



UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUSSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE
PHARMACIE



MS0452021

**MEMOIRE DE FIN DE SPECIALITE
EN ANALYSES BIOLOGIQUES MEDICALES**

**ENQUÊTE CAP (Connaissances, Attitudes et Pratiques) relative au SARS-
CoV-2 au sein de la population marocaine un an après le début de la
pandémie**

**Présenté et soutenu publiquement par :
Dr. KONZI Kassang Manzama-Esso**

Pour l'Obtention du Diplôme National de Spécialité Médicale
en Analyses Biologiques Médicales

Sous la Direction de : Pr AABI Rachid et Pr. Ass. TAGAJDID Mohamed Rida

Dédicaces

A mes parents

En témoignage de leur amour et soutien

Que le Créateur les préserve en bonne santé

Et leur accorde longue vie

A mon frère et à mes sœurs

A chacune des belles âmes que j'ai la grâce de côtoyer au quotidien, mes amis.

REMERCIEMENTS

La réalisation de ce mémoire n'a été possible que grâce au concours de plusieurs personnes à qui je voudrais témoigner ma reconnaissance.

Tout d'abord, je voudrais adresser toute ma gratitude aux Professeurs qui ont dirigé ce mémoire : A Monsieur le Professeur AABI Rachid Professeur Agrégé en Microbiologie – Biologiste au Laboratoire de Virologie à l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V – Rabat ; je vous remercie d'avoir permis la réalisation de ce travail en m'encadrant par vos précieux conseils.

À Monsieur le Professeur TAGAJDID Mohamed Rida– Professeur Assistant en Microbiologie – Biologiste au Laboratoire de Virologie à l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V - Rabat. Je vous prie d'accepter toute ma gratitude pour la patience, la disponibilité et vos judicieux conseils qui ont contribué à alimenter ma réflexion.

A tous nos Maîtres, Professeurs de l'UPR de Biologie Médicale, vous trouverez en ce manuscrit les fruits du dévouement dont vous avez fait preuve durant les enseignements que vous nous avez prodigués. Aucun mot ne saurait exprimer l'étendue de ma gratitude.

Aux Professeurs Membres du Jury, je tiens à vous remercier pour votre présence, le temps que vous accorderez à sa lecture, ainsi que pour les remarques qui nous seront adressés afin d'améliorer ce travail.

Mes remerciements vont aussi aux Professeurs de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat, qui m'ont fourni les outils nécessaires à la réussite de mes études universitaires.

Un grand merci à l'ensemble de ma famille et plus particulièrement à mes parents et mes frères et sœurs pour leur amour ainsi que leur soutien inconditionnel.

A toutes les personnes qui ont pris le temps de participer à l'étude,
Je vous dis Merci.

Liste des abréviations :

2019-nCoV: 2019 Novel Coronavirus
ACE 2 : Enzyme de Conversion de l'Angiotensine 2
AP-1 : Activator Protein 1
ARN : Acide ribonucléique
CAP : Connaissances Attitudes et Pratiques
CCL : Motif Chemokine Ligand
CE : Certification Européenne
CoV : Coronavirus
COVID-19: Coronavirus Disease; Maladie à Coronavirus 2019
CRISPR/Cas : Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats/Cas 9
CXCL : C-X-C motif chemokine ligand
FDA : Food and Drug Administration
GSCF : Granulocyte colony-stimulating factor
IFN-1 : Interféron de type I
IFNAR : Interferon- α/β receptor
Ig : Immunoglobuline
IL : Interleukine
IP10 : Interferon gamma inducible protein 10
IRF : Iron Regulatory Factor
ISG : Interferon-stimulated genes
JAK/STAT : Janus kinases/ signal transducers and activators of transcription)
LAMP : Loop Associated Mediated
MCP1 : Monocyte chemoattractant protein-1
MDA-5 : Protéine différenciation-associée 5
MERS-CoV: Coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient
MIP1A : Macrophage inflammatory protein 1-alpha
NEAR : Nicking and extension amplification reaction
NF- κ B : Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells
Nsp : Non structural protein ; protéine non structurale
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
ORF : Open Reading Frame, Cadre de lecture ouvert
PD-1 : Programmed cell death protein 1
PRR : Pattern Recognition Receptors
RBD : Receptor Binding Protein
RIG-1 : Gène acide-inductible rétinolique I
RPA : Recombinase Polymerase Amplification
RT-PCR : Retro Transcriptase- Polymerase Chain Reaction
SARS-CoV: SARS coronavirus
SARS: Syndrome respiratoire aigu sévère
TACE : TNF- α converting enzyme
TIM-3 : T-cell immunoglobulin and mucin domain-containing protein-3
TLR : Toll like Receptor

TMA : Transcription mediated amplification

TMPRSS2 : Protéase transmembranaire à sérine 2

TNF- α : Tumor Necrosis Factor α

UV: Rayons Ultra-Violets

Liste des figures :

- Figure 1: Comparaison des génomes du SARS-CoV; MERS-CoV et SRAS-CoV2.[9]
Figure 2: Phylogénie des coronavirus [7].
Figure 3 : Structure en (A) et génome en (B) d'un Betacoronavirus [8]
Figure 4: Les mutations de la protéine Spike [14]
Figure 5 : Cycle de réplication du SRAS-CoV-2 [17]
Figure 6 : Les foyers de la COVID-19 à travers le monde (17/06/2021) [27].
Figure 7: Origine des premiers cas de la COVID-19 dans les pays à travers le monde [24]
Figure 8: Mécanismes physio-pathologiques de la COVID-19 (7)
Figure 9 : Physiopathologie de la COVID-19 [37]
Figure 10: Stratégie de pooling hiérarchique [53]
Figure 11: Stratégie de pooling non hiérarchique[53]
Figure 12 : Vue schématique de la reverse transcription loop-mediated isothermal amplification (RT-LAMP) assay.
Figure 13: Techniques de diagnostic moléculaire de la COVID-19[61]
Figure 14: Culture cellulaire du SRAS-CoV-2 (A):Cellules Vero E6 témoin négatif 10 jours post incubation (B) Effet cytopathogène du virus SARS-CoV-2 à J4 On observe de larges vacuoles dans les cellules. (C) Apparition d'un foyer d'infection précoce à J7 (D) Foyer d'infection : les cellules Vero E6 arrondies et réfringentes, sont en voie de lyse sous l'effet de l'infection virale (grossissement 400x).[63]
Figure 15 : Cinétique des marqueurs du diagnostic virologique de l'infection SARS-CoV-2 [66]
Figure 16: Manuels de procédure de veille et de Riposte à la COVID-19 du Ministère de la Santé Marocain [70,71]
Figure 17: Cycle de réplication du virus et cibles thérapeutiques [37]
Figure 18: Logigramme d'investigation et de suivi des contacts confirmés COVID-19.[71]
Figure 19 : Les mécanismes d'action des différents vaccins contre la COVID-19 [77].
Figure 20: Les phases des essais cliniques d'un nouveau vaccin [78]

Liste des tableaux :

- Tableau I : Les formes cliniques de la COVID-19 (36)
Tableau II : Les complications de la COVID- 19 (37)
Tableau III : Différents vaccins contre la COVID-19 et leur efficacité (75)
Tableau IV: Statut des différents vaccins à l'étude Avril 2021 (86)
Tableau V : Attribution des points aux réponses de la section Pratiques
Tableau VI : Caractéristiques sociodémographiques des participants
Tableau VII : Réponses au questionnaire de connaissance
Tableau VIII : Réponses à l'évaluation des pratiques
Tableau IX : Répartition en fonction du score de Pratiques
Tableau X : Score de connaissances en fonction des caractères sociodémographiques
Tableau XI : Associations entre le score de connaissances et les attitudes
Tableau XII : Associations entre le score de pratiques et les attitudes
Tableau XIII : Tableau de contingence du score de pratiques et du score de connaissances.
Tableau XIV : Connaissances sur les tests RT-PCR
Tableau XV : Connaissances des tests sérologiques.
Tableau XVI : Raisons évoquées par les participants expliquant leur insatisfaction suite au suivi par les autorités sanitaires.

Liste des graphiques :

- Graphique 1 : Attitudes relatives à la COVID-19 au sein des participants à l'étude (n=108).
- Graphique 2 : Installation d'une application sur le SRAS-CoV-2
- Graphique 3: Classement des mesures préventives par les participants
- Graphique 4 : Réponses aux questions portant sur le besoin de se faire tester.
- Graphique 5 : Réponses aux questions portant sur le test comme moyen de prévention.
- Graphique 6 : La volonté de payer et le choix du laboratoire
- Graphique 7 : Satisfaction relative au délai de rendu des résultats.
- Graphique 8 : Satisfaction relative à la présentation de la feuille des résultats.
- Graphique 9 : Satisfaction relative au suivi par les autorités sanitaires
- Graphique 10 : Sensibilité et délai de réponse des principaux tests de diagnostic direct de l'infection à SARS-CoV-2

PLAN :

RAPPELS GENERAUX

I. Caractères virologiques	13
A. Taxonomie.....	13
B. Caractéristiques structurales.....	16
C. Variabilité génétique du SRAS-CoV-2	18
D. Cycle de réplication.....	19
E. Caractéristiques physico-chimiques.....	20
II. Épidémiologie.....	21
A. Réservoir	21
B. Modes de transmission	21
C. Répartition géographique	22
III. Pathogenèse et manifestations cliniques	24
A. Physiopathologie de la COVID- 19.....	24
1. Entrée du virus et extension	24
2. Hypersécrétion cytokinique	26
3. Lymphopénie et exhaustion lymphocytaire	27
B. Aspects cliniques de la COVID- 19	28
II. Rôle du laboratoire dans le diagnostic de la COVID-19.....	30
A. Mesures de précaution : Sécurité au laboratoire.....	30
B. Diagnostic biologique d'orientation	30
C. Diagnostic de certitude	31
1. Diagnostic direct	31
2. Diagnostic indirect.....	41
III. Riposte contre la COVID-19, traitements et prophylaxie.....	44
A. Stratégie de riposte et de prévention contre la COVID-19	44
B. Traitements	48
C. Vaccins	50
PARTIE PRATIQUE	
I. Contexte et justification.....	59
II. Objectifs de l'étude	61
III. Matériel et méthodes.....	61
IV. Résultats	64
A. Caractéristiques sociodémographiques	64
B. Connaissances, Attitudes et Pratiques	65
C. Connaissances relatives aux tests de diagnostic.....	73
D. Satisfaction suite aux tests COVID.....	77

V. Discussion :	79
A. Score de connaissance de la COVID-19:	79
B. Attitudes relatives à la COVID-19 :	81
C. Score de pratiques relatives à la COVID-19	81
D. Enquête sur les tests COVID-19	82
E. Étude de la satisfaction suite à la réalisation d'un test COVID-19	90
F. - Limites de l'étude	91

RESUME

ANNEXES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Introduction :

Le 31 décembre 2019, les autorités chinoises informaient l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) de cas groupés de pneumonies d'étiologie inconnue ; la grande majorité des patients ayant été exposés à des animaux vivants dans un marché de la ville de Wuhan. Le 7 janvier 2020, l'émergence d'un nouveau coronavirus était confirmée ; le virus 2019-nCoV déclaré comme l'agent responsable de cette nouvelle maladie respiratoire.

Le partage immédiat par les autorités chinoises des séquences génomiques complètes du virus 2019-nCoV ultérieurement baptisé SRAS-CoV 2, *via* la plateforme *GISAID* (Global Initiative on Sharing All Influenza Data) [1] (initialement dédiée au suivi de l'évolution génétique des virus de la grippe), a permis aux divers laboratoires experts mondiaux de développer au plus vite des tests moléculaires de détection de ce nouveau virus.

L'épidémie a rapidement évolué, affectant d'autres régions de la Chine. Le 27 janvier 2020, la surveillance épidémiologique internationale faisait état de 41 cas importés, 27 en Asie, 6 en Amérique du Nord, 5 en Océanie et 3 en Europe [2], tous en provenance de Chine. Le 30 janvier 2020, le Directeur Général de l'OMS déclarait l'épidémie comme urgence de santé publique à portée internationale. Le 12 février 2020, compte tenu du lien phylogénétique du nouveau virus avec le coronavirus responsable du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS ayant causé une épidémie en 2002-2003) et d'autres coronavirus apparentés, le Comité International de Taxonomie des Virus (ICTV) lui attribuait la nouvelle dénomination SARS-CoV-2 [4] ; la maladie associée étant quant à elle nommée COVID-19, pour CoronaVirus Disease 2019 [5].

Le 2 mars 2020, le Ministère de Santé Marocain a confirmé le premier cas importé du SARS-CoV-2 [2]. Le premier cas de transmission locale a été enregistré le 13 mars 2020. Partout dans le monde, des mesures sans précédents ont été prises dans le cadre de la lutte contre la COVID-19. Parmi ces mesures, on note la distanciation physique, le lavage des mains et le confinement (la fermeture des écoles et des bureaux, les restrictions de quitter le domicile, le couvre-feu, la fermeture des frontières...). Toutefois pour que de telles mesures soient efficaces, l'adhésion de la population est essentielle. Cette dernière est affectée par le niveau de connaissances en particulier et peut être évaluée par des études de type CAP (C pour connaissances, A pour Attitudes, et P pour pratiques). Plusieurs études menées durant différentes épidémies rapportent que de faibles niveaux de participation aux mesures de contrôle imposées aux populations sont associées à de faibles niveaux de connaissances [3,4]. Une étude CAP réalisée en Guyane en 2018 a mis en évidence une association entre le niveau de connaissances et les comportements de la population dans la lutte contre l'épidémie du virus ZIKA [5]. En Chine,

une des premières études CAP conclut que les attitudes envers les mesures prises par le gouvernement en vue de limiter l'épidémie étaient hautement associées au niveau de connaissances sur la COVID-19 (5). L'objectif de notre travail était de mener une étude de type CAP relatives à la COVID-19 au Maroc un an après le début de l'épidémie.

Partie I : Rappels généraux

I. Caractères virologiques

A. Taxonomie

Depuis les années 2000, la taxonomie des coronavirus (CoV) est régulièrement revue par l'ICTV. Actuellement les CoV appartiennent à l'ordre des Nidovirales et à la famille des *Coronaviridae*, elle-même subdivisée en 2 sous familles : Les *Coronavirinae* et les *Torovirinae*. En 2009, les *Coronavirinae* ont été divisés en 4 genres appelés *Alpha*- *Beta*, *Gamma* et *Deltacoronavirus* [6]. Comme à chaque fois qu'un nouveau coronavirus émergent est apparu (SARS-CoV en 2003, MERS-CoV en 2012), le virus est placé dans la taxonomie sur la base d'informations provenant d'une étude phylogénétique (Fig.2) [7].

Après analyse phylogénétique, le SRAS-CoV-2 a été classé comme un membre des *betacoronaviridae*. Cette classe est constituée de virus enveloppés ayant un ARN monobrin de polarité positive. Ils peuvent causer des infections respiratoires, entériques, hépatiques et neurologiques. Les SRAS coronavirus (SRAS-CoV) et MERS coronavirus (MERS-CoV) sont des membres des β -CoVs. Entre le SARS-CoV-2 et le SARS-CoV, il existe une similitude génétique de 79.5%. Entre le SARS-CoV-2 et le MERS-CoV cette similitude est de 50%[7]. Toutefois, il existe 94.6% de séquences identiques entre les 7 domaines conservés de la réplicase en ORF1ab du SRAS-CoV-2 et SRAS-CoV et moins de 90% de similitudes entre ceux du SRAS-CoV-2 et d'autres bêta-CoV impliquant que le SRAS-CoV-2 appartient au lignage B *Sarbecovirus* du β -CoV (Fig.1) [8].

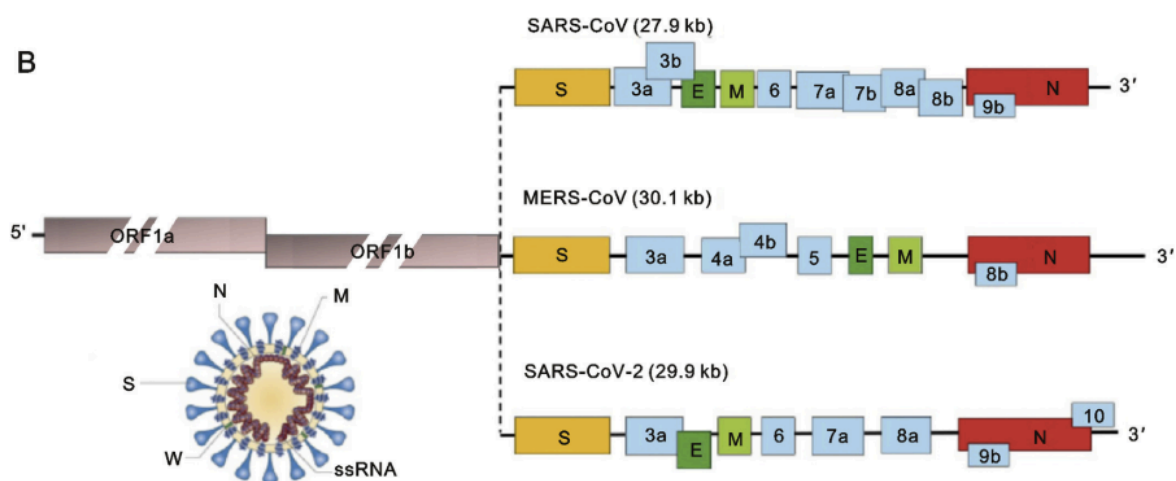


Figure 1: Comparaison des génomes du SARS-CoV; MERS-CoV et SRAS-CoV2.[9]

Tous les coronavirus humains auraient une origine animale et les chauves-souris semblent être l'hôte naturel pour tous les coronavirus connus à ce jour [8]. Quant au SRAS-CoV-2, on trouve une haute similitude avec certains coronavirus de chauve-souris tels que le *Bat-COV RaTG13* (96% d'homologie) détectés précédemment chez *Rhinolophus affinis* dans la province de Yunnan (Chine). Les coronavirus des chauves-souris ne peuvent pas directement infecter l'homme sauf si elles subissent des mutations ou des recombinaisons. Par exemple, les hôtes intermédiaires du SRAS-CoV et de du MERS-CoV sont la civette et le chameau respectivement. Pour le SRAS-CoV-2, il a été rapporté une similitude de séquence avec le coronavirus du pangolin ; indiquant que le pangolin pourrait être l'hôte intermédiaire. Cette hypothèse n'a pas, à ce jour, été confirmée. Plusieurs études en Chine recherchent d'autres animaux hôtes intermédiaires, ce qui pourrait être d'une aide significative pour la prévention et le contrôle de la COVID-19.

