVID-19, CHU du Point G, RT-PCR, sensibilité des plateformes covid.

DATA SHEET:

Name: DIOP

Department: Pharmacy

First name: SIDY HAMED

Areas of interest:

Email: diopsidyhamed@gmail.com

Molecular biology/Virology

Nationality: Malian

Place of deposit: FMOS library and FAPH

Academic year: 2022 - 2023

Defense city: Bamako

Thesis title:

Prevalence of covid-19 infection by molecular diagnosis at the C.H.U du point G from May 2020 to March 2022.

SUMMARY :

Introduction :

The coronavirus pandemic, which began in late 2019 in China, has caused serious human, economic and social consequences. Having an overview of the molecular diagnostic tests performed to determine the prevalence of covid and the sensitivity of the platforms was our main objective.

Methods :

The study took place at the laboratory level of the CHU du point G, it took into account all the RT-PCR covid-19 tests between May 2020 and March 2022 for biological samples of the oro/nasopharyngeal type of people who came as part of a screening and whose complete information was available in physical or electronic form.

Thirty-three 33 of the positive samples were tested on the three 3 RT-PCR platforms of the CHU laboratory in order to compare their sensitivities for detecting the virus.

Results :

Positive cases represented 22,1% of people screened. In our study, men represented 52,4% of our positive cases and women 47,6% with a sex ratio of 263/239 (1.10).

We obtained a higher frequency in the age group [21-40] which represents 34% of positives. The Bamako district had more positive cases with 86,5%.

The sensitivity rate of the three platforms was different. There were significant differences between the CT means compared to the reference platforms $P = 0.86$ (CFX96 and M2000) and $P = 0.12$ (HUMMINGBIRD and M2000).

Keywords: SARS-COV-2, COVID-19, CHU du Point G, RT-PCR, sensitivity of covid platforms.

9.1 Méthodes d'étude au laboratoire :

9.1.1 Phase préanalytique :

9.1.1.1 Matériels :

9.1.1.1.1 Equipements de Protection Individuels :

BLOUSSE, gants, masque etc....

9.1.1.1.2 Matériels et équipements nécessaires :

Tableau XIII : Matériels et équipements selon les méthodes:

M2000 MANUEL	M2000 Automatique	Système CFX96/HMM
Agitateur	Agitateur	Cônes 1000 µl, et 100 µl, 5 µl
Bain marie	Automates M2000SP	Cryotubes 1,5 ml si aliquotage
Bande adhésif	Bain marie	Cupules réactionnelles 0,1ml
Blocs chauffant	Blocs chauffant	Extracteur d'ARN
Embout ART 100µl	Embout ASP 200µl	Pipettes P1000, P100, P20, P5-10,
Embout ART 1000µl	Embout conducteur ASP 1000µl	Poubelles de paille
Instrument m2000rt	Instrument m2000rt	Poubelles dessous Paillasse
Micro-centrifugeuse	Micro-centrifugeuse	Thermocycleur : CFX96/HUMMINGBIRD
Micropipette de 10µl à 100µl	Micropipette	
Micropipette de 100µl à 1000µl	micropipette de 100 à 1000µl	
Pipette Pasteur 4ml Rnase free	Plaque à puits profond	
Plaque PCR	Portoirs	
Portoire magnétique	Poste de Sécurité Microbiologique (PSM)	
Portoire non magnétique	Réaction vessels 5ml	
Portoirs tubes (50ml, 5ml, 1.5 ml)	Reagent vessels 200ml	
Poste de Sécurité Microbiologique (PSM)	Tubes de 5ml	
Puncher	Vortex	
Tube centrifuge (tube Falcon) de 50ml		
Tubes de 5ml		
Vortex		

9.1.1.2 Prélèvements :

9.1.1.2.1 Prélèvement nasopharyngé :

- Faire porter un masque chirurgical au patient à prélever
- Le préleveur s'équipe d'une surblouse, d'un masque FFP2, de lunettes de protection et d'une paire de gants
- Faire asseoir le patient Enlever le masque chirurgical du patient
- Maintenir la tête du patient inclinée en arrière
- Insérer l'écouvillon dans la narine, et le pousser délicatement le plus loin possible, parallèlement au palais (cf. schéma 1)
- Le laisser en place quelques secondes puis le retirer lentement en lui imprimant un léger mouvement rotatif
- Procéder de même pour l'autre narine avec le même écouvillon L'écouvillon est ensuite plongé dans le milieu de transport (cf. schéma 2)
- Casser la tige manuellement pour permettre la fermeture étanche du bouchon.