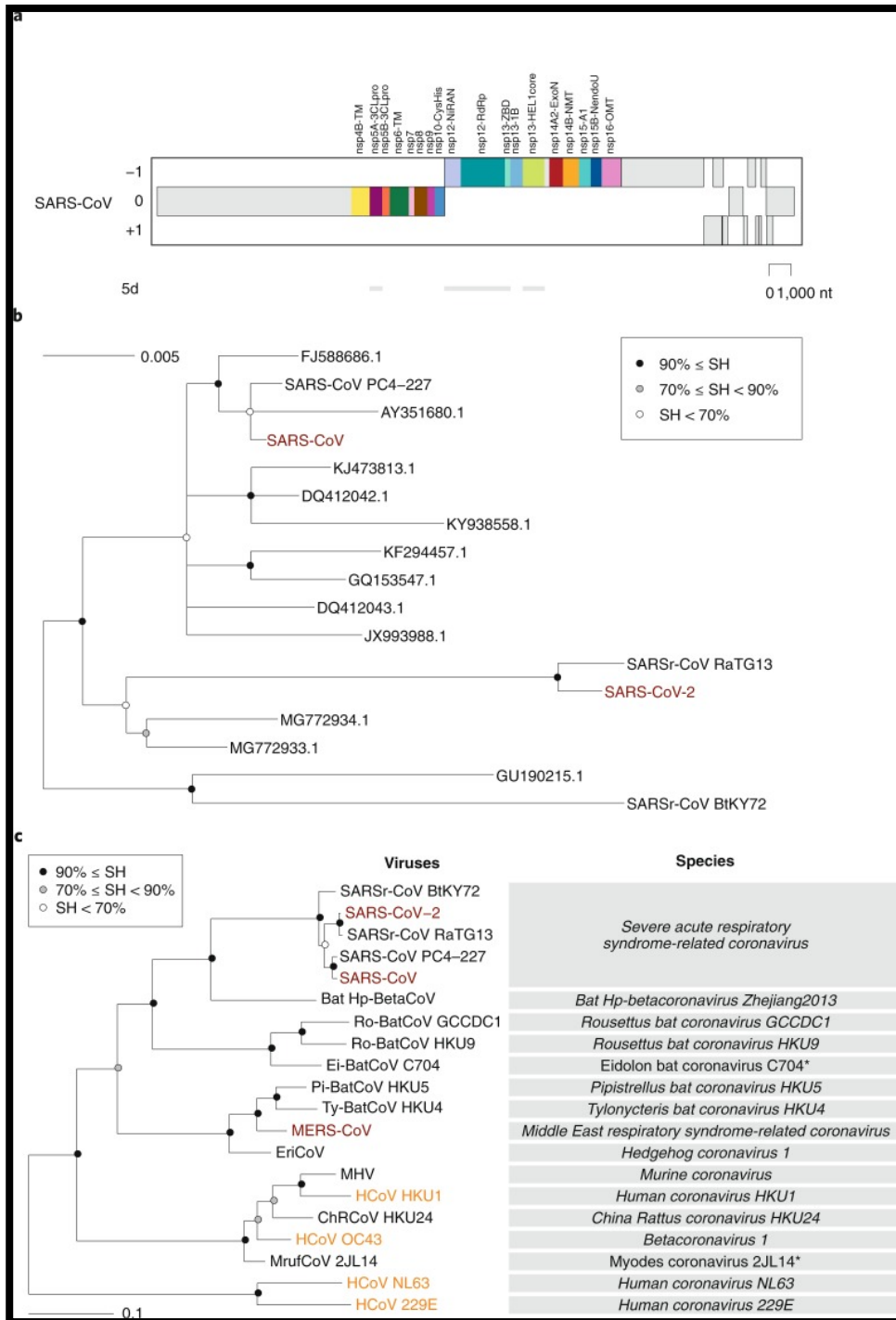


Figure 2: Phylogénie des coronavirus [7].

B. Caractéristiques structurales

Il s'agit d'un virus sphérique, enveloppé de 60 à 220 nm (Fig. 3), il comprend de l'extérieur vers l'intérieur, l'enveloppe qui porte la glycoprotéine Spike (S) (donnant l'aspect en couronne en microscopie électronique), la membrane et la nucléocapside elle-même, icosaédrique à symétrie cubique. Cette dernière contient une molécule du génome viral. Le SARS-CoV-2 possède un génome viral monocaténaire, non segmenté de polarité positive de 29,9 kb.

La nucléocapside composée d'ARN génomique et d'une Protéine N de Nucléocapside. La nucléocapside est dans une enveloppe faite d'une bicouche phospholipidique qui est recouverte de deux types de protéines: la protéine Spike commune à tous les coronavirus et l'hémagglutinine estérase que possèdent uniquement les beta-coronavirus. La protéine S est une protéine de fusion de type I organisée en trimères. La partie globulaire ou S1 permet la liaison du virus à son récepteur cellulaire, porte les épitopes neutralisants et présente une grande diversité génétique ; la partie « tige » ou S2 assure la fusion des membranes virales et cellulaires lors de l'entrée du virus dans la cellule. Le domaine RBD de la protéine S du SRAS-CoV-2 possède un acide aminé de plus que le RBD des autres SRAS-CoV, lui accordant une affinité supérieure pour les récepteurs bronchiques.

En effet le SARS-CoV-2 utilise comme récepteur d'entrée dans la cellule l'angiotensine convertase (ACE2), ce récepteur étant également présent sur les entérocytes et de nombreuses autres cellules de l'organisme. L'interaction virus-cellule fait intervenir un domaine RBD (receptor-binding domain) de la protéine S qui se lie au récepteur ACE2, ce qui permet l'endocytose du virus. L'hémagglutinine estérase utilise des acides sialiques modifiés comme récepteurs et a une activité acétyl estérase qui améliore le relargage des particules virales à partir des cellules infectées. La protéine M de matrice et la protéine E d'enveloppe sont localisées au sein de l'enveloppe virale. Parmi les protéines structurales, la protéine E joue un rôle important dans la phase d'assemblage de la particule virale et porterait des facteurs de virulence.

L'organisation générale du génome comprend 2 régions non codantes en 5' (séquences leader de 265 nucléotides) et en 3' (queue polyA de 229 nucléotides) et une partie codante divisée en au moins 13 ORF [10].

Les premiers ORF, ORF 1a et ORF 1b correspondent aux 2/3 du génome, soit 19 kb.	Ils
codent pour 2 polyprotéines appelées pp1a et pp1b qui sont rapidement clivées en	16
protéines non structurales (nsp1 à nsp16) entrant dans le complexe	de

réplication/transcription. Dans ce complexe la nsp12 correspond à l'ARN polymérase ARN dépendante chargée de la réplication du génome. Les ORF restants codent pour des protéines de structure et des protéines accessoires. Les quatre protéines essentielles de structure, sont la glycoprotéine (S), la protéine de l'enveloppe (E), la protéine matricielle (M) et la protéine de la nucléocapside (N). Le virus possède plusieurs protéines accessoires, qui interfèrent avec la réponse immunitaire de l'hôte [11].

La très grande taille du génome et son maintien dans la nature sont rendus possibles notamment par la protéine nsp14 qui a une activité 3' et 5' exonucléase et qui permet de réduire le nombre d'erreurs introduites à chaque copie du génome, évitant ainsi l'accumulation de mutations délétères « Notion de seuil catastrophe ». Les CoV sont les seuls virus à ARN pour lesquels ce système de correction des erreurs (proof-reading) a été décrit. Ainsi, le taux de mutations introduites lors de la réplication du génome des CoV est estimé à 10^{-5} - 10^{-6} .

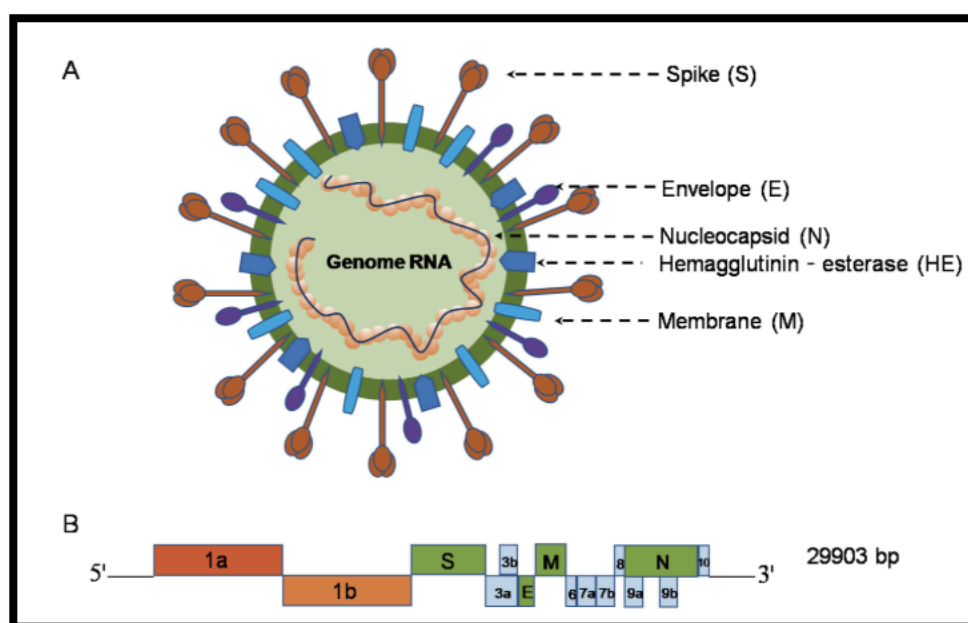


Figure 3 : Structure en (A) et génome en (B) d'un Betacoronavirus [8]

C. Variabilité génétique du SRAS-CoV-2

En décembre 2020, une hausse inattendue des cas de COVID-19 a été attribuée à l'émergence de nouveaux variants SRAS-CoV-2 501Y.V1 (B.1.1.7) en Angleterre et 501Y.V2 (B.1.351) en Afrique du Sud. Les deux variants ont une mutation (N501Y) dans le RBD (Receptor Binding Domain) de la protéine Spike qui est connue pour contribuer à une transmission plus élevée d'environ 40-70% [12]. Le variant 501Y.V2 possède deux mutations additionnelles (E484K and K417N) sur la protéine S qui lui confèreraient un échappement immunitaire aux anticorps. Dans ce contexte déjà inquiétant, émergent d'autres mutations (N501Y, E484K, and K417T) identifiées à Manaus au Brésil [12] (Fig.4). Les virus évoluent suite à des mutations, insertions/délétions et des recombinaisons. La plupart de ces changements géniques ne semblent pas avoir un impact significatif sur les caractéristiques du virus. Mais au fil du temps, elles s'additionnent et certaines sont sélectionnées car elles apporteraient un avantage évolutif pour le virus. Cette sélection soulève l'inquiétude d'infections plus sévères. En 2020, on pensait que grâce à la nsp14, le SRAS-CoV-2 possédait un système de correction 3'-5', le virus restait stable et permettrait ainsi de produire des vaccins basés sur une seule séquence de la protéine Spike, responsable de l'entrée du virus dans la cellule hôte. Les variants sont régulièrement suivis et mis à jour. Ils sont classés en Variants préoccupants (Virus of Concern VOC), Variants à suivre (Variant of Interest) et Variants en Cours d'évaluation (Virus under Monitoring : VUM). Le dernier variant en date (Mai 2021) est le variant indien porte le nom scientifique B.1.617. Le lignage B.1.617 comprend 3 sous-lignages caractérisés par les mutations L452R et P681R. Le lignage B.617.2 (Delta) a été classé comme "préoccupant" par l'Organisation Mondiale de la Santé[13].

L'émergence des variants avec des mutations dans la protéine S dans le monde, pose un challenge pour la vaccination et le traitement par sérothérapie. Il est probable que ces mêmes variants ou des variants contenant d'autres mutations continueront à émerger dans des zones géographiques différentes comme la résultante d'une sélection intra-hôte et de transmissions subséquentes (Fig.5).

Mutations and deletions in the spike protein

Currently, B.1.1.7, B.1.351, and P.1 are the major circulating variants of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2); others are emerging. The spike S1 subunit contains an amino (N)-terminal domain (NTD) and receptor-binding domain (RBD), which mediate host receptor recognition and contain epitopes for antibody binding. Deletions (NTD) and substitutions (RBD) in S1 can affect transmissibility (Tr), vaccine efficacy (Ef), and virulence (Vi). Additional mutations that define the variants can be tracked at (8). SP, signal peptide.

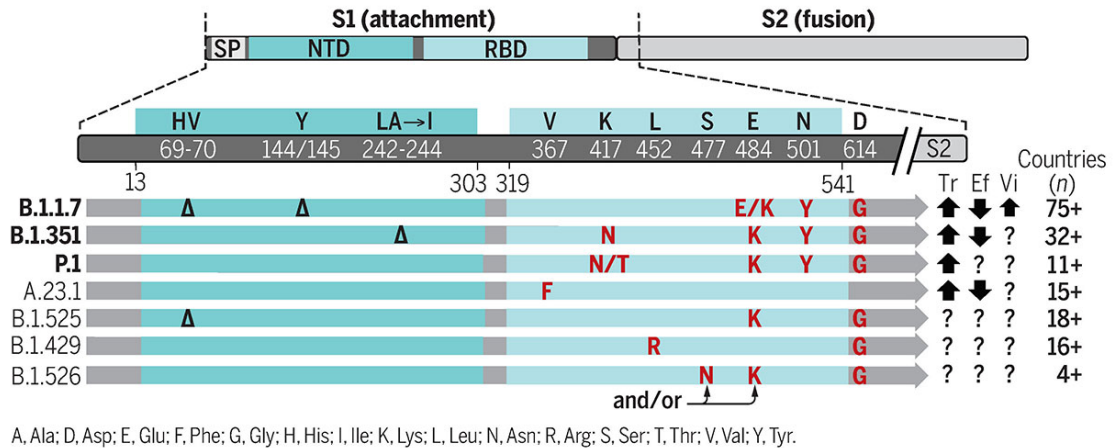


Figure 4: Les mutations de la protéine Spike [14]

D. Cycle de réplication

Le cycle de multiplication de SRAS-CoV-2 dans la cellule comporte les étapes d'attachement, de pénétration et décapsidation puis les synthèses des macromolécules (acides nucléiques et protéines) selon trois phases : précoce-immédiate, immédiate et tardive (Fig.6). Ces synthèses vont permettre l'assemblage des nucléocapsides puis l'enveloppement et la libération des virions infectieux en même temps qu'une lyse de la cellule infectée. Ce cycle lytique existe dans les cellules respiratoires infectées par le virus.

Le virus s'attache spécifiquement au récepteur de la cellule sensible grâce à une interaction de haute affinité entre la protéine S virale et la métalloprotéase ACE2 (Angiotensin-Converting Enzyme), récepteur cellulaire de l'hôte. En effet, la protéine S est constituée de deux sous-unités fonctionnelles : la sous-unité S1 permet la liaison du virus au récepteur de la cellule hôte et la sous-unité S2 assure la fusion de l'enveloppe virale et la membrane cellulaire. La liaison de la sous-unité S1 à ACE2 entraîne une modification conformationnelle de la protéine

S, exposant S2 et permettant l'endocytose puis la fusion membranaire. Le clivage de la protéine S par les protéases comme la protéase membranaire TMPRSS2 (transmembrane protease serine 2) de la cellule hôte active la fusion au niveau de deux sites en tandem, heptad repeat 1 (HR1) [15] et HR2 [16]. Ainsi, l'ARN viral est libéré dans le cytoplasme. Le complexe réplication-transcription (RTC) assure la réplication du génome, la synthèse des protéines. Les protéines de structure s'auto-assemblent en capsomères puis en nucléocapside par intégration du génome répliqué. Après assemblage, il y a formation de bourgeons et les vésicules contenant les virions fusionnent avec la membrane plasmique pour être libérées [11].

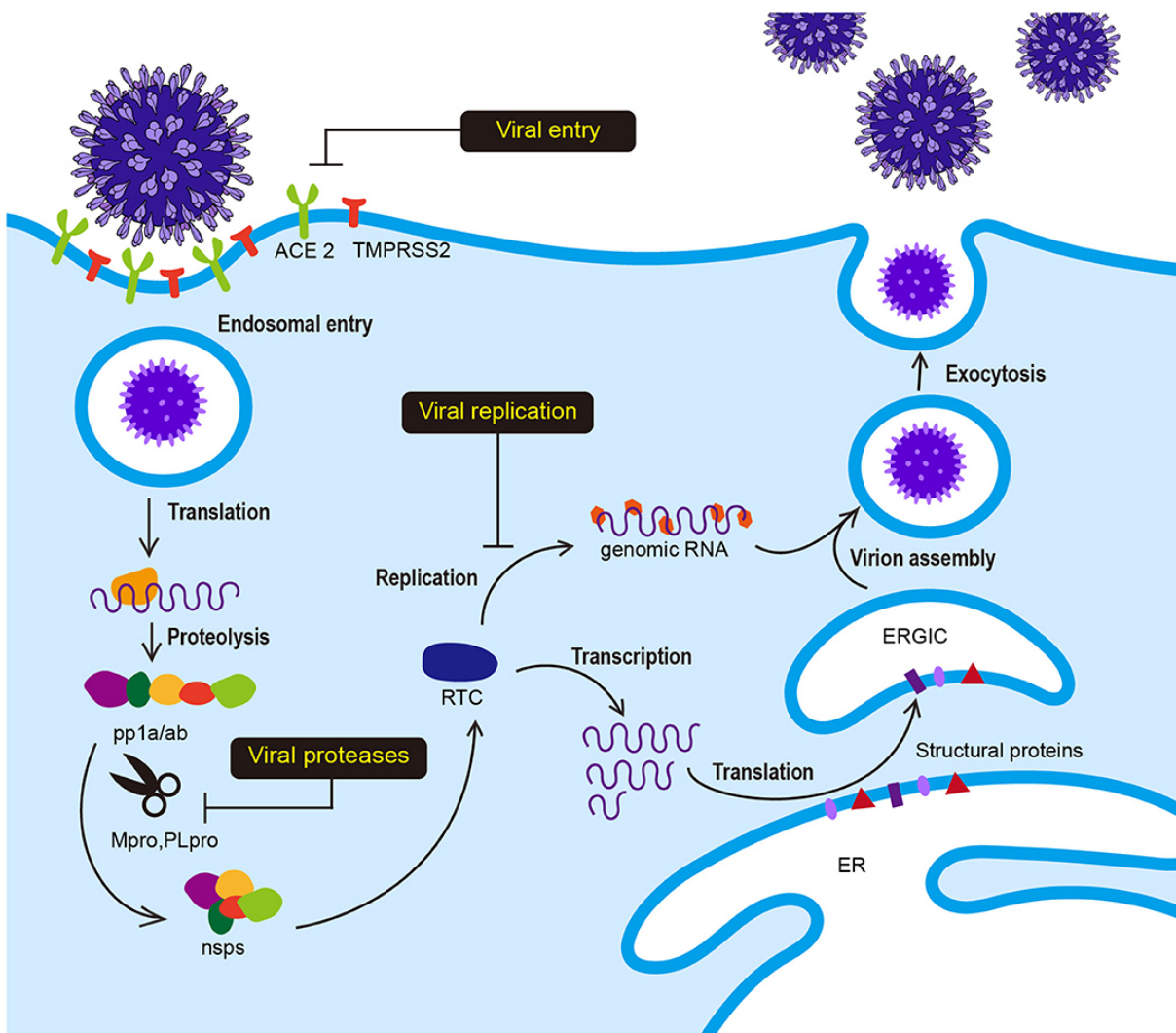


Figure 5 : Cycle de réplication du SRAS-CoV-2 [17]

E. Caractéristiques physico-chimiques

Les propriétés physico-chimiques du SRAS-CoV-2 ont été tirées de celles du SRAS-CoV et du MERS-CoV. Le SRAS-CoV peut être inactivé par les UV, la chaleur à 56°C pendant 30 min et est aussi sensible à la majorité des désinfectants tels que le diéthyl ester, l'éthanol à 75°, la chlorine, l'acide peroxyacétique et le chloroforme. Il a été rapporté que le SRAS-CoV-2 était plus stable sur le plastique et l'acier que sur le cuivre et le papier. Il est possible de détecter des virus jusqu'à 72h après leur application sur ces surfaces [18,19].

II. Épidémiologie

A. Réservoir

A ce jour, les patients atteints de la COVID-19 sont la principale source d'infection et les patients atteints d'une forme sévère sont considérés plus contagieux que ceux présentant des formes modérées. Les patients asymptomatiques ou en incubation ne présentant aucun signe ou symptôme d'infection respiratoire peuvent aussi être des sources de contamination.

De plus, les patients convalescents de la COVID-19 peuvent toujours présenter un test RT-PCR positif. Ceci concourt à dire que les individus infectés asymptomatiques et les patients en incubation ou ayant guéri représentent un challenge pour la prévention et le contrôle de la maladie [8].