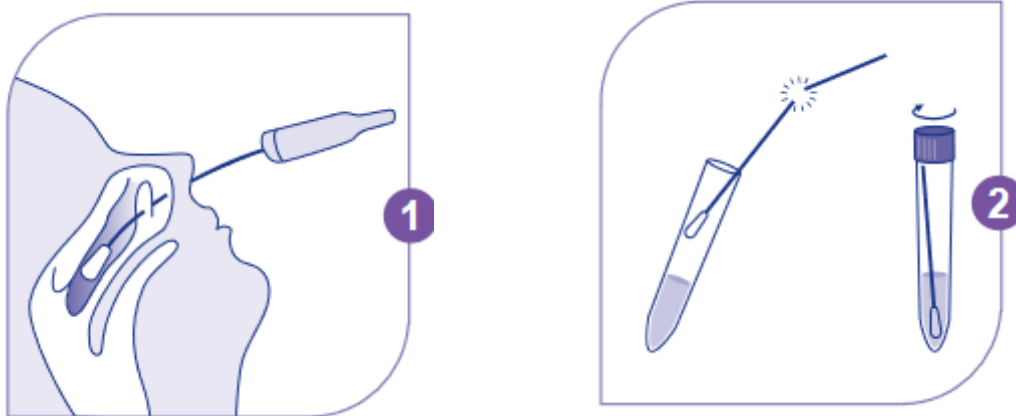


Figure 12 : Schémas Prélèvement nasopharyngée

9.1.1.2.2 Prélèvement oro-pharyngé :

- Identifiez l'échantillon :
 - Nom et date de naissance du patient / numéro national du patient ;
 - Date de l'échantillon ;
 - Numéro de l'échantillon (autocollant fourni par le laboratoire avec le code barre de l'échantillon - si disponible).

- Prenez une spatule en bois, et l'Eswab (bouchon rose).
- Indiquez au patient qu'on lui demandera de dire "AH" afin de soulever la luette.
Prévenez qu'un réflexe de bâillement peut être provoqué par l'opération.
- Penchez légèrement la tête en arrière du patient et demandez-lui de prendre une grande respiration.
- A l'aide d'une spatule en bois, poussez bien la langue vers le bas. Demandez au patient de dire "AH".

Placez l'écouvillon contre la paroi arrière de la gorge et pressez le 2 à 3 fois contre la paroi dorsale du pharynx, à gauche et à droite. Faites-le en douceur, mais de manière ciblée et rapide. Si vous ne réussissez pas un mouvement, demandez au patient de prendre une autre grande respiration et de dire "AH"

9.1.1.2.3 Procédure d'emballage et de transport :

- L'écouvillon sera mis en milieu de transport pour virus en veillant à bien le refermer de façon étanche,
- L'extérieur du tube est désinfecté à l'aide des désinfectants habituels virucides (de type Anios), Le tube de milieu de transport contenant l'écouvillon est ensuite mis dans un sachet plastique 95kPa avec buvard,
- Mettre ensuite le sachet 95kPa dans un sachet violet S14 (cf. photo 3),
- Mettre le bon de demande et la fiche de renseignements cliniques « Covid-19 (SARS-CoV-2) » dans la poche extérieure du sachet violet S14.
- conserver le tube de transport entre 2 et 25°C pendant 48 heures maximum. Si la livraison et le traitement dépassent 48 heures, les échantillons doivent être transportés dans de la neige carbonique et une fois en laboratoire congelés à -70°C ou moins.

9.1.1.2.4 Après prélèvements :

- Faire remettre le masque chirurgical au patient
- Le faire sortir de la pièce où a été réalisé le prélèvement
- Nettoyer les surfaces ayant été en contact avec le patient à l'aide des désinfectants usuels virucides tels que l'hypochlorite de sodium 0.5 %, l'acide peracétique/péroxyde d'hydrogène, l'éthanol ou l'isopropanolol 70%, Glutaraldéhyde...
- Enlever dans cet ordre : les gants puis la surblouse, faire une friction des mains avec un gel ou solution hydroalcoolique puis enlever les lunettes et le masque

- Se laver les mains
- Finir par une friction des mains au gel/solution hydroalcoolique..

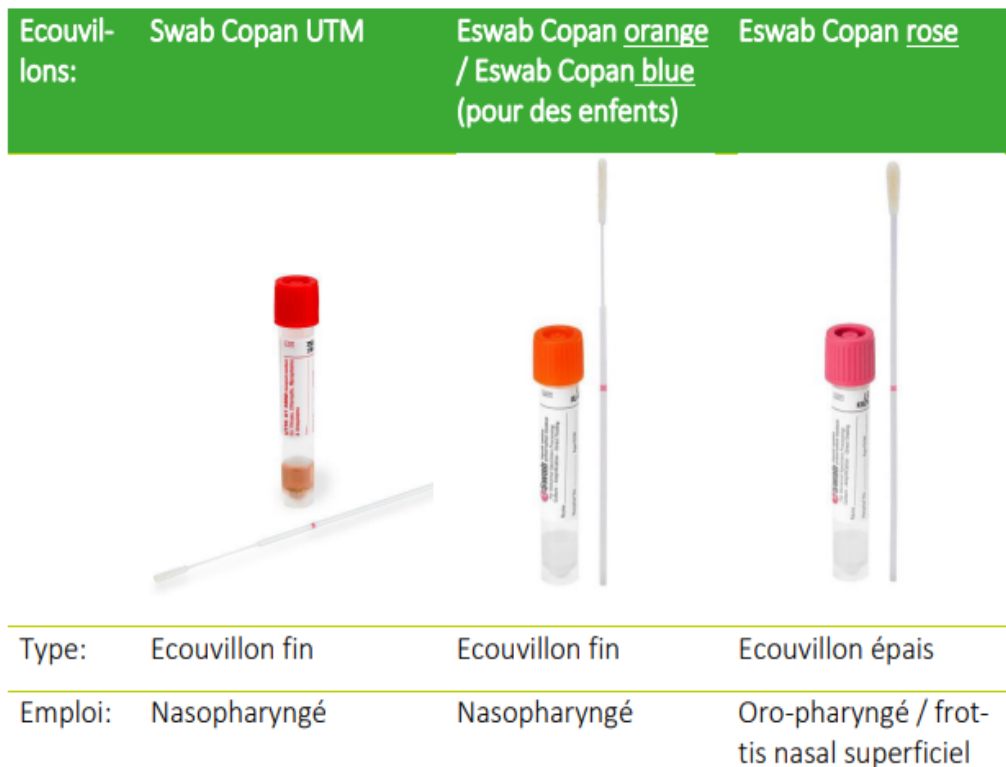


Figure 13 : Type d'écouvillon de prélèvements

9.1.1.3 Phase d'Inactivation :

L'inactivation sert à rendre l'échantillon non infectieux.

Dans le BSL 2 et BSL 3 : Inactivation des échantillons s'effectue comme suit :

Inactivation du matériel hautement infectieux a lieu avant l'extraction et consiste à :

- Transférer 200µl de l'échantillon dans un microtube stérile de 1.5ml ;
- Puis ajout du tampon de lyse sous PSM, vortexer et incubé pendant 10 min,
- Ensuite inactivation à la chaleur (bain marie) à 65°C pendant 20min

9.1.2 Phase analytique :

9.1.2.1 Principe de la RT-PCR :

La réaction de polymérisation en chaîne (PCR) est une méthode utilisée pour copier rapidement un gène ou une région spécifique du gène cible en utilisant plusieurs composants différents tels que les amorces, les désoxynucléosides triphosphates (dNTP), l'acide désoxyribonucléique thermostable (ADN) polymérase (i.e. enzyme), et le tampon de chlorure de magnésium (MgCl₂). Dans sa forme conventionnelle, la PCR comprend trois étapes :

- Dénaturation du double brin de l'ADN en simple brin à 95°C pendant 15 à 60 secondes;
- Hybridation des amorces sur des régions spécifiques d'un brin simple d'ADN entre 47°C et 60°C pendant 30 à 60 secondes ; et
- Elongation, facilité par l'enzyme ADN polymérase, du brin simple d'ADN pour former un double brin d'ADN à 72°C pendant 30 à 180 secondes (en fonction de la réactivité, ou de la vitesse, de l'enzyme et la longueur du brin de l'acide nucléique à synthétiser).

NB : Les températures et durées décrites ci-dessus varieront en fonction du type de polymérase utilisée et du gène cible.