B. Modes de transmission

Le SARS-CoV-2 se transmet essentiellement par les gouttelettes respiratoires. Ces gouttelettes chargées de particules virales pourraient infecter un sujet soit par contact direct à travers les mains (transmission directe) soit par contact avec une surface infectée (transmission indirecte). Elles peuvent être projetées à plusieurs mètres de distance mais ne persistent pas dans l'air. Bien que le virus puisse survivre au moins trois heures après aérosolisation expérimentale, il n'existe à ce jour aucune donnée montrant la transmission par aérosols du SARS-CoV-2 [20].

En dehors des prélèvements respiratoires, l'ARN viral a également été détecté dans les selles et le sang des patients infectés [21]. Si certains virus ont pu être cultivés vivants à partir des selles [21] et que le SARS-CoV-2 est capable d'infecter les entérocytes humains [22], il n'existe pas aujourd'hui de preuve définitive d'une transmission féco-orale significative. De même, malgré l'existence possible d'une virémie, la transmission intra-utérine du virus reste à démontrer à ce

jour, bien que quelques cas suspects aient été rapportés [23]. Enfin l'isolement de l'ARN viral dans les urines reste à ce jour très peu décrit [20].

C. Répartition géographique

Depuis l'émergence de l'épidémie en Chine le 31 Décembre 2019, le SARS-CoV-2 est aujourd'hui présent sur l'ensemble du globe (Fig.7). Le 30 janvier 2020, l'OMS déclare l'urgence sanitaire et 6 semaines plus tard, la COVID-19 passait d'une épidémie à une pandémie. Durant les 11 premières semaines suivant l'apparition de l'épidémie, elle s'est étendue en dehors de la Chine dans la moitié des pays du Globe avec une accélération entre la 9^{ème} et la 11^{ème} semaine[24]. Au Maroc, le premier cas importé en Mars 2021 était un voyageur en provenance d'Italie (Fig.8)

A la date du 17 Juin 2021 ; on dénombre 176 693 988 cas de COVID-19 dans le monde, incluant 3 830 304 décès [25]. Au Maroc ; à la même date, 525 443 cas de COVID-19 ont été rapportés. Le taux de mortalité global est estimé à 2%[26].

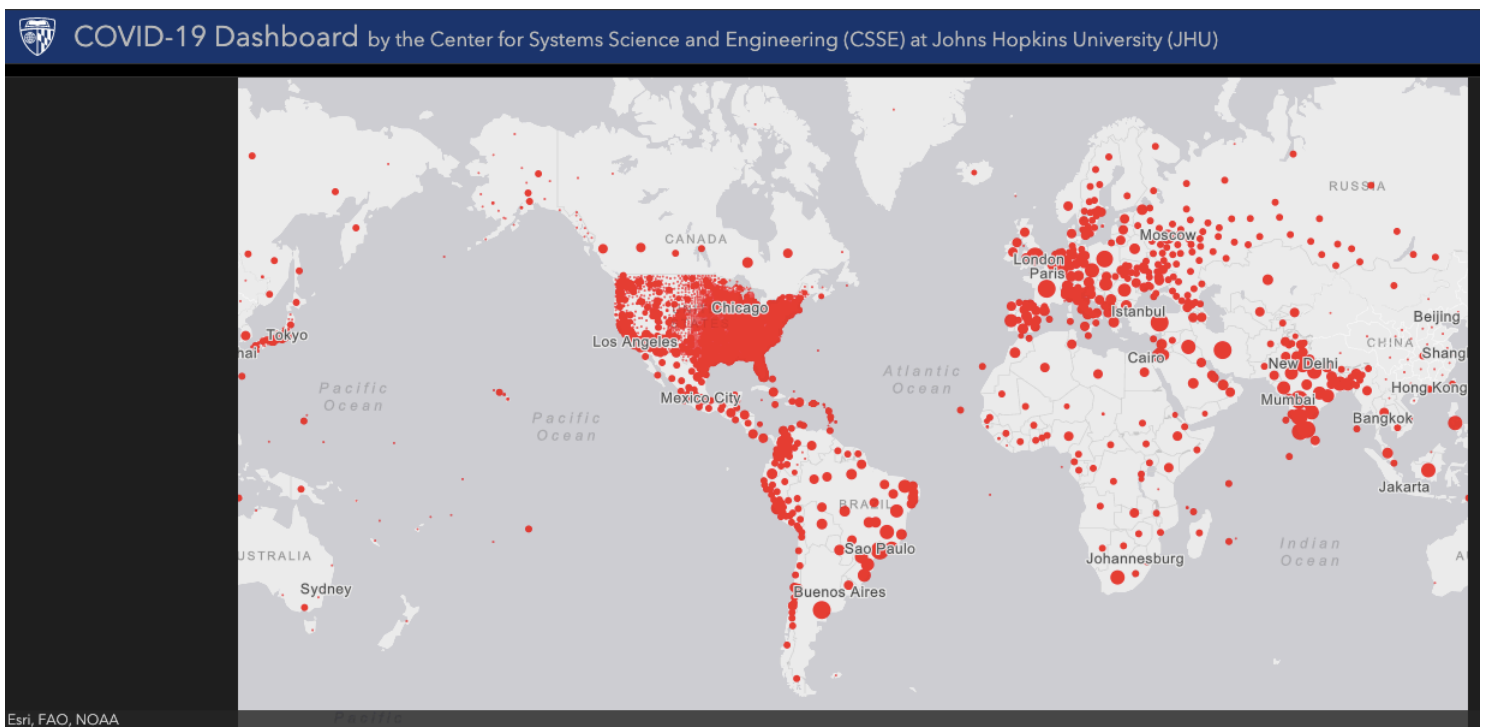
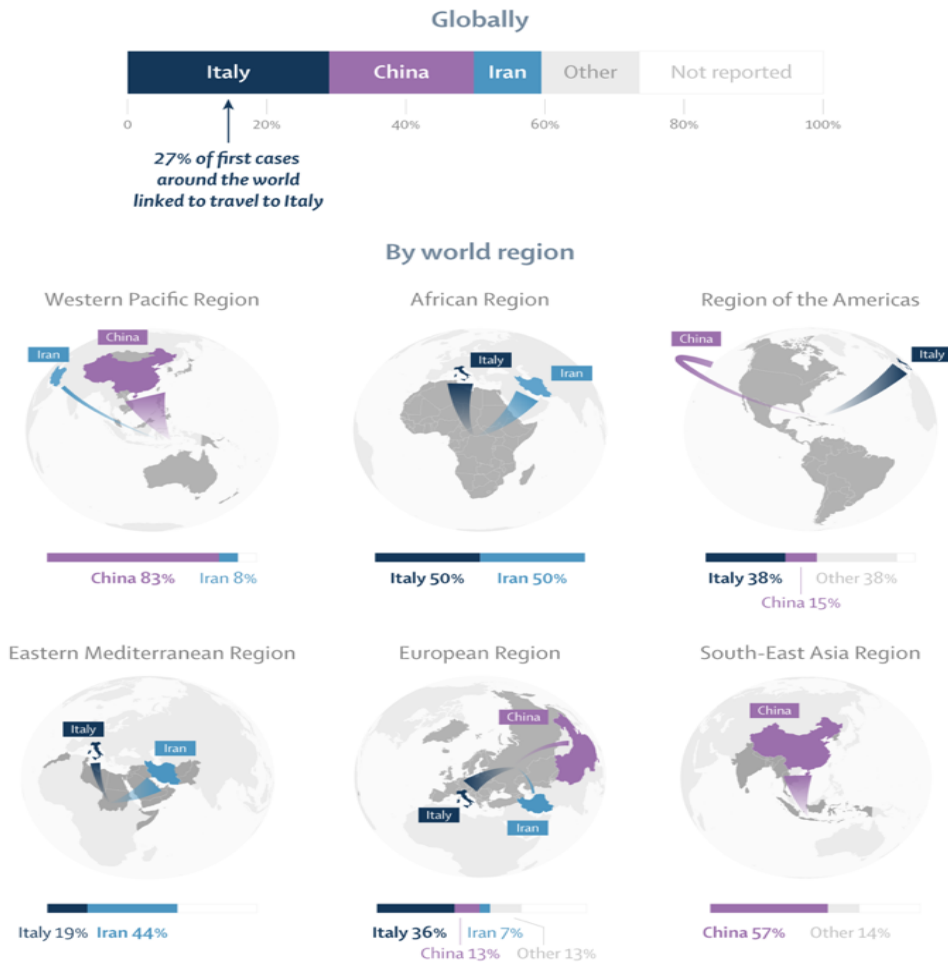


Figure 6 : Les foyers de la COVID-19 à travers le monde (17/06/2021) [27].

Where did the first case of COVID-19 in each affected country come from?

Of the first reported cases in each country as of March 10, 2020, almost two-thirds were linked to travel to **Italy, China, or Iran**

Travel history of the first reported case in each affected country



Dawood F, Ricks P, Njie GJ, et al. Observations of the global epidemiology of COVID-19 from the prepandemic period using web-based surveillance: a cross-sectional analysis. *The Lancet Infectious Diseases* 2020. Published online July 29. Countries and locations defined as WHO Member States plus the locations Hong Kong, Macao, Liechtenstein, Palestine, and Taiwan. The Lancet Group takes a neutral position with respect to territorial claims in published text, figures, and tables.

THE LANCET Infectious Diseases

The best science for better lives

Figure 7: Origine des premiers cas de la COVID-19 dans les pays à travers le monde [24]

III. Pathogenèse et manifestations cliniques

A. Physiopathologie de la COVID-19

1. Entrée du virus et Extension

Le SRAS-CoV-2 est transmis par les gouttelettes respiratoires. La réplication virale primaire a lieu dans l'épithélium du tractus respiratoire supérieur (cavité nasale et pharynx) avec une multiplication ultérieure dans les voies respiratoires basses et les muqueuses digestives occasionnant une légère virémie.

En effet, le récepteur ACE 2 est largement exprimé par les cellules de la muqueuse nasale, des bronches, des poumons, du cœur, de l'œsophage, des reins, de l'estomac, de la vessie, de l'iléon et ces tissus sont donc vulnérables au SARS-CoV-2. La pathogenèse de l'infection par le SRAS-CoV-2 est résumée dans la figure 9.

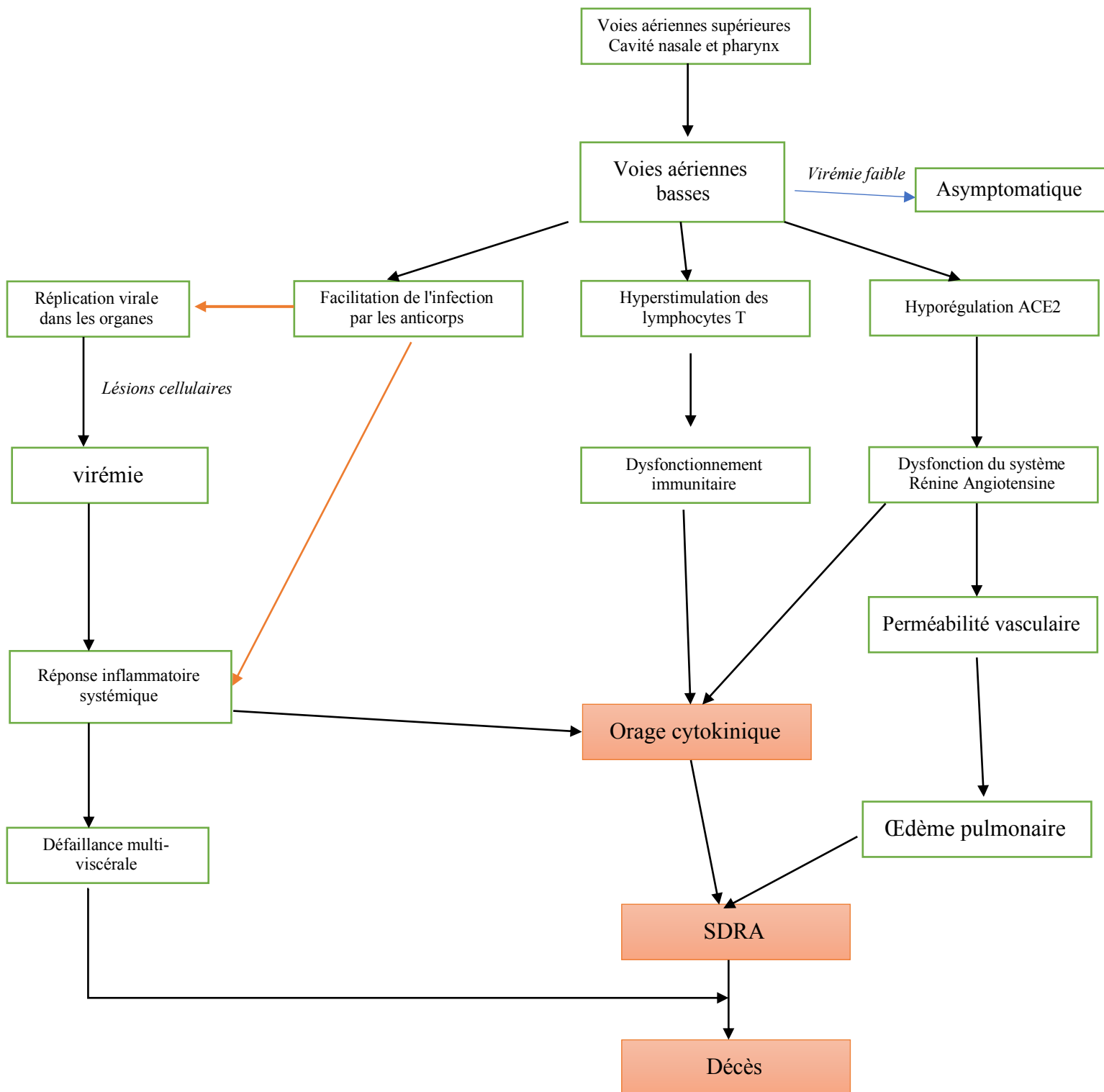


Figure 8: Mécanismes physio-pathologiques de la COVID-19 (7)

L'infection des cellules épithéliales et immunitaires du tractus respiratoire génère plusieurs signaux de danger, reconnus par différents récepteurs (Pattern Recognition Receptors, ou PRRs) liant l'ARN viral (TLRs 3, 7, 8, RIG-1, MDA-5) ou des protéines de surface virales (TLR 2, TLR 4). Ces récepteurs vont ensuite activer des facteurs de transcription (IRF-3, IRF-7, AP-1, NF- κ B). Cette activation entraîne la sécrétion de cytokines (TNF- α , IL-1, IL-6) et par conséquent la synthèse de l'interféron de type I (IFN-1), une hyperperméabilité capillaire ainsi que l'attraction de cellules inflammatoires. L'IFN-1 active l'expression de gènes cibles (ISG, pour interferon-stimulated genes) par liaison à leur récepteur IFNAR, signalant par JAK/STAT [20].

La voie des interférons de type I est centrale dans la réponse antivirale initiale, et permet notamment d'inhiber la réplication virale, de protéger les cellules non-infectées et de stimuler l'immunité lymphocytaire antivirale (lymphocytes T CD8, NK) conduisant à la lyse des cellules infectées. L'inefficacité de la réponse immunitaire initiale entraîne une amplification de la réponse inflammatoire, responsable d'une aggravation clinique chez certains patients, qui survient autour de huit jours après l'apparition des symptômes, jusqu'à l'apparition d'un syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA) et d'une défaillance multi-viscérale [28].

2. Hypersécrétion cytokinique

Des taux élevés de cytokines circulantes ont été rapportés chez les patients atteints de la COVID-19 (IL2, IL6, IL7, IL10, GSCF, IP10, MCP1, MIP1A, et TNF α). Plusieurs chimiokines sont également hyperproduites et peuvent expliquer l'infiltration pulmonaire inflammatoire observée chez les patients infectés, et parmi elles CXCL17 (capable de recruter les macrophages alvéolaires), CCL2 et CCL8 (associées au recrutement des polynucléaires neutrophiles), CCL7 (recrutant les monocytes) et CXCL9/CXCL16 (recrutant les lymphocytes T et NK) [29].

Les gènes de la voie de NF- κ B semblent également être surexprimés et s'associent à des taux élevés d'IL-6 et de TNF- α . Dans l'étude de Zhou et al., des taux élevés d'IL-6 circulante étaient statistiquement associés à l'apparition d'une forme sévère [29]. Ces concentrations d'IL-6 apparaissent cependant moins élevées que celles retrouvées dans les sepsis bactériens [30]. Cette hyperactivation de la voie NF κ B pourrait être induite directement par la protéine virale S qui déclenche dans un modèle de culture cellulaire une sécrétion monocyttaire d'IL-6 et de TNF- α NF κ B-dépendante dans l'infection à SARS-CoV-1, possiblement par liaison au TLR4 monocyttaire [31]. La production de TNF- α semble également être inductible par la liaison de la protéine S à l'ACE2, responsable d'une activation de l'enzyme TACE (TNF- α converting enzyme) par la queue cytoplasmique de l'ACE2 [32].

D'autres hypothèses peuvent être avancées pour expliquer cette hypersécrétion cytokinique, parmi lesquelles celle d'une hémophagocytose lympho-histiocytaire [33], qui s'expliquerait par une stimulation antigénique continue des cellules de l'immunité.

Les formes sévères de la COVID-19 comportent une coagulopathie de type thrombotique (Fig.10). L'hypercoagulabilité est soulignée par le fait qu'une des caractéristiques histologiques du dommage alvéolaire diffus présent dans la COVID-19 est le dépôt de fibrine et le recrutement de cellules mononuclées. L'un des principaux facteurs déclenchants est la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL-1 et IL-6). Il en résulte une activation de la coagulation, principalement du fait de la libération de facteur tissulaire par les cellules mononuclées (favorisant la génération de thrombine), ainsi que de l'activation des plaquettes et de leur interaction avec l'endothélium activé. Cette hyper-activation de la coagulation se couple à une hypofibrinolyse. Un autre facteur impliqué dans l'hypercoagulabilité est probablement la profondeur de l'hypoxémie au cours de l'infection à SARS-CoV-2 [20].

3. Lymphopénie et exhaustion lymphocytaire

De nombreuses études cliniques rapportent une fréquence élevée de la lymphopénie CD4 et CD8, plus particulièrement dans les formes sévères de la maladie, et associée à la survenue du décès [34]. Cette lymphopénie s'étend sur les populations CD4 (naïve, mémoire, régulatrice), CD8 et NK sans déséquilibre du ratio CD4/CD8 et s'associe à l'expression de gènes pro-apoptotiques. Les lymphocytes CD4, CD8 et NK présentent des marqueurs d'activation et d'exhaustion (PD-1, TIM-3) [35,36].

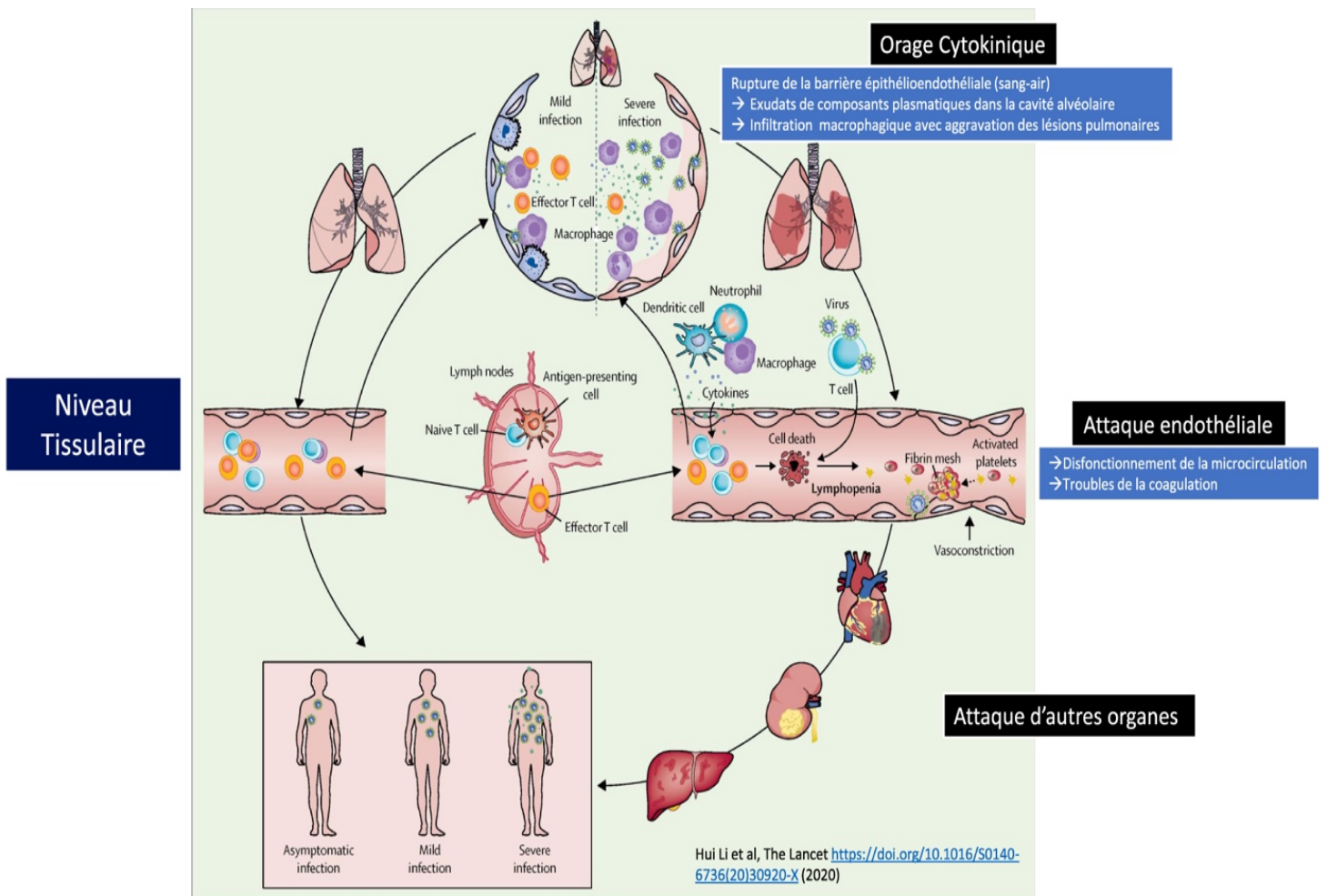


Figure 9 : Physiopathologie de la COVID-19 [37]

B. Aspects cliniques de la COVID-19

La période d'incubation moyenne de la COVID-19 est de 5-6 jours mais peut aller jusqu'à 14 jours. Pendant cette période pré-symptomatique, le sujet infecté est contagieux et peut transmettre le virus. L'infection par le SARS-CoV-2 peut causer cinq tableaux différents: Des sujets infectés asymptomatiques (1.2%), des formes légères à modérées (80.9%), des formes sévères (13.8%), des formes critiques (4.7%) et le décès (2.3%) [38] (Tableau I).

Les patients symptomatiques présentent une fièvre, des myalgies, une dyspnée, une asthénie et une toux sèche. Certains patients peuvent aussi présenter des symptômes gastro-intestinaux tels que des douleurs abdominales, vomissements et diarrhées [36]. Si dans la majorité des cas, la COVID-19 reste une maladie bénigne, asymptomatique ou pauci-symptomatique (guérison en 1-2 semaines), des formes plus graves peuvent toutefois apparaître avec des atteintes pulmonaires sévères, conduisant à une détresse respiratoire nécessitant de placer les patients sous

oxygénothérapie, voire en réanimation. Les complications observées sont dues à l'orage cytokinique et sont résumés dans le tableau II.

Des études récentes indiquent que la proportion d'infections asymptomatiques chez les enfants de moins de 10 ans peut atteindre les 15,8%. La proportion exacte de porteurs asymptomatiques reste encore inconnue.

Tableau I : Les formes cliniques de la COVID-19 [39]

Sévérité de la maladie	Tableau clinique
Formes asymptomatiques	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pas de symptômes cliniques ▪ Test RT-PCR positif ▪ Radiographie thorax normale
Formes légères	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fièvre, toux sèche, pharyngite, asthénie, courbatures ou ▪ Nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhées
Formes modérées	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tableau d'une pneumonie (fièvre persistante et toux) sans hypoxémie ▪ TDM thoracique : lésions pulmonaires
Formes sévères	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pneumonie avec hypoxémie ($SpO_2 < 92\%$)
Formes critiques	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Syndrome de détresse respiratoire aiguë, état de choc, coagulopathie ; encéphalopathie, insuffisance cardiaque et insuffisance rénale aiguë.

Tableau II : Les complications de la COVID-19 [40]

Fréquence	Complications
Fréquentes	<ul style="list-style-type: none"> ▪ SDRA ▪ Insuffisance respiratoire aiguë ▪ Sepsis ▪ CIVD ▪ Atteinte hépatique aiguë et insuffisance rénale ▪ Embolie pulmonaire
Rares	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Rhabdomyolyse ▪ Inflammation multi-systémique ▪ Aspergillose ▪ Pancréatite ▪ Anémie hémolytique auto-immune ▪ Complications neurologiques

II. Rôle du laboratoire dans le diagnostic de la COVID-19

A. Mesures de précaution : Sécurité au laboratoire

Étant donné la nature des échantillons biologiques manipulés et la nécessité d'une biosécurité maximale protégeant le manipulateur et l'environnement, le diagnostic virologique ne peut être réalisé que dans les laboratoires spécialisés qui répondent à des conditions très strictes de sécurité et d'organisation. Les mesures de protection doivent être déterminées en fonction de l'évaluation du risque [41]. Toute analyse de prélèvements hautement à risque tels que les prélèvements respiratoires, qu'ils soient destinés à l'analyse par biologie moléculaire ou à la détection des antigènes viraux doit être faite dans un laboratoire de sécurité biologique de niveau 2 (LSB2) équipé d'un poste de sécurité microbiologique (PSM). La culture virale, qui est non pratiquée pour le diagnostic de routine, est réalisée obligatoirement dans un laboratoire de sécurité biologique de niveau 3 (LSB3) [42]. Tous les déchets de laboratoire doivent être stérilisés en autoclave avant d'être évacués par le circuit habituel. Le personnel de laboratoire doit porter un équipement de protection individuelle, comprenant des gants jetables, une blouse à pans croisés, une coiffe, des sur-chaussures ou des chaussures spéciales, une protection oculaire (lunettes de protection ou écran facial) et une protection respiratoire (masque respiratoire de type FFP2 [43]).

B. Diagnostic biologique d'orientation

Certaines anomalies non spécifiques du bilan biologique peuvent orienter vers le diagnostic du SARS-CoV-2 [44]. On retrouve :

- Une neutropénie et une lymphopénie
- Une CRP augmentée
- Une vitesse de sédimentation accélérée
- Une CKMB, des transaminases et une LDH élevées
- Une ferritinémie élevée
- Des D-dimères élevés
- Un Temps de Quick allongé

C. Diagnostic de certitude

1. Diagnostic direct

1.1 - Prélèvements réalisés pour le diagnostic d'une infection à SARS-CoV-2

Les prélèvements biologiques effectués pour établir le diagnostic dépendent du stade de l'infection :

- A la phase précoce, les prélèvements naso- ou oro-pharyngés obtenus par écouvillonnage profond du nez, de la gorge ou du naso-pharynx sont les plus communs et les plus sensibles. Ils nécessitent une technique parfaitement maîtrisée par le préleveur [45] : celui-ci doit d'une part porter un masque FFP2, des lunettes ou une visière de protection, des gants doublés et une surblouse et, d'autre part, se laver les mains avant et après le geste pour éviter les contaminations nosocomiales. Le prélèvement naso-pharyngé constitue le prélèvement de référence.
- Au stade de pneumonie virale, il faut recourir à des crachats induits (et sans salive) chez un patient non intubé et à une aspiration trachéale ou à un lavage broncho-alvéolaire (LBA) chez un malade intubé. Dans un certain nombre de cas, évalué à 30 % environ, l'ARN viral est détecté dans les échantillons respiratoires profonds sans être amplifié dans les prélèvements oro- ou naso-pharyngés [46].

Le virus peut également être recherché dans le sang et dans les selles, notamment au cours des infections sévères. Toutefois, le caractère infectieux du virus qui y est détecté n'est pas avéré, même quand les quantités d'ARN viral paraissent élevées, et le risque de transmission du virus SARS-CoV-2 par le sang ou les fèces n'a pas été documenté [47].

L'excrétion du virus a pu être mise en évidence dans les voies respiratoires ou dans les selles chez certains patients après la disparition des symptômes [48].

1.2 - Détection du génome viral

Les techniques de détection, parfois abrégées NAAT (de l'anglais Nucleic Acid Amplification Tests) reposent sur l'amplification de l'ARN du virus SARS-CoV-2. Il existe schématiquement deux types de technologies qui sont fondées, pour la première, sur l'amplification par la réaction de polymérisation en chaîne (PCR) et, pour la seconde, sur l'amplification isotherme des acides nucléiques. Des techniques de séquençage à haut débit commencent à trouver leur place dans la veille génomique. Un aperçu des différentes techniques de diagnostic moléculaire du SARS-CoV-2 apparaît dans la figure 14.

(a) Techniques de RT-PCR en temps réel

Suite à la publication de la séquence complète du génome du SARS-CoV-2 dès le 12 janvier 2020[1], des tests moléculaires ciblant différentes régions du génome (principalement celles codant l'ARN polymérase ARN-dépendante et les protéines de structure S, M, E et N) ont été développés afin de permettre la détection du génome viral dans les produits biologiques.

Ces techniques sont essentiellement établies sur le principe de la RT-PCR en temps réel qui comporte 3 étapes :

- i. l'extraction des acides nucléiques de l'échantillon,
- ii. la transcription inverse des ARN présents en ADN complémentaire grâce à l'utilisation d'une reverse transcriptase (RT)
- iii. et l'amplification du génome viral grâce à des amorces spécifiques de certains gènes. L'amplification « en temps réel », abrégée RT-PCR ou qPCR (pour real-time PCR ou quantitative PCR), permet d'estimer la charge virale de l'échantillon, qui est exprimée en valeur de Ct, le terme Ct ou cycle threshold étant le nombre de cycles de PCR à partir duquel un signal fluorescent dépassant la fluorescence de base est détecté : plus la valeur du Ct est basse, plus le signal apparaît précocement au cours du processus d'amplification et plus la charge virale est élevée.

Bien que la présence de génome viral dans l'échantillon ne préjuge pas de son caractère infectieux, il est désormais établi que le pouvoir infectieux du virus contenu dans un échantillon nasopharyngé, c'est-à-dire sa capacité à se multiplier en culture cellulaire, est inversement proportionnel à la valeur de Ct et à la proximité avec le début des symptômes [49,50]. Ce sont les charges virales élevées décelées au stade précoce de l'infection qui correspondent à la phase de plus grande infectiosité et donc à un risque élevé de transmission inter-humaines du SARS-CoV-2. La réaction de RT-PCR nécessite 3 à 4 heures ce qui est actuellement le délai de réponse incompressible de l'analyse. Il existe des techniques dites « maison » qui sont propres à chaque laboratoire et des techniques commercialisées par différents fabricants (Abbott, Altona, Becton Dickinson, BioMérieux, BioSynex, Diagenode, Diasorin Molecular, Fast Track Diagnostics, GenMark, Luminex, PerkinElmer, R-Biopharm, QIAGEN, Roche, Thermo Fisher Scientific...). Toutefois, certains tests comme BioFire® (bioMérieux), Cobas LIAT® (Roche Diagnostics), QIAstat Respiratory Panel-A (QIAGEN) ou Xpert® Xpress SARS-CoV-2 (Cepheid) permettent d'obtenir un résultat plus rapidement, en environ une heure. Ils sont faciles à mettre en œuvre, ne nécessitent pas de personnel spécialisé et peuvent être installés en dehors des laboratoires de biologie médicale. Certains de ces tests, dits multiplex, peuvent détecter simultanément le virus SARS-CoV-2 et d'autres virus des voies respiratoires (virus influenza, virus respiratoire

syncytial), voire même des bactéries comme *Mycoplasma pneumoniae* ou *Chlamydia pneumoniae*... Hormis leur coût, leur principale limite reste la difficulté à les utiliser dans le cadre de grandes séries d'analyses et ils sont plutôt réservés à l'investigation de situations d'urgence et des cas graves.

La qualité du prélèvement peut être contrôlée en parallèle par l'amplification d'un gène cellulaire qui permet de s'assurer que l'échantillon biologique à examiner contient des cellules humaines en quantité suffisante pour valider l'analyse. Il est également recommandé de disposer d'un contrôle interne d'amplification vérifiant l'absence d'inhibiteurs de la polymérase au sein de l'échantillon[51].

Afin de tester un grand nombre de patients et de fournir les résultats dans un bref délai, des stratégies de pooling d'échantillons ont été adaptées aux tests SARS-CoV-2. Les protocoles de pooling permettent d'étendre les capacités des laboratoires, du consommable et du personnel dans les périodes où un grand nombre de patients doivent être testés. La mise en place de pooling est utilisée pour le dépistage des maladies infectieuses depuis de nombreuses années [52]. Le pooling est la création d'un échantillon mixte à partir d'échantillons de plusieurs personnes à tester. Il est recommandé pour les tests répétés sur des personnes sans symptômes dans les établissements de formation ainsi que sur le personnel des entreprises et des foyers pour personnes âgées [53]. Permettant de tester jusqu'à 85% de patients en plus, les protocoles de pooling peuvent différer d'un laboratoire à un autre. Il convient de rester vigilant au risque de faux négatifs générés par la combinaison d'un effet de dilution et d'une charge virale faible. Les faux positifs sont rares [54]. On distingue deux grands types de protocoles: les protocoles hiérarchiques (Fig. 11) et les stratégies non hiérarchiques (Fig.12).

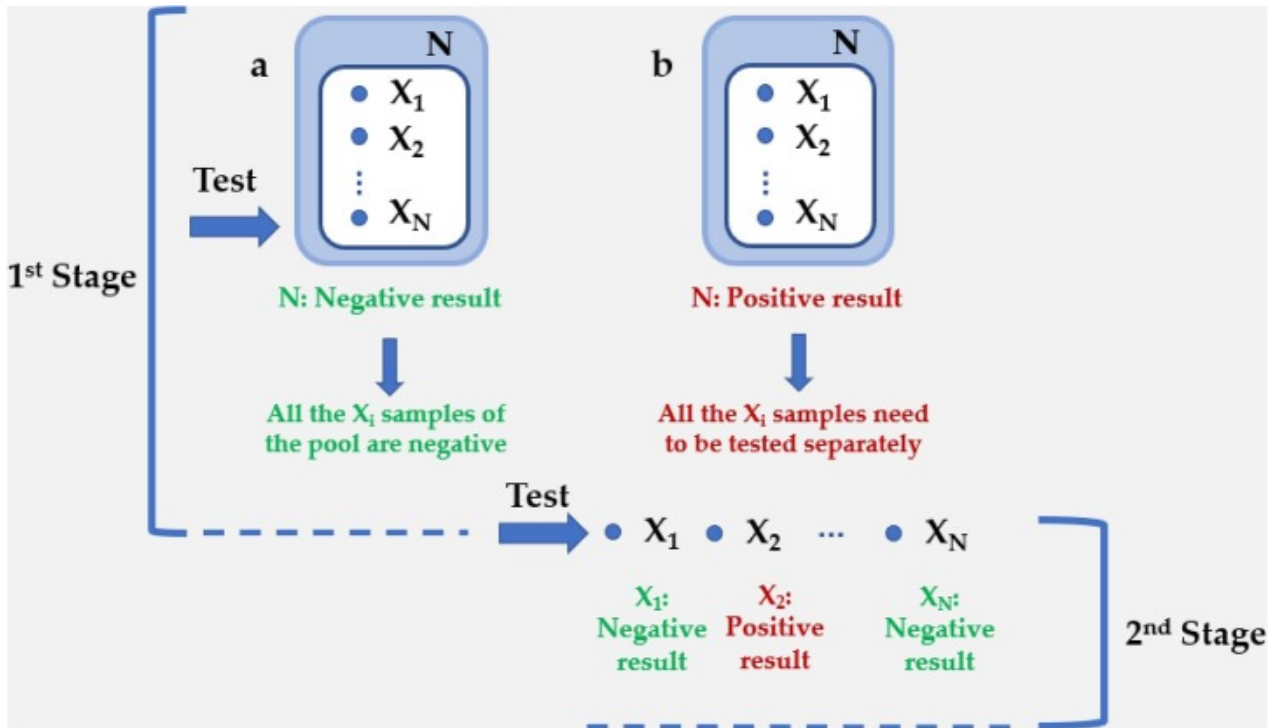


Figure 10: Stratégie de pooling hiérarchique [53]

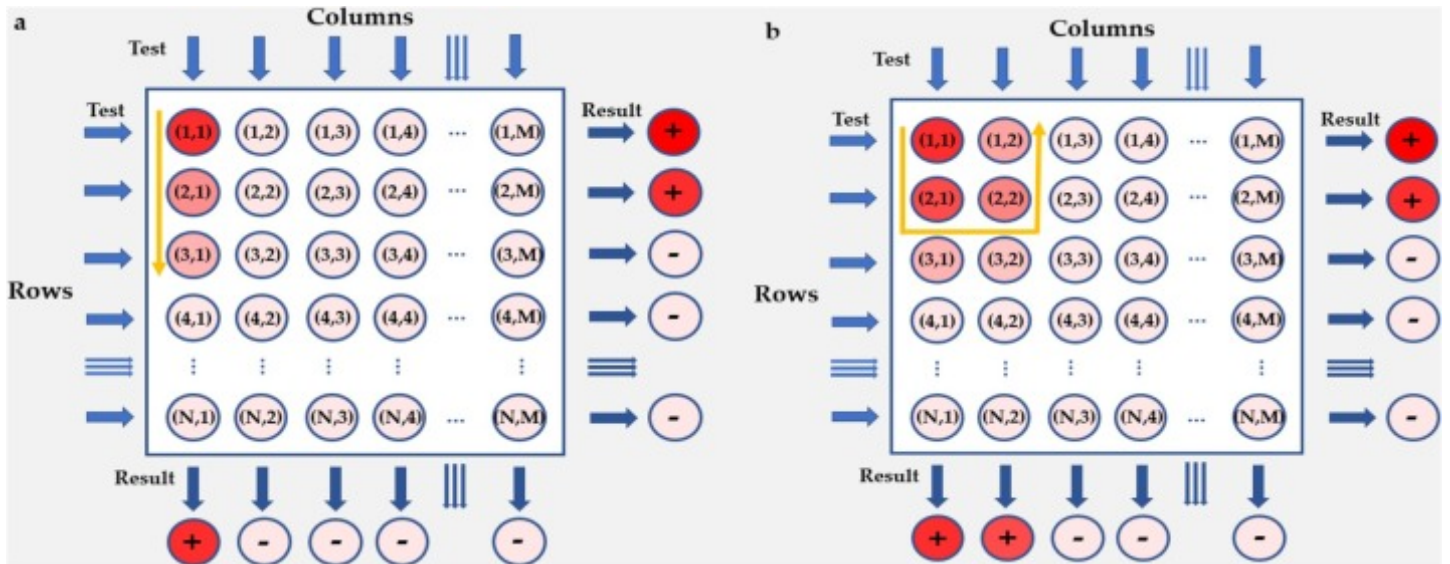


Figure 11: Stratégie de pooling non hiérarchique [53]

La PCR digitale (dPCR) est une variante technologique assurant simultanément plusieurs dizaines de milliers de réactions au sein d'une puce microfluidique ou d'un aérosol de gouttelettes micronisées dans une émulsion d'huile. Comme la RT-PCR classique, la RT-PCR digitale en temps réel permet d'obtenir une semi-quantification de la charge virale. Initialement utilisée pour rechercher des altérations génétiques dans les cellules tumorales et détecter ainsi que quantifier l'ARN/ADN dans des échantillons environnementaux, cette technologie commence à être appliquée au diagnostic de l'infection humaine à SARS-CoV-2 en raison de sa grande sensibilité [55,56].