La PCR par retro-transcription, ou RT-PCR, est le processus de conversion de l'ARN en simple brin d'ADN complémentaire (ADNc) à l'aide de la transcriptase inverse (polymérase) et des amorces d'ADN ; l'ADNc est ensuite amplifié par PCR.

Le succès de la RT-PCR et de la RT-PCR en temps réel dépend de la qualité de l'ARN extrait. L'étape consiste à extraire et concentrer les acides nucléiques cibles pour rendre la cible accessible pour amplification, et pour éliminer les inhibiteurs potentiels d'amplification de l'extrait.

Nous avons utilisé la technologie des particules paramagnétiques pour l'extraction d'ARN :

Dans cette technique l'utilisation de billes magnétiques ayant un revêtement individuel leur permettant d'avoir l'affinité pour des molécules spécifiques dans un échantillon, telles que l'ADN, l'ARN ou les protéines, permet l'isolation et la séparation des différentes particules dans un échantillon. Seul l'ARN se lie aux billes magnétiques enrobées, laissant dans la solution tous les contaminants restants.

9.1.2.2 Contre de qualité :

Dans un laboratoire d'analyse médicale Est un processus utilisé pour contrôler et évaluer le processus analytique qui produit les résultats des patients.

9.1.2.3 Les différents types de contrôles de qualités :

9.1.2.3.1 Contrôle Interne de qualité :

Ensemble des processus mise en œuvre en vue de permettre un CQ des analyses au fur et à mesure de leurs exécutions.

LORS DE RT-PCR les CIQ effectue sont:

- **Etalonnage optique :**

Le Calibrage optique des thermocycleurs est nécessaire pour la mesure précise et la discrimination de la fluorescence du colorant pendant le Test SARS-CoV-2.

- **Détection de l'inhibition :**

Une quantité définie et cohérente d'acide nucléique IC est introduite dans chaque échantillon et contrôle au début du préparation d'échantillon et mesuré sur le thermocycleur pour démontrer le traitement approprié des échantillons et la validité du test. L'IC est constitué d'une séquence d'ARN sans rapport avec les séquences cibles du virus SARS-CoV-2.

- **Contrôles négatifs et positifs :**

Un contrôle négatif et un contrôle positif sont inclus dans chaque ordre de test pour évaluer la validité de l'analyse afin de générer un résultat valide.

Si les contrôles négatifs ou positifs sont hors limites, tous les échantillons et contrôles de cette série doivent être retraités.

La présence du virus SARS-CoV-2 ne doit pas être détectée dans le contrôle négatif ceci est indicateur d'une contamination.

9.1.2.3.2 Contrôle Interne de Qualité Externalisé (CIQE) :

Fait appel aux résultats de CIQ qui sera traité statistiquement par Organisateur pour comparaison inter-laboratoire et afin d'estime la justesse et la fidélité.

9.1.2.3.3 Evaluation Externe de la Qualité :

EEQ est une Procédure d'évaluation des performances par le biais d'une comparaison inter-laboratoire d'échantillons par une tierce organisation avec un calendrier bien déterminé.

Le Laboratoire de biologie moléculaire du CHU point G est dans un processus d'EEQ du prestataire Oneworld Accuracy en matière de covid, ou elle se maintient encore par la pertinence des résultats de contrôles.

9.1.2.4 Plateformes de biologie moléculaire utilisée

9.1.2.4.1 Système abboott M 2000 sp/ M 2000 rt :

Le Système m2000 est un système fermé c'est-à-dire les Kits d'extraction et d'amplification sont fournis par le fabriquant.

➤ **Réactifs nécessaire**

- Sample preparation système DNA
- Ethanol absolue
- Kit d'Amplification SARS COV2 ;
- Kit de contrôle SARS COV2 ;
- Kit de calibration optique ;

➤ **Mode opératoire manuel :**

NB : Commencer à décontaminer la paillasse avec l'eau de javel diluée au 1/10, ensuite l'eau distillée et enfin par l'alcool (Ethanol).

➤ **Extraction proprement dite :**

NB : Avant de procéder à l'extraction, veuillez préparer :

- Tampon de lyse en ajoutant 35 ml d'éthanol pur (95-100%) dans le flacon de lyse (mLysis buffer)
- Solution de lavage 1 en ajoutant 23 ml d'éthanol pur (95-100%) dans le flacon mWash1
- Solution de lavage 2 en ajoutant 70 ml d'éthanol pur (95-100%) dans le flacon mWash2

1 - Ajouter 40 µl de microparticule dans chaque tube de 5 ml correspondant.

- 2 - Ajouter 1200µl de contrôle interne dans la solution de lyse. Ensuite ajouter 2,4 ml (3x800µl) de solution de lyse reconstituée dans chaque cupule correspondant (contrôle négatif, contrôle positif ainsi que les 22 échantillons).
- 3 - Ajouter 1 ml d'éluât de sang total traité dans les cupules de réactions ainsi que les deux contrôles et incuber le tout à 50°C pendant 20 min.
- 4 - Déposer les tubes dans des portoirs magnétiques pour séparation à la température ambiante.
- 5 - Procéder à un premier lavage en prenant 0,7 ml de m wash1 ; ensuite transférer les tubes dans des cupules de 1,5 ml.
- 6 - Faire un deuxième lavage en prenant 0,8 ml de m wash2. Répéter pour un total de 2 lavages.
- 7 - Après avoir enlevé tout le surnageant ; incuber les cupules de réactions à 75°C pendant 10 min pour évaporation.
- 8 - Au bout des 10 min faire sortir les cupules ; les déposer dans un portoir non magnétique et ajouter 88 µl d'éluât et incubé pendant 10 min
- 9 - Placer les cupules dans le portoir magnétique. Après séparation ajouter 50 µl du surnageant dans chaque tubes PCR contenant 50 µl de réactif d'amplification reconstitué.
- 10 - Recouvrir l'ensemble de la plaque PCR avec un plastique adhésif et centrifuger tout pendant 3 min à l'aide d'une centrifugeuse « SIGMA » pour éliminer les bulles d'air.
- 11 - Ainsi la plaque est prête pour le lancement au niveau de l'automate m2000rt.

➤ **Préparation du Mix :**

Pendant la dernière phase incubation faire sortir le réactif de mix.

- 1- Décongeler et vortexer.
- 2- Reconstituer le mix en ajoutant **271 µl** de R1 dans R3 par aspiration et refoulement.
- 3- Ensuite ajouter **949 µl** de R2 dans R3 tout en aspirant et refoulant à l'aide de la pipette.
- 4- Aspirer tout le contenu de R3 et transférer dans un tube de 5ml.
- 5- Ajouter **50ul** du mix reconstitué dans chaque puits de la plaque PCR
- 6- Ajouter **50ul** des calibrateurs ; contrôles et des échantillons dans chaque puits correspondant par aspiration et refoulement.
- 7- Bien fermer la microplaque et homogénéiser jusqu'à disparition complète des bulles d'air.

8- Procéder au lancement. (Voir SOP m200rt).

NB : la préparation du master mix se passe dans la salle mix.

1.1.Amplification et détection (voir SOP m2000rt)

➤ **Interprétation des résultats du Thermocycleur Abbott M2000 :**

La validation des résultats de PCR avec le kit Abbott SARS-Cov2 sur la plateforme Abbott M2000 sp/ rt tient compte calibrations optiques de l'appareils (fluochromes actifs), des courbes d'amplification de contrôle interne, des contrôle positifs et négatifs et des inhibitions possibles dans chaque puit. Ainsi le tableau ci-dessous résume les conditions de validation d'une série de sur le système Abbott M2000 sp/ rt :

NB : pour les échantillon négatifs les résultats apparaissent « not detected » (indetectable) sans valeur de CT ; pour les positifs les valeurs de CT «CN (Cycle Number)» s'affichent ex : 26.12 CN.

Tableau XIV : Interprétation des résultats PCR sur M2000rt :

Sample ID	Sample Type	Assay	Result	Interpretation	Flags	Error Code
Cov-2_NEG	Control	SARS-CoV-2	Not Detected			
Cov-2_NEG	Control	SARS-CoV-2				XXXX ¹
Cov-2_POS	Control	SARS-CoV-2	XX.XX CN			
Cov-2_POS	Control	SARS-CoV-2				XXXX ²
Sample 1		SARS-CoV-2	XX.XX CN	Positive		
Sample 2		SARS-CoV-2	Not Detected	Negative		
Sample 3		SARS-CoV-2	XX.XX CN	Positive	IC ³	
Sample 4		SARS-CoV-2				XXXX ⁴
Sample 5		SARS-CoV-2	Not Detected	Negative	-QC+ QC ⁵	
Sample 6		SARS-CoV-2	XX.XX CN	Positive	-QC+ QC ⁵	

1 Error code generated due to negative control failure

2 Error code generated due to positive control failure

3 Patient Sample with positive amplification of target but failed internal control will produce valid result with a flag for internal control failure

4 Error code generated due to no amplification of target and internal control failure

5 Indicates a failed control, invalidating all results in the run. Users are instructed to rerun the samples starting at sample preparation

9.1.2.4.2 Les plateformes CFX96 et HUMMINGBIRD :

Les kits MAGMAX et ID SARS-COV 2/ Influenza Triplex ont été utilisés pour la détection du SARS-COV-2 sur les deux plate-formes CFX96 et HUMMINGBIRD.