(b) Techniques d'amplification isotherme.

Des tests d'amplification moléculaires fondés sur des principes autres que la PCR sont également disponibles pour la détection de l'ARN du SARS-CoV-2 en routine (30). En général, l'amplification du matériel génétique à tester est effectuée à température constante et ne nécessite donc pas de thermocycleur pour sa réalisation. On parle alors de techniques d'amplification isotherme.

- **Transcription-mediated amplification (TMA)** : L'une des techniques les plus utilisées est la TMA qui amplifie de l'ARN (et non de l'ADN comme dans la PCR) grâce la combinaison de deux enzymes : une transcriptase inverse qui synthétise de l'ADN double brin à partir de l'ARN, et une ARN polymérase de type T7 qui génère de nombreuses copies d'ARN à partir de l'ADN dans lequel a été incorporé un promoteur T7. Cette technique isotherme, commercialisée par la société Hologic, ne permet pas de semi-quantification de l'ARN car le signal positif est produit en fin de réaction. Sa sensibilité est équivalente à celle de la RT-PCR, mais elle est moins influencée par la présence d'inhibiteurs dans les échantillons biologiques.

- **L'amplification isotherme médiée par les boucles ou Loop-mediated isothermal amplification (LAMP) (Fig 12)**: La technique RT-LAMP combine une transcriptase inverse, une ADN polymérase possédant une forte activité de déplacement de brin et 4 à 6 amorces ciblant différentes régions du génome à détecter ; la réaction est analysée par photométrie. Du fait de leur coût modeste, les tests commerciaux reposant sur le principe de l'amplification isotherme de type LAMP connaissent actuellement un grand essor pour la détection de l'ARN du SARS-CoV-2. Destinés plutôt à des déterminations individuelles, ils sont faciles à mettre en œuvre, ils fournissent un résultat d'analyse en moins d'une heure, ne nécessitent pas de personnel spécialisé et peuvent être installés en dehors des laboratoires de biologie médicale. Leur sensibilité, un peu

moindre que celle des tests de RT-PCR, s'avère très suffisante pour identifier les personnes présentant une charge virale élevée et donc à fort risque de transmission [57]. Néanmoins, la HAS ne recommande pas l'utilisation de cette technique à partir d'échantillons salivaires du fait d'un nombre encore trop limité d'études comparatives à grande échelle [58]. Outre la possibilité de résultats faussement négatifs ou faussement positifs, la principale limite des tests LAMP reste la difficulté à les utiliser à grande échelle, ce qui conduit à les réserver plutôt à des situations particulières, par exemple au sein de services d'urgence ou dans les aéroports.

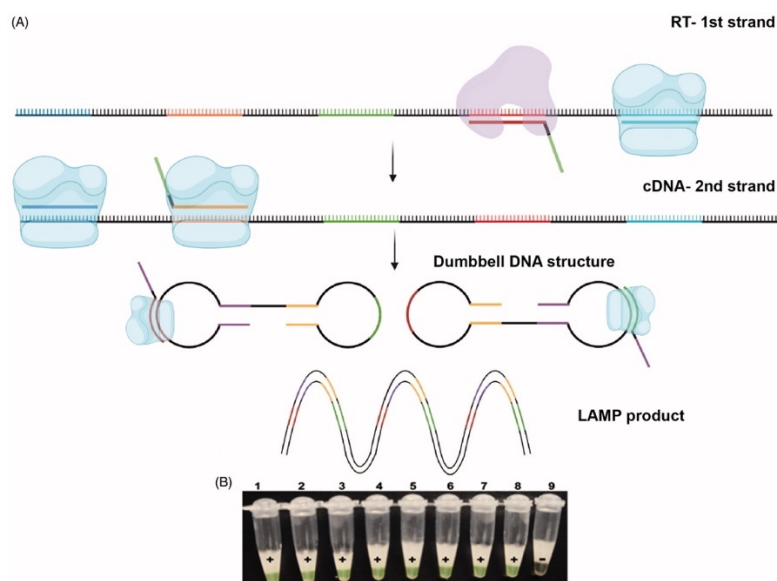


Figure 12 : Vue schématique de la reverse transcription loop-mediated isothermal amplification (RT-LAMP) assay. (A) Initialement, l'amorce et la reverse-transcriptase (violet) convertit l'ARN en ADN complémentaire pendant que l'amorce et l'ADN polymérase forment le second brin d'ADN complémentaire. L'ADN complémentaire sert de base pour les autres amorces spécifiques et les ADN polymérases. Pour chaque action de l'ADN polymérase on a un déplacement de brin et la formation de boucles du début à la fin de l'amplification. On obtient des molécules en zigzag de plus en plus longues au fur et à mesure des cycles de la polymérase. (B) Le produit d'amplification peut être détecté par photométrie[59].

- **Nicking and extension amplification reaction (NEAR):** La technique NEAR recourt à une ADN polymérase, à deux amorces spécifiques de la cible à rechercher et à une enzyme de restriction capable de ne couper qu'un seul brin d'ADN (nicking enzyme). Le signal positif est détecté par l'émission de fluorescence. Cette technique, commercialisée par Abbott Diagnostics pour le diagnostic rapide de l'infection à SARS-CoV-2 (test ID NOW COVID-19), est très simple à mettre en œuvre et donne un résultat en moins de 15 minutes. Il s'agit, comme la précédente, d'une technique destinée à des déterminations individuelles en situation d'urgence. Son manque de sensibilité a été pointé dans certaines études [57].

D'autres techniques d'amplification isotherme sont apparues plus récemment sur le marché pour la détection de l'ARN du SARS-CoV-2. C'est le cas de la RPA (recombinase polymérase amplification) utilisée dans le test COVID-19 Penn-RAMP ou des techniques couplées à une détection de type CRISPR/Cas. Pour ces dernières, l'amplification isotherme est associée à une reconnaissance de l'ADN cible par un complexe ribonucléoprotéique couplant un ARN guide et une enzyme bactérienne de type Cas12 ayant une activité de type ADNase ; la molécule d'ADN simple brin ainsi libérée est décelée par une sonde émettant un signal fluorescent lorsqu'elle est clivée. Deux tests combinant une amplification par RT-LAMP et une détection par CRISPR/Cas sont déjà disponibles : SARS-CoV-2 DETECTR et STOP-Covid (pour SHERLOCK Testing in One Pot COVID). Ces nouvelles technologies pourraient s'avérer très prometteuses dans l'avenir du fait de leur grande sensibilité, de leur rapidité d'exécution (de l'ordre d'une heure) et de leur simplicité de mise en œuvre.

(c) Techniques de séquençage nucléotidique à haut débit.

Les techniques NGS (Next Generation Sequencing) permettent de séquencer à haut débit les acides nucléiques présents dans un échantillon, environnemental ou biologique. Plusieurs plateformes commerciales sont actuellement disponibles dans les laboratoires spécialisés de biologie moléculaire. Le séquençage nucléotidique de haut débit, outre la mise en évidence du virus dans les prélèvements, permet de détecter les variants et de suivre les mutations.

Grâce aux efforts globaux dans le séquençage, on dispose de 380000 génétiques du SRAS-CoV-2, disponibles sur le site de l'initiative GISAID[1]. Le NGS permet de rechercher et d'identifier des agents viraux quand on ne dispose d'aucun renseignement préalable. Le NGS permet donc de détecter dans le prélèvement le SARS-CoV-2 mais aussi d'autres agents viraux pathogènes respiratoires tels que l'Influenza A, le Méta pneumovirus Humain, le Coronavirus humain OC43, le Coronavirus humain HKU1 grâce à la comparaison des génomes séquencés à une base de données[60]. Néanmoins, la limite de la plupart de ces techniques reste leur délai de réalisation, de l'ordre de 9 à 12 heures, sans compter le temps d'analyse des données.

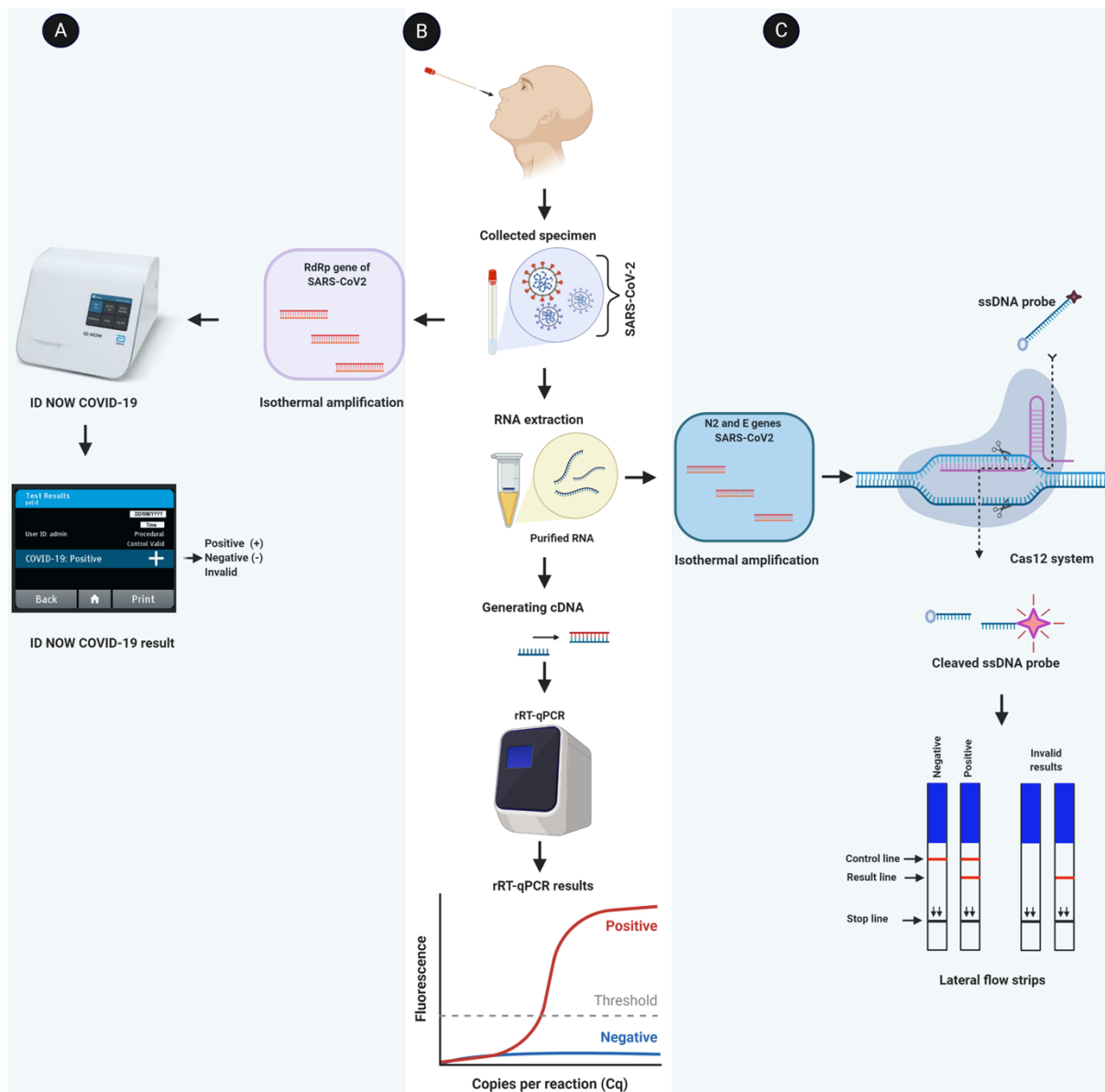


Figure 13: Techniques de diagnostic moléculaire de la COVID-19[61]

1.3 - Détection des protéines virales

À l'instar de l'existant pour d'autres virus respiratoires (virus grippaux, virus respiratoire syncytial, ...), il est désormais possible d'utiliser des tests de diagnostic rapide détectant des antigènes de SARS-CoV-2 par immunochromatographie (34,35). L'interprétation de la réaction (antigène-anticorps) est visuelle ou bien bénéficie de l'aide d'un analyseur assurant une lecture plus objective. Le résultat de l'analyse est disponible en une quinzaine de minutes. Ces tests, qui sont unitaires, peuvent être employés par des non biologistes sous forme de tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) ou de tests de diagnostic rapide (TDR) au sein des laboratoires de biologie médicale. Les mêmes normes de sécurité que celles précédemment mentionnées

(équipements de protection individuels, zone de manipulation dédiée, élimination sécurisée des déchets...) doivent être respectées par les opérateurs. Outre des résultats faussement positifs qui ont abouti au retrait de certains produits, le principal écueil de ces tests est leur manque de sensibilité par rapport à ceux dépistant le génome viral, les plus performants permettant la détection d'échantillons qui, analysés par RT-PCR classique, présentent des valeurs de $Ct \leq 30$. Néanmoins, ils permettent d'identifier rapidement des sujets présentant des charges virales élevées, par exemple dans les services d'urgence des établissements de soins ou parmi les personnels soignants, afin de prévenir les départs d'épidémie. Leur utilisation dans le cadre du dépistage de sujets asymptomatiques ou pauci-symptomatiques dits « supercontamineurs », dans un objectif de santé publique (dépistage de masse et dépistage ciblé), est en cours d'évaluation.

1.4 - Culture du virus

Contrairement à la plupart des virus émergents (virus Zika, virus Ebola, virus Chikungunya...), le SARS-CoV-2 est relativement facile à cultiver sur des lignées cellulaires. Parmi celles-ci, la lignée continue Vero E6, issue de reins de singe vert est particulièrement utilisée (Fig.15). Compte tenu du caractère hautement pathogène de ce virus, il doit être cultivé impérativement dans des conditions de confinement L3[62]. Même si elle est réalisée essentiellement à des fins de recherche dans des laboratoires spécialisés, la culture du virus est néanmoins intéressante pour isoler les nouveaux variants de SARS-CoV-2 et l'étude de la réponse humorale.

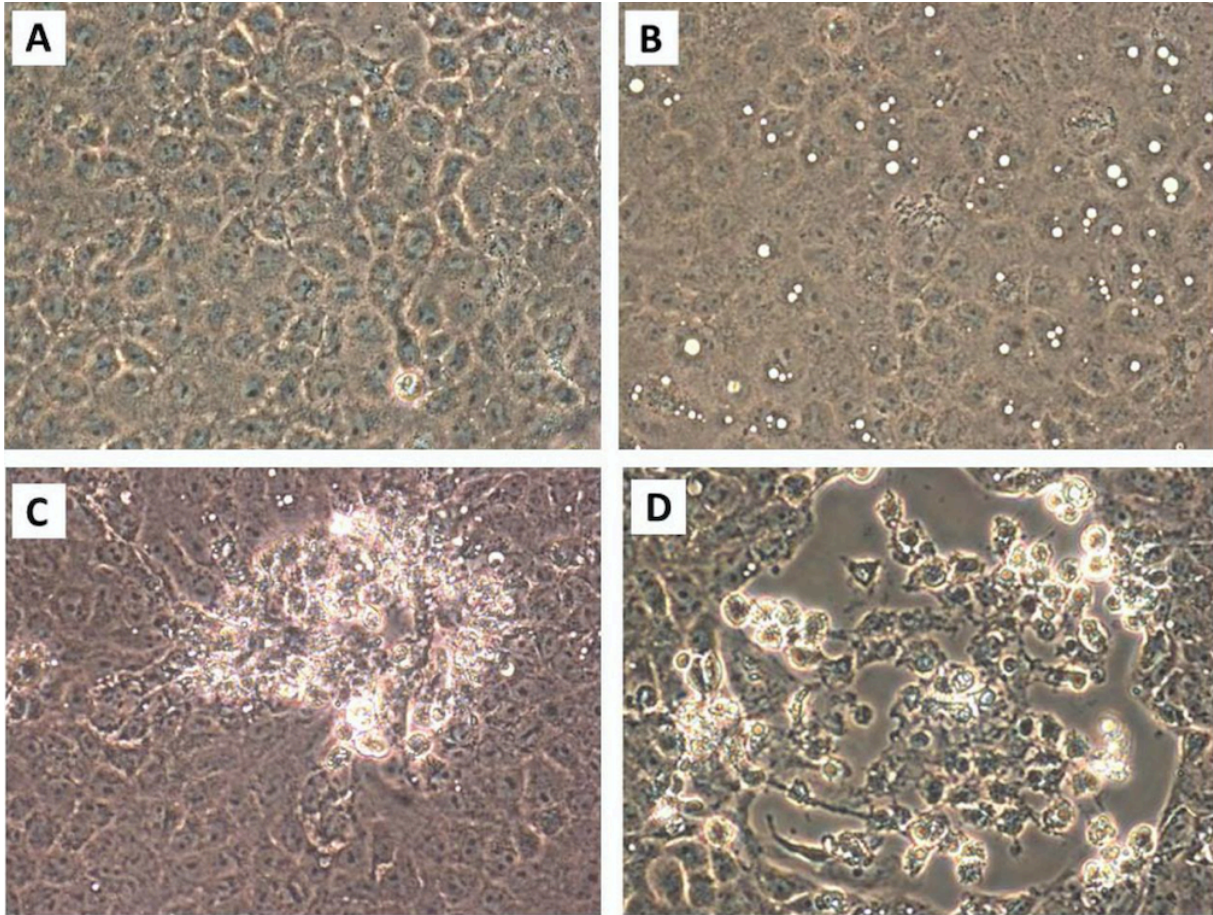


Figure 14: Culture cellulaire du SRAS-CoV-2 (A):Cellules Vero E6 témoin négatif 10 jours post incubation (B) Effet cytopathogène du virus SARS-CoV-2 à J4 On observe de larges vacuoles dans les cellules. (C) Apparition d'un foyer d'infection précoce à J7 (D) Foyer d'infection : les cellules Vero E6 arrondies et réfringentes, sont en voie de lyse sous l'effet de l'infection virale (grossissement 400x).[63]

2. Diagnostic indirect

2.1 - La réponse immunitaire à la COVID-19

La maturation d'une réponse immunitaire requiert 40 jours environ avec des variations de la dynamique des anticorps dépendant de la sévérité de la maladie et d'autres facteurs qu'il reste encore à découvrir. Dans la majorité des études, les IgM apparaissent 5 à 10 jours après le début des symptômes et augmentent rapidement. L'apparition des IgG a lieu durant les 3 premières semaines (12-14 jours en moyenne). Les anticorps dirigés contre le Domain Receptor Binding (RBD) de la protéine Spike et la protéine N de la nucléocapside ont été associés à une activité neutralisante. Les anticorps neutralisants dirigés contre ces domaines peuvent être détectés approximativement 7 jours après le début des symptômes et leurs concentrations augmentent rapidement dans les deux semaines suivantes.

Plusieurs études ont montré que les patients peuvent rester ARN positif malgré des concentrations élevées d'anticorps IgM et IgG dirigés contre le domaine Receptor Binding (RBD) de la protéine Spike et la protéine N de nucléocapside. Le fait que la présence d'anticorps neutralisants traduise une immunité protectrice chez les patients COVID-19 est encore imprécis.