- **Le kit d'extractions MAGMAX :**
 - Réactifs nécessaires

Ethanol moléculaire, Eau moléculaire et Kit MagMax

▪ **Préparation des réactifs**

- Préparer l'Ethanol à 80° à partir de l'Ethanol 99,8° : Pour 12 échantillons ajouter 5720µl d'Eau moléculaire à 20 ml d'Ethanol 99,8°. Si plus d'échantillons multiplier ces volumes d'Eau et d'Ethanol par 2 ou par n)
- Préparer le mélange de Liaison+Microparticules (Binding +Beads Mix) pour 1 échantillon :

Pipetter 265 µl de Binding solution dans un tube falcon

Ajouter 10 µl Beads à la solution déjà pipeter

• **Procédure d'extraction proprement dite**

1. Distribuer 500 µl de **Buffer** dans les puits C (C1 à Cn) de la Plaque à puits profond, **n** étant le nombre d'échantillons à extraire
2. Distribuer 500 µl d'**Ethanol à 80°** dans les puits E (E1 à En) de la Plaque à puits profonds
3. Distribuer 250 µl d'**Ethanol à 80°** dans les puits G (G1 à Gn)
4. Distribuer 5 µl de **Protéinase K** dans tous les puits A (A1 à An) de la Plaque à puits profonds
5. Ajouter 200 µl d'**Echantillons** (patients, contrôles et calibrateurs) aux puits A (A1 à An)
6. Ajouter 275 µl du mélange **Binding+Beads** dans les puits A (A1 à An)
7. Placer les **Peignes** dans les puits H (H1 à Hn) de la Plaque à puits profonds
8. Distribuer 50 µl de solution d'Elution dans les puits (1 à n) de la Strip, **n** étant le nombre d'échantillons à extraire
9. Passer à l'extraction sur le King Fischer avec le protocole **MPV Duo**
10. Recueillir les Extraits ARN dans le Strip pour l'**addition du Mix**

➤ **Le Kit d'amplification ID SARS-COV 2/ Influenza Triplex :**

• **Réactifs nécessaires**

- Kit ID SARS-COV-2/ Influenza Triplex composé des réactifs prêt à l'emploi : le PAC (Contrôle positif d'Amplification) et le ARM (Mélange Réactionnel d'Amplification)
- Le NAC (Contrôles Négatif d'Amplification) n'est pas présent dans le kit. Il correspond au dépôt 8µl de ARM et 5µl d'eau sans nucléase.

➤ **Préparation de la réaction d'Amplification par RT-PCR**

1. Rejoindre la zone de dépôt des échantillons
2. Décongeler à T° ambiante et l'abri de la lumière ARM et PAC. Homogénéiser (vortex) et placer sur un bloc réfrigérant ou glace
3. Distribuer 8 µL d'ARM-RESPI-Panel1 par puits.
4. Ajouter dans le mix réactionnel soit :
 - 5 µL d'ARN extrait de chaque échantillon à analyser
 - 5 µL de PAC-RESPI-Panel1
 - 5 µL de NEC extrait - 5 µL d'eau sans nucléase (NAC)
5. Couvrir la plaque ou les tubes avec un film adhésif ou des bouchons adaptés.
6. Centrifuger à 1000 rpm pendant 1 minute pour collecter tous les réactifs.
7. Passer à l'Amplification au thermocycleur CFX96 ou HUMMINGBIRD (Voir manuel d'utilisation du CFX96 ou HUMMINGBIRD)

➤ **Interprétation des résultats du Thermocycleur HUMMINGBIRD :**

Les gènes détectés sont fonction de fluorescence émissent dans chaque puits de lecture.

S'assurer que le contrôle interne IC, les contrôles (négatifs CN et positifs CP) traités en même temps que les échantillons et marqués par les fluorochrome Cy5, FAM et ROX sont amplifiés.

Les courbes d'amplifications de meme les valeurs de CT des échantillons positifs s'affichent sur l'écran du thermocycleur (figure ci-dessous).

Dans les puits de réaction négatifs s'affiche « **neg** ».

Sur le thermocycleur HUMMINGBIRD les résultats s'affichent comme suit :

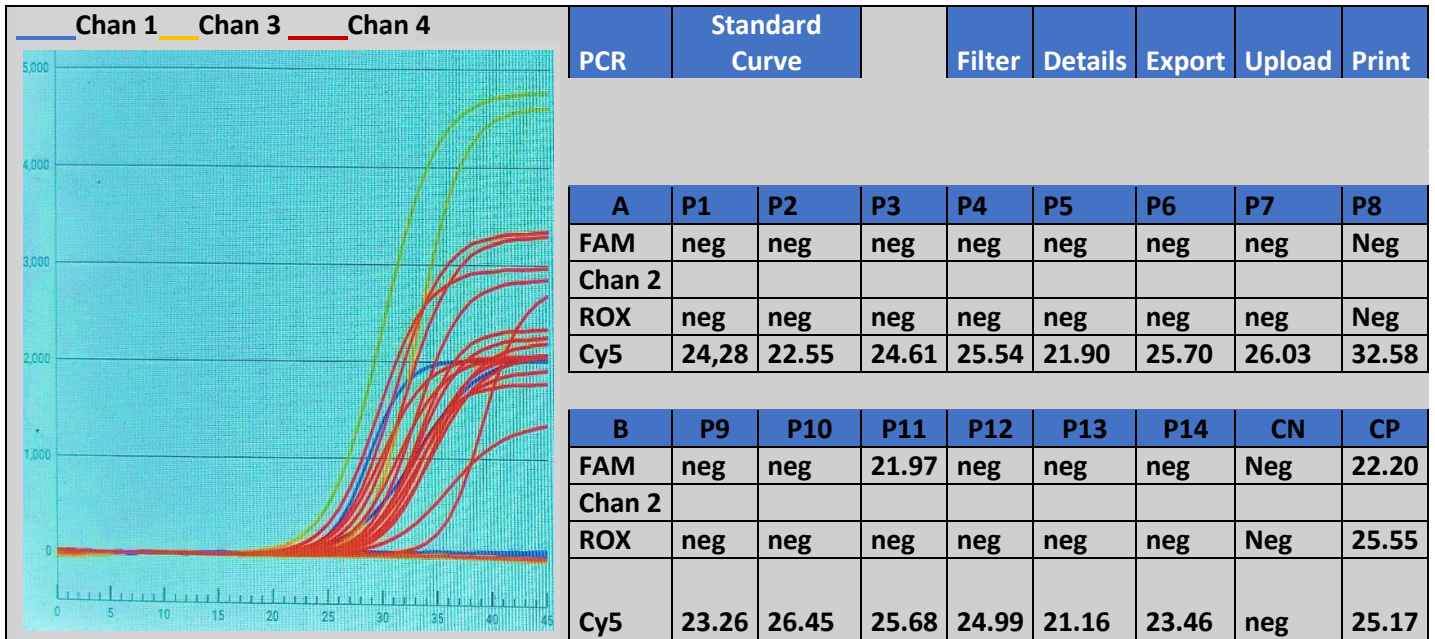


Figure 14 : Exemple de l'Image d'amplification s'affichant sur HUMMINGBIRD.

➤ **Interprétation des résultats du Thermocycleur CFX96 :**

Le contrôle Interne (IC), les contrôles positif d'amplification (PAC) et négatif d'amplification (NAC) du Kit ID Solution Triplex doivent être examinés avant d'interpréter les résultats du patient. Si les contrôles ne sont valides les résultats ne peuvent pas être interpréter.

Les données du graphique Amplification dans l'onglet Quantitation (Quantification) indiquent les unités de fluorescence relative (RFU) pour chaque puits et à chaque cycle. Chaque tracé dans le graphique représente les données obtenues à partir d'un fluorophore unique dans un puits. Ces données servent à déterminer les valeurs C(t) de chaque puits selon chaque fluorophore. Pour déterminer les valeurs C(t), le logiciel utilise l'un des deux modes suivants :

- Regression (Régression). Ce mode applique un modèle de régression non linéaire et à variables multiples à des tracés de puits individuels, puis il utilise ce modèle pour calculer une valeur C(t) optimale
- Single Threshold (Seuil unique). Ce mode utilise une valeur de seuil unique pour calculer la valeur C(t) sur la base du point de dépassement de seuil de tracés de fluorescence individuels

L'analyse des courbes de fluorescence nécessite l'élimination des bruits de fond (élimination des courbes parasites). Les échantillons dont les valeurs de CT sont à > 40 sont considéré négatif.