Les anticorps spécifiques des classes IgM ou IgA apparaissent précocement, 7 à 9 jours après le début des symptômes (Figure 15). Ils sont plus volontiers présents au cours des infections sévères chez les patients hospitalisés, notamment ceux en réanimation. Leur détection peut s'étaler sur plusieurs semaines. Cependant leur présence est inconstante, même dans les formes graves [64]. Environ deux tiers des patients asymptomatiques ou présentant une forme bénigne ne développent pas de réponse humorale [65].

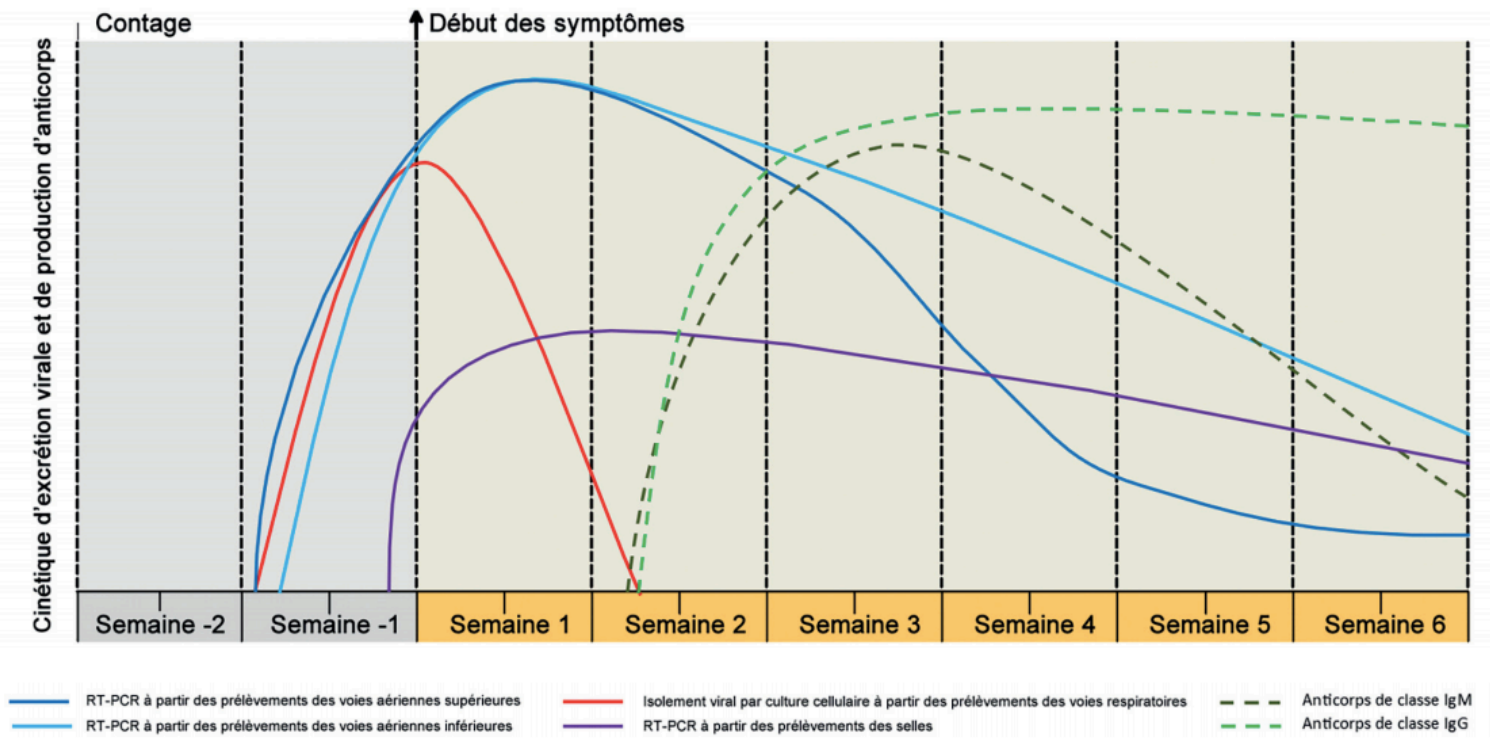


Figure 15 : Cinétique des marqueurs du diagnostic virologique de l'infection SARS-CoV-2 [66]

2.2 - Les techniques de détection d'anticorps

Les techniques sérologiques mettant en évidence une réponse humorale chez les sujets infectés par le SARS-CoV-2 sont encore en plein développement, même si de nombreuses trousse de diagnostic sont déjà commercialisées. Les antigènes utilisés sont les protéines structurales du virus. Deux d'entre elles sont souvent employées dans les kits sérologiques. On utilise ainsi la protéine S et/ou la protéine N. Des études évaluant les performances des tests sérologiques montraient une meilleure sensibilité pour les kits utilisant à la fois la protéine S et la protéine N (89%) contre la protéine S ou N seule (67-78%). Le choix de l'analyse doit pouvoir détecter une réponse polyclonale de l'hôte afin de pallier aux mutations du virus. Le laboratoire doit s'assurer que le kit employé ait obtenu des certifications de diagnostic in vitro (par exemple : CE ; FDA). La sensibilité et la spécificité des tests sérologiques de la COVID-19 varient selon la technique employée, le choix de l'antigène et le moment du prélèvement. Par ailleurs, ils doivent comporter des procédures de contrôle qualité [67]. La sérologie de la COVID-19 est appelée à être de plus en plus sollicitée, surtout dans le cadre de l'évaluation de l'immunisation post-vaccinale.

Trois principaux types de tests sont disponibles :

- les tests reposant sur une méthode immunoenzymatique ou apparentées qui permettent d'examiner un nombre élevé de sérums, certains d'entre eux mettant en évidence différents isotypes d'anticorps (IgM, IgA, IgG) et d'autres, uniquement les IgG ; ils peuvent être adaptables sur des automates d'analyses.
- les tests rapides par Immunochromatographie qui sont réalisés de façon unitaire en moins de 15 minutes et qui, pour certains, détectent séparément les anticorps des classes IgM et IgG et pour d'autres, que les IgG ou les anticorps totaux ; ces tests, de type TROD, peuvent être exécutés en dehors d'un laboratoire de biologie médicale à partir de sérum ou de sang total.
- les tests de séroneutralisation qui utilise le virus infectieux ou des pseudoparticules virales capables d'entrer dans des cellules sensibles sans s'y répliquer ; ils sont principalement dédiés à la recherche, notamment dans la perspective d'étudier les réponses humorales aux vaccins.

2.3 - Indications des tests sérologiques et interprétation des résultats

La Haute Autorité de santé (HAS) est très prudente sur l'utilisation des données sérologiques à titre individuel (70). La présence d'anticorps sériques de classe IgG anti-SARS-CoV-2 est indicative d'un contact antérieur avec ce virus ; à l'inverse, leur absence ne permet pas d'exclure cette éventualité. Chez les sujets dont le tableau clinique est sévère, l'existence dans leurs sérums d'IgM ou d'IgA spécifiques est en faveur d'une infection récente ; dans les formes où le virus n'est plus décelé dans les voies respiratoires supérieures, ce profil sérologique pourrait être un apport diagnostique, à hauteur de 20 % des cas [68].

De nombreuses incertitudes pèsent encore sur l'interprétation des analyses sérologiques :

- il est possible d'observer des réactions faussement positives en raison de communautés antigéniques avec d'autres coronavirus [47];
- il n'est pas possible d'affirmer, dans l'état actuel des connaissances, si les anticorps, dirigés contre la protéine S ou la protéine N, protègent à moyen et à long terme contre une réinfection
- l'absence de réponse humorale au-delà de 30 jours chez certains individus ayant fait une infection bénigne à SARS-CoV-2 mérite d'être explorée de façon plus approfondie, notamment par une étude de l'immunité cellulaire qui reste encore méconnue.
- la forte réponse humorale au cours des formes graves a suggéré la participation d'anticorps facilitants exacerbant la réponse inflammatoire responsable en grande partie de l'aggravation des lésions pulmonaires (72).

Compte tenu de ces incertitudes, la place de la sérologie dans le diagnostic de l'infection à SARS-CoV-2 reste encore à préciser. Toutefois, à ce jour, deux indications peuvent néanmoins être retenues[69]:

- d'une part, lorsque le virus n'est pas décelé par RT-PCR dans les sécrétions rhino-pharyngées ou pulmonaires, les anticorps des classes IgM ou IgA sont habituellement détectables à la phase précoce d'une infection sévère
- d'autre part, pour documenter une infection passée, même si la présence d'anticorps de classe IgG ne préjuge pas à titre individuel d'une protection contre une réinfection, et sans qu'il soit possible d'exclure formellement un contact antérieur avec le SARS-CoV-2 en cas de réponse humorale négative.

III. Riposte contre la COVID-19, moyens thérapeutiques, prophylactiques.

A. Stratégie de ripostes et de prévention contre la COVID-19

Le but principal d'une riposte mondiale est que tous les pays maîtrisent la pandémie en ralentissant la transmission et en réduisant la mortalité associée à la COVID--19.

Les objectifs stratégiques mondiaux sont les suivants :

- Mobiliser tous les secteurs et toutes les communautés pour s'assurer que chaque secteur du gouvernement et de la société adhère et participe à la riposte et à la prévention des cas par l'hygiène des mains, le respect des règles d'hygiène en cas de toux ou d'éternuement et la distanciation physique au niveau individuel.
- Maîtriser les cas sporadiques et les clusters et prévenir la transmission locale en identifiant et en isolant rapidement tous les cas, en leur fournissant des soins appropriés, ainsi qu'en recherchant tous les contacts, en les plaçant en quarantaine et en leur apportant un soutien.
- Éliminer la transmission locale par des mesures de prévention et de lutte contre l'infection adaptées au contexte, des mesures de distanciation physique au niveau de la population, et des restrictions appropriées et proportionnées des déplacements nationaux et internationaux non essentiels.
- Réduire la mortalité en fournissant des soins cliniques appropriés aux personnes touchées par la COVID-19, en assurant la continuité des services sanitaires et sociaux essentiels et en protégeant les travailleurs de première ligne et les populations vulnérables.
- Développer des vaccins et des traitements sûrs et efficaces qui peuvent être administrés à grande échelle et qui sont accessibles en fonction des besoins.

Chaque pays a été appelé par l'OMS à mettre en œuvre un ensemble complet de mesures, adaptées à sa capacité et à son contexte, pour ralentir la transmission et réduire la mortalité associée à la COVID-19, dans le but ultime d'atteindre et/ou de maintenir un niveau de transmission durablement faible, voire nul.

Des stratégies appropriées au niveau national et infranational doivent concilier les mesures visant à lutter contre la mortalité directe attribuable à la COVID-19, la mortalité indirecte causée par l'engorgement des systèmes de santé et l'interruption d'autres services sanitaires et sociaux essentiels, avec les effets néfastes à court et à long terme sur la santé et le bien-être des conséquences socio-économiques de certaines mesures de riposte.

Des campagnes massives de communication sur les gestes barrières adaptés à limiter la transmission de COVID-19, l'appel à la limitation des déplacements ; ce sont là plusieurs mesures qui ont permis de limiter la propagation des cas de COVID-19 au sein de la communauté. Les individus doivent se protéger et protéger les autres en adoptant des comportements appropriés, tels que se laver les mains, éviter de se toucher le visage, respecter les règles d'hygiène en cas de toux ou d'éternuement, pratiquer la distanciation physique, s'isoler dans un établissement communautaire ou à domicile en cas de maladie, s'identifier comme contact d'un cas confirmé le

cas échéant, et respecter les mesures de distanciation physique et de restriction des déplacements lorsqu'ils sont appelés à le faire.

Le Maroc n'était pas en reste et a mis en place diverses mesures dans un plan de riposte et de lutte contre l'épidémie [70].

Le 2 Mars 2020, le Maroc détectait le premier cas de COVID-19. D'autres cas ont ensuite été découverts parmi des voyageurs en provenance de l'étranger. Le gouvernement a réagi très vite et de manière décisive, mais graduée pour limiter la propagation de l'épidémie. Le Maroc a été le premier pays de la région à fermer ses frontières au niveau des aéroports et des ports maritimes aux passagers à destination et en provenance du Royaume, tout en prenant des dispositions d'ordre juridique, économique et social.

Les établissements d'enseignement sont fermés et passent à l'enseignement à distance. Les entreprises non essentielles cessent leurs activités. Le pays décide de fermer les mosquées, les cafés et restaurants, et de suspendre les rencontres sportives. Le ministère de la Santé a mobilisé le système de santé afin de faire face à cette épidémie pour notamment assurer la détection et la prise en charge des patients « cas possibles » et « cas confirmés ». La stratégie adoptée consiste à limiter l'introduction du virus et le cas échéant, à freiner sa propagation sur le territoire, en s'assurant de la détection rapide des patients suspects et en procédant à leur classement en « cas possibles » [71]. L'objectif vise aussi à isoler et traiter les patients classés « cas confirmés » dans des établissements de santé habilités pour traiter la COVID-19, en mettant en œuvre un ensemble de mesures :

◆ **Surveillance et veille épidémiologique**

Notre pays dispose depuis septembre 2019 d'un système de veille épidémiologique, à travers un centre national et des centres régionaux des opérations d'urgence en santé publique, un système mis en place dans le cadre de la mise en œuvre du « plan national de la santé 2025 » [72]. Ce système effectue en permanence les missions de veille sanitaire et d'alerte précoce pour faire face aux éventuelles épidémies et autres urgences de Santé publique, quelle qu'en soit l'origine, y compris la réalisation d'exercices de simulation. Il assure la gestion des épidémies et autres urgences de santé publique, notamment celles liées aux maladies infectieuses lorsqu'elles surviennent, et prépare la riposte aux menaces pour la santé publique engendrées par les situations d'exception et les catastrophes. Grâce à ce système, le Maroc a pu :

- Élever le niveau de vigilance au niveau du centre national des opérations d'urgence en santé publique, dès l'annonce des premiers cas en Chine ;
- Élaborer et diffuser le plan national de surveillance et de riposte à l'infection par le coronavirus

- Surveiller et assurer le suivi de la situation épidémiologique internationale
- Évaluer quotidiennement le risque ;
- Renforcer le système national de veille épidémiologique des infections respiratoires aiguës
- Mettre en œuvre des centres d'appel permettant de déclarer les cas probables ;
- Mettre en place un programme de formation des cadres de la santé au niveau des régions et provinces ;
- Procéder à l'augmentation progressive de la cadence des analyses de laboratoire, et ce à travers l'élargissement du réseau des laboratoires équipés à cet effet. Actuellement plus de 13000 analyses sont effectuées chaque jour.

◆ **Renforcement des capacités du système de santé national**

Système de prise en charge des cas infectés : L'adoption d'un protocole thérapeutique pour la prise en charge des cas infectés, après sa validation par le comité scientifique et technique national

◆ **Stratégie de communication :**

L'information et la communication sont primordiales dans la phase d'urgence, notamment au regard du rôle joué par les médias et les réseaux sociaux. À ce stade, seul le ministère de la Santé communique sur l'annonce de cas confirmés, les décès, les patients guéris.

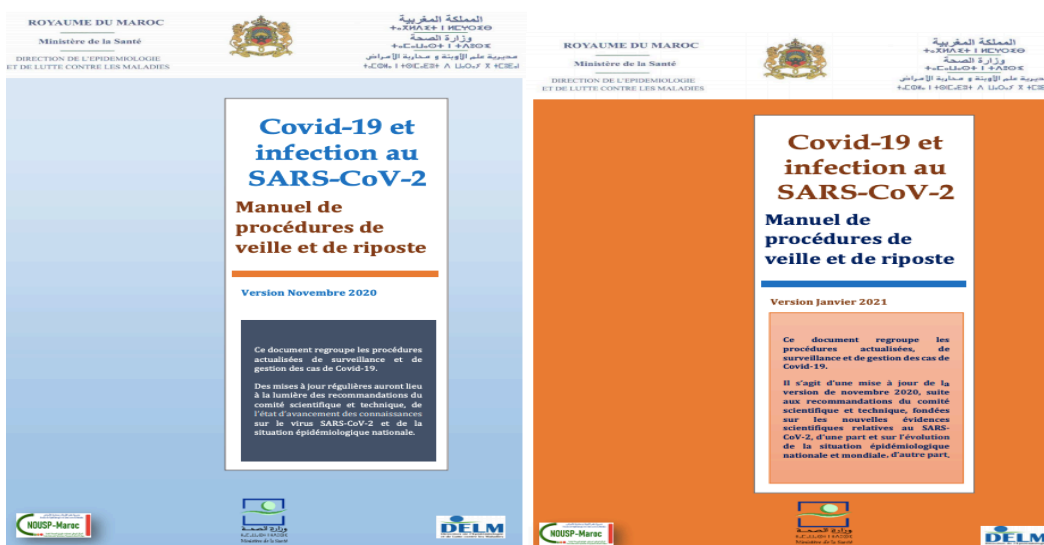


Figure 16: Manuels de procédure de veille et de Riposte à la COVID-19 du Ministère de la Santé Marocain [70,71]

B. Traitement

Le traitement de la COVID-19 a été sujet de débats. Plusieurs essais cliniques ont été menés, parmi eux l'initiative Solidarity qui a testé plusieurs molécules : Remdesivir, Hydroxychloroquine, Lopinavir (à dose fixe combinée au Ritonavir) et l'Interferon- β 1a avec des résultats mitigés [73]. La figure 18 illustre les cibles thérapeutiques et les molécules candidates pour le traitement.

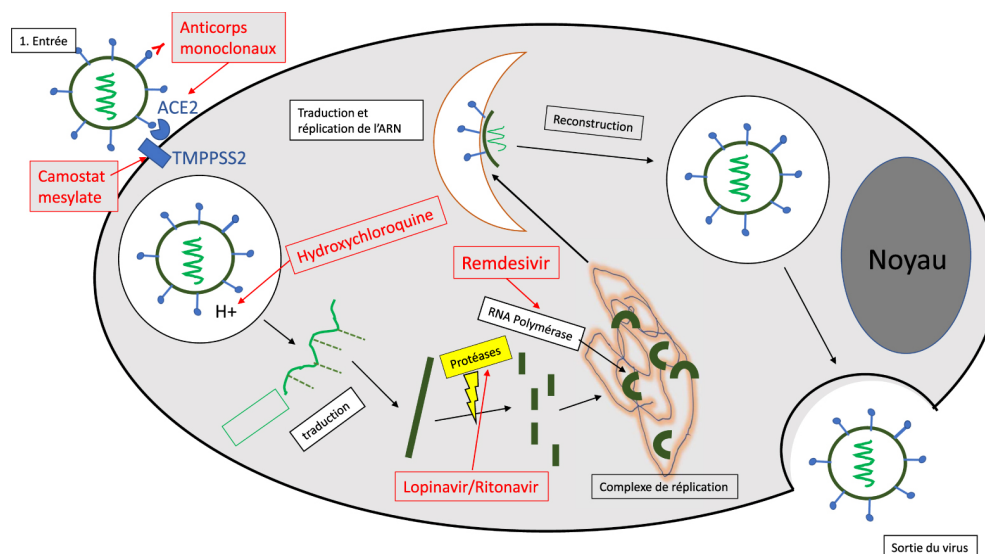


Figure 17: Cycle de réplication du virus et cibles thérapeutiques [37]

Au Maroc, un protocole thérapeutique a été établi par les sociétés savantes [74,75] et a fait l'objet de modifications au fil du temps à la lumière des nouvelles données scientifiques. La mise à jour de Janvier 2021 [71] incluait comme prise en charge :

- Un bilan pré-thérapeutique, comportant notamment un ECG, doit être fait au préalable pour éliminer toute contre-indication au traitement.
- Les cas asymptomatiques sont mis sous traitement pendant une durée de 7 jours, avec un isolement d'une durée totale de 10 jours ;
- Les cas symptomatiques sont mis sous traitement et isolés pendant une durée de 10 jours. La durée de traitement peut être prolongée de 5 jours. En cas de non amélioration, le dossier du patient doit être staffé par l'équipe médicale pour décision thérapeutique.
- Le traitement de 2ème intention à base de Lopinavir-Ritonavir, n'ayant pas démontré son efficacité, est retiré du protocole national. En revanche, d'autres

traitements peuvent être utilisés pour des indications particulières, notamment chez certains cas graves.