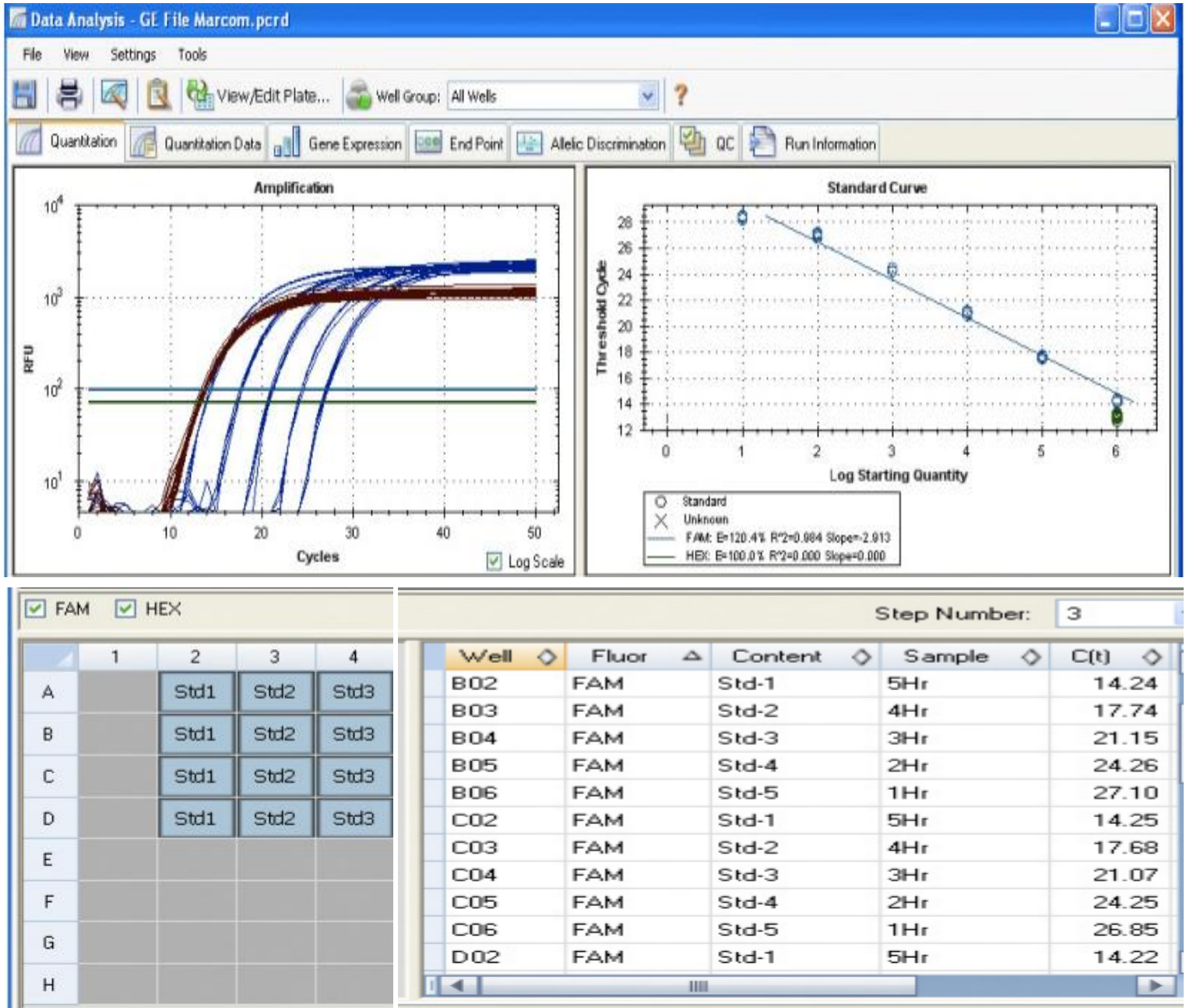


Figure 15 : Disposition de l'onglet Quantification de la fenêtre Analyse des données.

10 SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de les témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement

;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque

Je le jure