- Le traitement chez l'adulte comporte :
 - 1. Sulfate d'hydroxy-chloroquine : 200 mg 3 fois/j ou Chloroquine 500 mg 2 fois /j ;
 - 2. Azithromycine : 500 mg à J1, puis 250 mg/jour de J2 à J7 ;
 - 3. Vitamines C et D ;
 - 4. Sulfate de Zinc ;
 - 5. Antibiothérapie, si signes de surinfections bronchiques ;
 - 6. Anticoagulants à dose préventive, si alitement ;
 - 7. Traitement symptomatique, selon l'état clinique du cas.`

Outre les modalités thérapeutiques, le manuel comporte aussi la stratégie de suivi des cas COVID-19 confirmés et des cas contacts autour de ceux-ci. La version de Janvier 2021 a comme nouveauté l'usage des tests antigéniques rapides (TAR) dans l'enquête autour du cas.

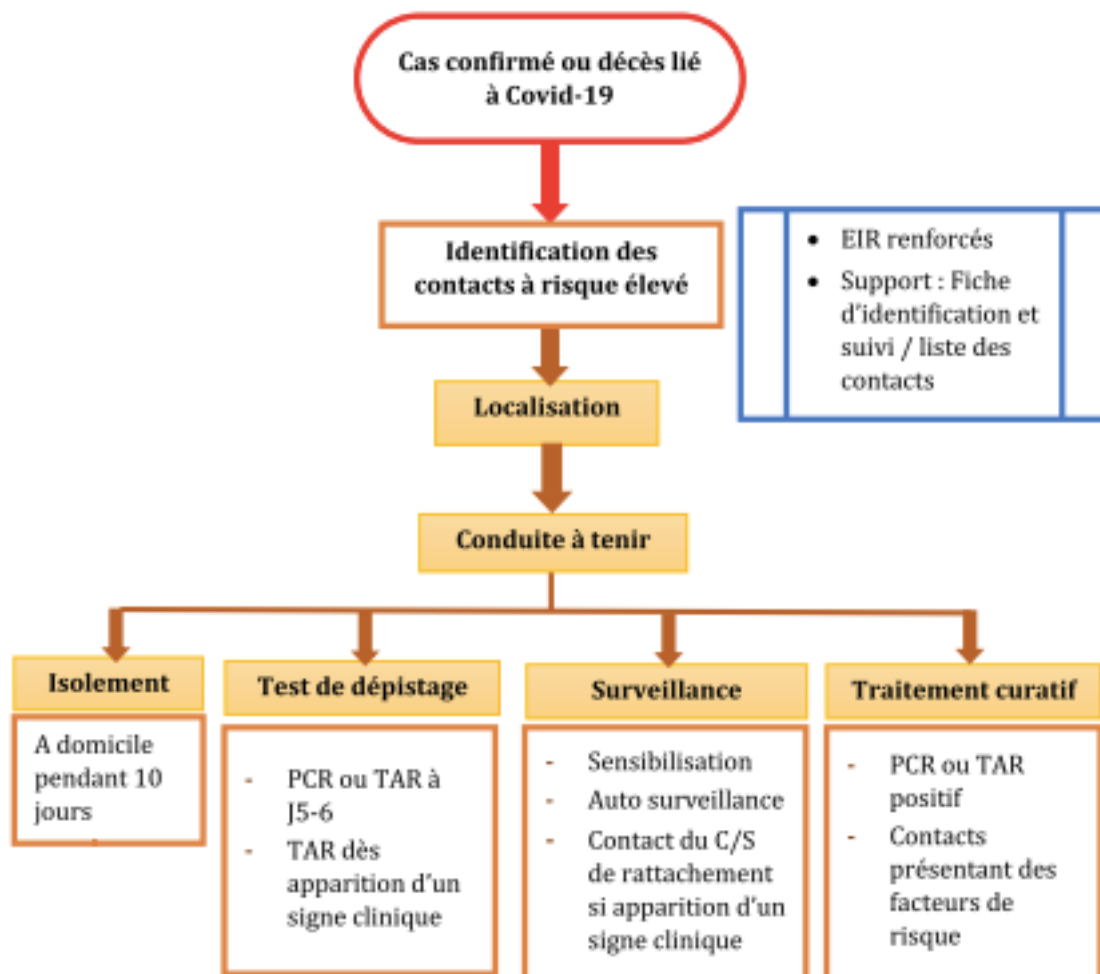


Figure 18: Logigramme d'investigation et de suivi des contacts confirmés COVID-19.[71]

C. Vaccins :

Dès le début de l'épidémie, un espoir résidait dans la disponibilité d'un vaccin qui permettrait d'y mettre fin en immunisant la population. La recherche, à l'échelle mondiale pour la mise au point d'un vaccin anti COVID-19 est particulièrement active. Des avancées significatives ont permis la mise au point de plusieurs vaccins. Le Maroc a adopté deux d'entre eux pour sa stratégie nationale d'immunisation contre la COVID-19[76] : le Vaccin Sinopharm et le Vaccin Astra Zeneca.

Un vaccin est une préparation biologique administrée à un organisme vivant afin d'y stimuler son système immunitaire et d'y développer une immunité adaptative protectrice et relativement durable contre l'agent infectieux d'une maladie particulière.

La vaccination est bénéfique sur le plan individuel (en protégeant chaque personne vaccinée) et sur le plan collectif (en réduisant le nombre de personnes susceptibles de contribuer à la dissémination d'une maladie). Elle présente un intérêt pour la santé publique (en évitant des complications liées aux maladies concernées), et un intérêt économique (réduction des hospitalisations, réduction des absences..)

Pour le développement du vaccin contre la COVID-19, il fallait dans un premier temps sélectionner les antigènes vaccinaux du SRAS-CoV-2. Il a été démontré que les anticorps anti-protéine S sont des anticorps neutralisants et qui ont été retrouvés chez les sujets convalescents de la COVID-19. Ces anticorps sont particulièrement dirigés contre le domaine RBD (Receptor Binding Domain) de la protéine Spike S en bloquant la liaison de ce domaine à son récepteur l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) et donc sa pénétration dans la cellule hôte (Fig.20). Les vaccins sont administrés par voie intramusculaire afin d'assurer une libération prolongée du vaccin. Cependant des lymphocytes T mémoires résidents demeurent présents au sein des muqueuses bronchiques. Par conséquent, l'administration du vaccin par voie intranasale pourrait être bénéfique en induisant une immunité durable contre le SARS CoV-2.

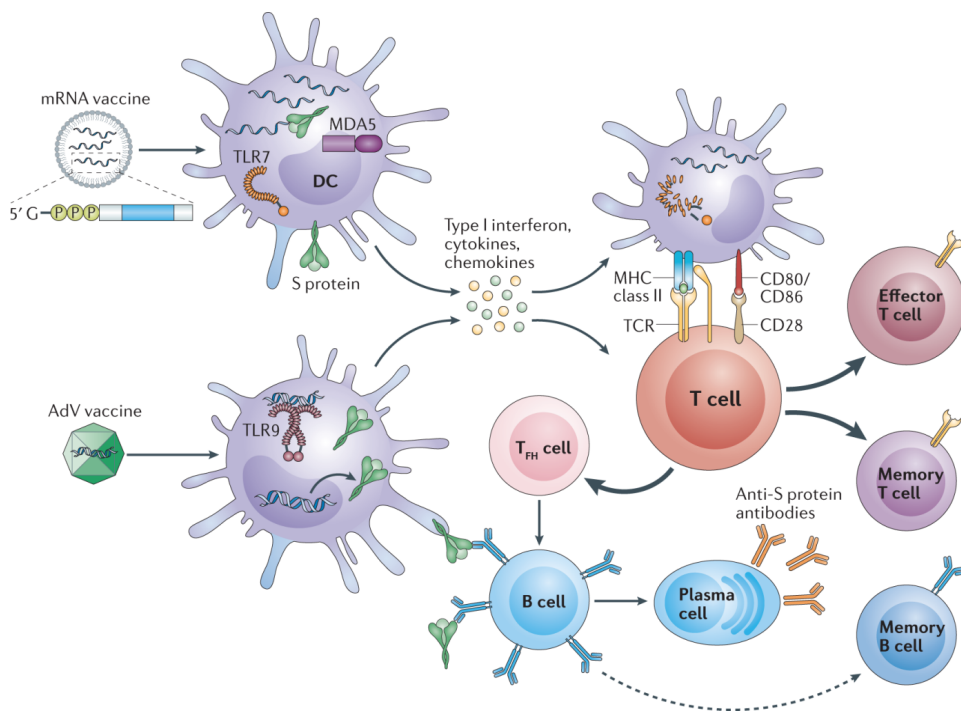


Figure 19 : Les mécanismes d'action des différents vaccins contre la COVID-19 [77].

Les vaccins ainsi développés passent par plusieurs essais ; d'abord par une phase de test appelée phase de développement « préclinique » (qui a lieu au laboratoire, puis chez l'animal), ensuite par des essais chez l'homme (essais cliniques). Ces essais cliniques ont lieu en quatre phases. Les essais des phases 1 et 2 évaluent notamment les caractéristiques de la protection provoquée par le vaccin en fonction de différentes doses, l'interaction avec d'autres vaccins et le schéma de vaccination. Le pouvoir immunogène et la tolérance sont évalués au cours des phases 1 à 3, et la qualité de la protection essentiellement au cours de la phase 3 puis de la phase 4 [78]. Ils sont ensuite industrialisés puis mis sur le marché après l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché par les autorités compétentes (Fig.21).

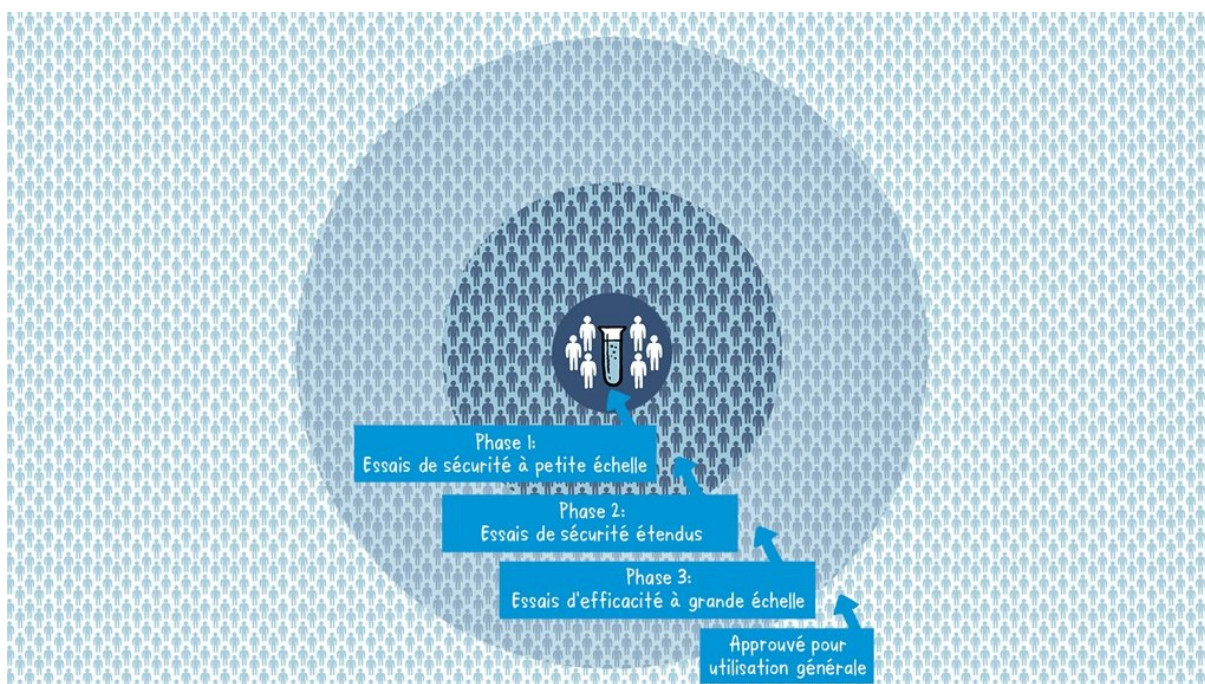


Figure 20: Les phases des essais cliniques d'un nouveau vaccin [78]

1. Les différents types de vaccins anti-COVID-19 [79]

1.1 - Vaccins à base du virus entier vivant atténué :

Les vaccins vivants atténués sont préparés à partir des virus ayant perdu une partie de leur virulence, et sont capables d'induire une réponse immunitaire. L'agent infectieux est affaibli en utilisant des conditions de multiplication non appropriées, comme le passage successif en culture cellulaire, ou bien par modification génique. Étant donné que ces souches vaccinales sont répliquatives, elles miment parfaitement une infection virale chez le sujet vacciné, ce qui leur confère une excellente immunogénicité, en induisant une réponse immunitaire cellulaire et humorale robuste et durable nécessitant pas l'utilisation des adjuvants. De plus, pour les virus respiratoires, ils peuvent être administrés par voie intranasale ce qui permet d'induire une réponse immunitaire dans les muqueuses. En revanche, ces vaccins peuvent induire des pathologies vaccinales semblables à la pathologie contre laquelle ils sont censés protéger chez les sujets immunodéprimés.

1.2 - Les vaccins inactivés :

Les vaccins inactivés sont produits suite à une multiplication du virus dans une culture cellulaire (comme les cellules Véro), par la suite les virus sont inactivés par des méthodes physiques comme la chaleur ou bien chimique en utilisant le formaldéhyde ou bien le bêta-propiolactone. Ils ont

donc perdu tout pouvoir répliatif, et ils sont moins immunogènes que les vaccins vivants. Ces vaccins stimulent fortement une réponse immunitaire humorale, mais ils nécessitent l'utilisation des adjuvants et des rappels. En revanche la structure virale peut être altérée lors de la procédure d'inactivation ce qui peut induire une stimulation de la réponse TH2. Les vaccins inactivés qui sont au cours des essais cliniques de phase 3 et 4 sont résumés dans le tableau

1.3 - Vaccins protéiques sous-unitaires :

Les vaccins protéiques sous unitaires du virus SARS-CoV-2 sont formés de la protéine RBD, de la protéine S1 ou de la protéine S2, et qui sont produits par génie génétique. Ce type de vaccin induit le plus souvent la génération d'une réponse immunitaire humorale et il a une immunogénicité limitée nécessitant le recours aux adjuvants afin d'induire une réponse immunitaire plus intense puis la synthèse des anticorps neutralisants. À l'heure actuelle, de nombreux vaccins anti COVID-19 protéiques sous-unitaires sont au cours des essais cliniques.

1.4 - Vaccins à particules virus-like :

Les vaccins à particules virus-like (VLP« virus like particle » en anglais)) sont des particules vaccinales formées de protéines recombinantes sous-unitaires, et qui sont produits in vitro par génie génétique, dans des systèmes cellulaires qui permettent de créer des complexes protéiques de taille et de structure comparables aux particules virales, mais qui sont dépourvus de génome. Le vaccin VPL du virus SARS CoV-2 exprime la protéine S à sa surface permettant la fusion de ces particules à la cellule hôte via son récepteur ACE2. Les VPL ont une structure identique au virus SARS CoV-2 mais ne contiennent pas le génome viral et ils sont non infectieux. De plus, ils sont très stables et plus sûrs. Ils n'ont aucun pouvoir répliatif. En revanche, ils ont une meilleure immunogénicité que les vaccins protéiques sous unitaires classiques ; notamment ils induisent une réponse immunitaire humorale et cellulaire. De plus les vaccins VPL activent directement les lymphocytes B. Leur immunogénicité reste inférieure aux vaccins vivants et ce qui impose des injections initiales multiples.

1.5 - Les vaccins à acides nucléiques (ARNm, ADN) :

Les vaccins à base d'acides nucléiques (ARNm, ADN) ont suscité un vif intérêt au cours des dernières décennies en raison de leur développement rapide dans le contexte d'une pandémie ainsi que leur faible coût. Contrairement aux vaccins à ADN, les vaccins à ARN ne s'intègrent pas au génome de la cellule hôte immunisée et expriment directement l'antigène correspondant dans le cytoplasme.

A l'heure actuelle, il existe 6 vaccins à base d'ARNm et 5 vaccins à base d'ADN dans les essais cliniques au cours d'évaluation dans l'infection COVID-19 [25].

L'ARNm-1273, un nouveau vaccin à base d'ARNm encapsulé dans une nanoparticule lipidique, code pour la protéine S complète et stabilisée. Deux sous-unités de proline ont été incluses au sommet de l'hélice centrale de la sous unité S2. Ce vaccin a été mis au point par le laboratoire Moderna (Massachusetts, USA), qui dans un rapport récent affirmait avoir atteint une efficacité de 94,5 % dans les essais cliniques de phase 3 et a reçu l'approbation d'urgence de la FDA aux États-Unis[77]. Les principaux inconvénients de ce vaccin sont sa demi-vie courte, sa faible stabilité et son taux de transfection qui est 10 fois inférieur à celui des vecteurs viraux.

1.6 - Vaccins utilisant un vecteur :

Le vecteur est un virus recombinant ; sans danger, souvent atténué afin de réduire sa pathogénicité, il est cloné par le gène codant de l'antigène viral. Après son administration, il induit une réponse immunitaire dirigée contre l'antigène viral. Il existe deux types de vaccins à vecteur viral : réplicatifs et non réplicatifs . Les vecteurs qui sont utilisés sont les suivants: adénovirus, alphavirus, et herpesvirus (pour les vaccins à vecteur non réplicatifs), virus de la rougeole, virus vésicule de la stomatite (VSV) (pour les vaccins à vecteur viral réplicatifs).

Vaccins à vecteur viral réplicatifs : Ces vaccins peuvent produire dans la cellule hôte de nouveaux virions, qui vont infecter par la suite d'autres cellules hôtes induisant la production davantage d'antigènes viraux. Cette approche permet une stimulation plus forte du système immunitaire ; de plus certains de ces vecteurs peuvent être administrés par voie Intranasale, ce qui pourrait déclencher une réponse immunitaire dans les muqueuses.

Vaccins à vecteur viral non réplicatifs : Le vecteur viral pénètre à l'intérieur de cellules hôtes, en produisant l'antigène vaccinal, en revanche, il n'induit pas la génération de nouveaux virions. Les protéines Spike S sont synthétisées par suite et vont stimuler une réponse immunitaire dirigée contre le virus du SARS CoV-2. Cependant les réponses immunitaires vaccinales peuvent être affectées par l'immunité préexistante contre les vecteurs suite à une préexposition naturelle induisant la neutralisation de ces derniers, l'utilisation des souches rares chez l'homme ou des virus animales ou bien des virus moins immunogènes (comme le virus adéno-associé (ou AAV)) permet de résoudre ce problème. L'un des vecteurs utilisés au cours de cette approche est l'adénovirus (AdV). Ces vaccins sont administrés le plus souvent par voie intramusculaire.

Les principaux vaccins ainsi que leur efficacité au décours des essais cliniques figurent dans le tableau III.

Tableau III: Différents vaccins contre la COVID-19 et leur efficacité (en rouge les vaccins utilisés dans la campagne de vaccination au Maroc).[79]

Nom du vaccin	Type du vaccin	Développeur	Efficacité
Comirnaty BNT162b2	Vaccin à type d'ARNm	Pfizer	95% [80]
Moderna mRNA-1273	Vaccin à type d'ARNm	Moderna	94.5% [81]
CoronaVac	Vaccin inactivé	Sinovac	49.6% [82]
AztraZeneca AZD1222	Vaccin vecteur non répliquatif (adénovirus)	AztraZeneca	70.4% [83]
Sputnik V	Vaccin vecteur non répliquatif (adénovirus Ad5 et Ad26)	Gamaleya Research Institute	91.4% [84]
Janssen 78436735	Vaccin vecteur non répliquatif (adénovirus)	Janssen Biotech Inc ; Johnson and Johnson	66% [85]
BBIBP-CorV	Vaccin inactivé (cellules Vero)	Sinopharm + China National Biotech Group Co + Beijing Institute of Biological Product	80.7% [86]

2. Effets indésirables :








La plupart des effets indésirables rapportés durant les essais cliniques sont des effets indésirables d'intensité légère à modérée, Ils sont communs aux autres types de vaccinations : douleurs au site d'injection, céphalées, fatigue, myalgies, frissons, arthralgies, fièvre d'intensité légère à modérée [76]. D'autres effets d'intensité plus sévère (des réactions d'hypersensibilité par exemple) ont été rapportés [87]. Les effets indésirables ont été classés en 5 grades (grade 1 : effets indésirables légers, grade 2: effets indésirables modérés, grade 3 : effets indésirables sévères, grade 4 : effets indésirables graves, et grade 5 : effets indésirables mortels) [88].

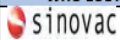






L'Organisation Mondiale de la Santé tient un document qui suit les différents vaccins contre la COVID-19, ceux qui sont mis sur le marché et ceux qui sont encore en phase de développement/ essais cliniques. Il est régulièrement mis à jour. Le tableau IV comporte les données de ce suivi portant sur 16 vaccins à la date du 16 Juin 2021 [89].


Tableau IV: Statut des différents vaccins à l'étude Juin 2021[89]

• Vaccines	Guidance document 16 June 2021
------------	-----------------------------------

Status of COVID-19 Vaccines within WHO EUL/PQ evaluation process

	Manufacturer / WHO EUL holder	Name of Vaccine	NRA of Record	Platform	EOI accepted	Pre-submission meeting held	Dossier accepted for review*	Status of assessment**	Decision date***
1.		BNT162b2/COMIRNATY Tozinameran (INN)	EMA	Nucleoside modified mRNA	✓	✓	✓	Finalized	31/12/20
2.		AZD1222	EMA	Recombinant ChAdOx1 adenoviral vector encoding the Spike protein antigen of the SARS-CoV-2.	✓	✓	✓	Core data finalized	16 April 2021
							Data for Covax sites expected in April 2021 onwards	Finalized: SK-Catalent Wuxi (DS) Chemo Spain Other sites	16 April 2021 30 April 2021 04 June 2021 As submitted
3.		AZD1222	MFDS KOREA	Recombinant ChAdOx1 adenoviral vector encoding the Spike protein antigen of the SARS-CoV-2.	✓	✓	✓	Finalized	15 Feb 2021
4.		Covishield (ChAdOx1_nCoV-19)	DCGI	Recombinant ChAdOx1 adenoviral vector encoding the Spike protein antigen of the SARS-CoV-2.	✓	✓	✓	Finalized	15 Feb 2021
5.		Ad26.COV2.5	EMA	Recombinant, replication-incompetent adenovirus type 26 (Ad26) vectored vaccine encoding the (SARS-CoV-2) Spike (S) protein	✓	✓	✓	Core data finalized (US +NL sites)	12 March 2021
							Additional sites: - Aspen South Africa - Other sites	- Ongoing* - Awaited	- June 2021 - As submitted
6.		mRNA-1273	EMA	mRNA-based vaccine encapsulated in lipid nanoparticle (LNP)	✓	✓	✓	Finalized	30 April 2021
7.		SARS-CoV-2 Vaccine (Vero Cell), Inactivated (InCoV)	NMPA	Inactivated, produced in Vero cells	✓	✓	✓	Finalized	07 May 2021

	Manufacturer / WHO EUL holder	Name of Vaccine	NRA of Record	Platform	EOI accepted	Pre-submission meeting held	Dossier accepted for review*	Status of assessment**	Decision date***
8.	 sinovac	SARS-CoV-2 Vaccine (Vero Cell), Inactivated	NMPA	Inactivated, produced in Vero cells	✓	✓	✓	Finalized	01 June 2021
9.	 THE GAMALEYA NATIONAL CENTER	Sputnik V	Russian NRA	Human Adenovirus Vector-based Covid-19 vaccine	Additional information submitted	Several meetings have been and continue to be held.	"Rolling" submission of clinical and CMC data has started.	Additional data (Non-CLIN, CLIN, CMC) Required. Following up on inspection observations.	Anticipated date will be set once all data is submitted and follow-up of inspection observations completed.
10.	 AstraZeneca	AZD1222	Japan MHLW/PMDA	Recombinant ChAdOx1 adenoviral vector encoding the Spike protein antigen of the SARS-CoV-2.	Submission from AZ received on 15 June MHLW submitted review and GMP reports on 16 June 2021. More expected on June 22.	Several meetings held separately with AZ and MHLW/PMDA	✓	Ongoing	Anticipated date will be set once all information has been received
11.	 AstraZeneca	AZD1222	Australia TGA	Recombinant ChAdOx1 adenoviral vector encoding the Spike protein antigen of the SARS-CoV-2.	Submission from AZ received on 11 June	Several meetings held separately with AZ and TGA	✓	Ongoing	Anticipated date will be set once all information has been received
12.	 康希诺生物 CanSinoBIO	Ad5-nCoV	NMPA	Recombinant Novel Coronavirus Vaccine (Adenovirus Type 5 Vector)	✓	✓	Rolling data starting June 2021		
13.	 NOVAVAX	NVX-CoV2373/Covovax	EMA	Recombinant nanoparticle prefusion spike protein formulated with Matrix-M™ adjuvant.	✓	✓			
14.	 Sinopharm / WIBP ²	Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine (Vero Cell)	NMPA	Inactivated, produced in Vero cells	✓	✓			

	Manufacturer / WHO EUL holder	Name of Vaccine	NRA of Record	Platform	EOI accepted	Pre-submission meeting held	Dossier accepted for review*	Status of assessment**	Decision date***
15.	 CUREVAC	Zorecimeran (INN) concentrate and solvent for dispersion for injection; Company code: CVnCoV/CV07050101	EMA	mNRA-based vaccine encapsulated in lipid nanoparticle (LNP)	✓	Planned for 15 July 2021,			
16.	Bharat Biotech, India	COVAXIN	DCGI	SARS-CoV-2 Vaccine, Inactivated (Vero Cell)	✓	Planned for 23 June 2021			
17.	Sanofi Pasteur	CoV2 preS dTM-AS03 vaccine	EMA	Recombinant, adjuvanted	✓	Planning in process			
18.	Vector State Research Centre of Virology and Biotechnology	EpiVacCorona	Russian NRA	Peptide antigen	Letter received not EOI. Reply sent on 15/01/2021				
19.	Zhifei Longcom, China	Recombinant Novel Coronavirus Vaccine (CHO Cell)	NMPA	Recombinant protein subunit	Response to 2 nd EOI sent 29 Jan 2021. Additional information requested.				
20.	IMBCAMS, China	SARS-CoV-2 Vaccine, Inactivated (Vero Cell)	NMPA	Inactivated	Not accepted, still under initial development				
21.	Clover Biopharmaceuticals	SCB-2019	EMA	Novel recombinant SARS-CoV-2 Spike (S)-Trimer fusion protein	In discussion on submission strategy and timelines				
22.	BioCubaFarma - Cuba	Soberana 01, Soberana 02 Soberana Plus Abdala	CECMED	SARS-CoV-2 spike protein conjugated chemically to meningococcal B or tetanus toxoid or Aluminum	Awaiting information on strategy and timelines for submission.				

1. Beijing Institute of Biological Products Co-Ltd
2. Wuhan Institute of Biological Products Co Ltd

* Dossier Submission dates: more than one date is possible because of the rolling submission approach. Dossier is accepted after screening of received submission.

** Status of assessment: 1. Under screening; 2. Under assessment; 3. Waiting responses from the applicant; 4. Risk-benefit decision 5. Final decision made

*** Anticipated decision date: this is only an estimate because it depends on when all the data is submitted under rolling submission and when all the responses to the assessors' questions are submitted.

Partie pratique :
Enquête CAP et évaluation des
connaissances sur les tests diagnostiques
du SARS-CoV-2

I. Contexte et justification

L'enquête CAP est un instrument de planification et d'évaluation stratégique pour identifier le besoin éducationnel d'une cible spécifique [90]. Il s'agit d'un instrument participatif de santé publique pour la promotion de la santé. L'OMS définit la Promotion de la Santé (PS) comme étant le processus qui confère aux populations les moyens d'assurer un grand contrôle sur leur propre santé et d'améliorer celle-ci. L'enquête CAP intervient dans le but de faire sortir 3 catégories conceptuelles :

- Le niveau de la connaissance
- Les attitudes renforçatrices du comportement
- Les compétences pratiques de la population cible.

En effet, les pratiques adéquates ou non d'une population, sont la résultante des attitudes correctes, issues du niveau de connaissance sur le phénomène étudié.

Une enquête CAP comporte 3 dimensions centrales :

- **Connaissances :** Les connaissances en Promotion de la Santé sont définies comme un ensemble des informations acquises par des personnes sur une question de santé donnée. Elles permettent à chaque personne de cerner son niveau de vulnérabilité face à cette question. Elles portent tant sur la capacité pour une personne à définir le concept étudié, mais aussi à énoncer les différents éléments qui le constituent tels la prévention, la transmission, le traitement. Les connaissances peuvent être mesurées de manière à pouvoir comparer les données (avant/après, ici/ailleurs).
- **Attitudes :** Déterminer les attitudes d'une cible, c'est mettre en œuvre un dispositif d'observation anthropologique des perceptions, des croyances, des représentations, et des motivations face à un phénomène : épidémie, service de santé, prestataire, etc. (2). Ceci permet de prendre en compte les spécificités socioculturelles qui influencent l'adoption des bonnes pratiques. L'identification des attitudes permet de contextualiser les actions de prévention et de spécifier les activités de PS. Ce qu'une personne perçoit d'un risque est souvent diffus. C'est donc à travers un discours orienté que l'enquête CAP l'amène à verbaliser ses intentions,

ses difficultés à appréhender le phénomène, ses obstacles à modifier les pratiques. Les attitudes sont l'écart entre les connaissances et les pratiques, et résultent des contraintes diverses pesants sur la personne.

- Pratiques : Les pratiques sont des actes réels accomplis par la personne en situation, dans son contexte. Ce sont elles qui exposent ou préservent face au problème de santé étudié. Ils sont objectifs ou subjectifs, mais constituent le principal indicateur de promotion de la santé. Dans ce processus d'autonomisation des populations, la compétence de santé est donc du domaine de l'observation directe des faits. Cette démarche est plus souvent employée en anthropologie qu'en épidémiologie. Les indicateurs mesurables de résultats, en sont un reflet.

Dans le contexte épidémique de la COVID-19, les CAP jouent un rôle important dans la détermination des tendances d'une société à accepter les changements comportementaux conformément aux mesures préconisées par les autorités sanitaires [91]. Les études CAP constituent une base d'informations permettant de décider quel type d'intervention doit être mené afin de changer les idées fausses concernant le virus. Évaluer les CAP relatifs à la COVID-19 au sein de la population générale pourrait être utile afin de fournir un meilleur aperçu de la mauvaise connaissance de la maladie et de mettre en place des stratégies préventives et programmes de promotion de la Santé [4,91]. Parmi les leçons apprises de la précédente épidémie du SRAS-CoV, on retrouve le fait que la connaissance et les attitudes d'une population sont associés aux niveaux de panique et d'émotion qui pourrait compliquer ultérieurement les mesures de limitation de la progression de la maladie [92].

Par ailleurs, les biologistes médicaux font du dépistage et de la prévention au quotidien. Cette mission est souvent peu valorisée. Avec l'apparition de la pandémie COVID-19, elle a connu un regain d'intérêt au sein de la pratique du biologiste médical. Ce dernier a été au premier plan de la lutte contre l'épidémie du COVID-19 et ce dès les débuts de celle-ci et pas exclusivement pour le diagnostic. Le biologiste a été aussi pourvoyeur de conseils et d'explications concernant la prévention, la physiopathologie et même le traitement de cette maladie émergente. Au sein de cette vague de changement, il est essentiel que le biologiste médical mette à jour de manière continue ses connaissances relatives au SRAS-CoV-2 de manière à procurer des informations justes aux patients les requérant. Au-delà de la justesse de ces informations, il doit aussi s'assurer que le message soit bien compris par le patient indépendamment du niveau d'instruction de ce dernier.

Afin de vérifier que cette mission est bien remplie, nous avons jugé intéressant d'évaluer non seulement la connaissance, attitudes et pratiques du grand public, mais aussi la compréhension des informations véhiculées par un résultat d'un test réalisé dans le cadre du diagnostic de la COVID-19. Avec les innovations en matière de diagnostic, le rôle de dépistage, conseil et prévention du biologiste est appelé à se renforcer.

Cette étude explore les Connaissances, Attitudes et Pratiques au sein d'un échantillon de résident en biologie médicale à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat un an après le début de l'épidémie. Il nous a paru également intéressant d'évaluer la connaissance concernant les tests de diagnostic virologique employés au quotidien, leur signification et aussi leurs limites.

II. Objectifs de l'étude

Cette enquête vise cinq objectifs spécifiques :

- Évaluer le niveau de connaissance relatif au SARS-CoV-2 et à la COVID-19
- Identifier les attitudes
- Déterminer les pratiques
- Évaluer le niveau de connaissance concernant les tests diagnostiques du SARS-CoV-2 et de leur signification.

III. Matériel et méthodes

A. Présentation de l'étude :

Une enquête anonyme a été menée en ligne auprès de personnes ayant plus de 18 ans à travers un questionnaire produit par l'outil Google Form et destiné à évaluer les connaissances, attitudes et pratiques. Le lien généré à partir du formulaire a été partagé sur les réseaux sociaux (Facebook, Instagram, LinkedIn). Ce lien a été aussi partagé au sein de la liste de contacts personnels des investigateurs. La diffusion en ligne a été préférée au mode physique afin de limiter les contacts physiques. Le formulaire comportait des informations générales sur l'étude, incluant son objectif et le recueil du consentement (Annexe 1).

Les critères d'inclusions pour participer à l'étude étaient :

- ◆ Avoir 18 ans ou plus
- ◆ Être résident au Maroc

- ◆ Avoir un accès internet
- ◆ Être francophone
- ◆ Donner son consentement.

L'enquête a été conduite entre le 12 Décembre 2020 et le 12 Janvier 2021, environ un an après l'apparition de la pandémie de la COVID-19.

B. Mesures :

Le questionnaire contenait outre le recueil du consentement, des questions relatives au statut sociodémographique (catégorie d'âge, niveau d'instruction, profession médicale/paramédicale ou non). Les questions ont été comparées et complétées avec les enquêtes CAP préexistantes dans la littérature sur la COVID-19 [93].

Afin d'évaluer les connaissances, le formulaire comporte 12 questions. Deux questions (K1 et K2) exploraient la symptomatologie, K3 explore les moyens thérapeutiques, K4 à propos de la susceptibilité à faire des formes graves, K5 à K7 portaient sur la transmission, K8 à K12 portaient sur les mesures de prévention. Les réponses possibles pour la partie « connaissances » étaient "Oui", "Non", "Je ne sais pas". A une réponse correcte a été attribuée une note 1, Une réponse fautive et "Je ne sais pas" la note zéro. Le score total était donc entre 0 et 12, un score 12 indique une bonne connaissance. Une valeur seuil de 6 (moyenne) a été désignée pour attribuer le niveau « connaissances correctes ». De 0 à 5, il s'agissait d'un score « pauvres connaissances » (Annexe 2).

La section « ATTITUDE » comporte 2 questions et la réponse a été évaluée sur l'échelle de Likert [94] avec 3 points (D'accord, Pas d'accord et Sans Opinion).

La section « PRATIQUE » incluait des items sur l'adhésion aux mesures préventives de la COVID-19 conformément aux recommandations de l'OMS et celles en vigueur au Maroc. Toute pratique allant en faveur d'une prévention de la COVID-19 obtenait un ou deux points (Tableau V). Un score élevé était en faveur de bonnes pratiques. Les valeurs de ce score sont comprises entre 0 et 5. De 0 à 1, ce score témoigne d'une mauvaise mise en application des consignes

sanitaires, entre 2 et 4, il s'agit d'une application moyenne et entre 5 et 6, il s'agissait d'une application jugée comme bonne des mesures de prévention.

Tableau V : Attribution des points aux réponses de la section Pratiques.

	REPONSES	POINT	REPONSES	POINT	REPONSES	POINT	REPONSES	POINT
Êtes-vous allés récemment dans un endroit avec une grande foule?	OUI	0	NON	1				
Au cours des dernières 24h, combien de fois vous-êtes-vous lavé les mains à l'eau et au savon ou avec un gel désinfectant?	1-2 FOIS	0	3-6 FOIS	1	7 FOIS OU PLUS	2		
Au cours des 7 derniers jours, à quelle fréquence avez-vous porté un masque en public?	RAREMENT	0	PLUPART	1	TOUT LE TEMPS	2	PAS SORTI	2

La partie suivante du questionnaire consistait à l'évaluation de l'efficacité des mesures préventives par un classement croissant de la mesure la plus efficace à la mesure la moins efficace.

Enfin, nous avons évalué les connaissances concernant les indications des tests biologiques et leur interprétation. Cette partie comportait une première section portant sur l'indication des tests biologiques dans le diagnostic de la COVID-19 et leur réalisation en secteur libéral ou public. La seconde section explore les connaissances des tests et l'interprétation des résultats. Les réponses possibles pour cette partie étaient "VRAI", "FAUX", "Je ne sais pas". Pour chaque test respectivement (RT-PCR ou Recherche d'anticorps), 4 questions étaient posées. A une réponse correcte a été attribuée une note de 1, une réponse fausse ou "Je ne sais pas" la note zéro. Le score total était donc entre 0 et 4, un score de 4 indique une bonne connaissance du test exploré (Annexe 2).

C. Taille de l'échantillon

Pour calculer une proportion avec un niveau de confiance de 95% et une marge d'erreur à 10% :

$$n = (1,96)^2 \times (0,5)(1-0,5) / (0,07)^2 = 96$$

Un nombre de participants minimal de 96 patients étaient requis pour notre étude.

D. Analyse des données

Les données de l'étude ont été rapportées sur Excel avant d'être exploitées. Microsoft Excel a été utilisée pour éditer, trier et coder les réponses. L'analyse statistique a été faite sur SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) version 25 (IBM, Armonk, NY, USA). Les valeurs quantitatives ont été reportés soit comme moyenne, déviation standard ou comme fréquence (pourcentage). La régression logistique binaire a été réalisée avec un intervalle de confiance de 95% afin de déterminer les associations significatives entre des variables catégorielles dépendantes et indépendantes.

Les comparaisons entre les groupes ont été faites en utilisant le test *t* de Student ou Mann Whitney U test selon la distribution des variables. Le test Chi deux était utilisé pour les variables catégorielles. Le test One Way Analysis Of Variance (ANOVA) ou Kruskal-Wallis ont été appliqués pour comparer trois groupes ou plus selon la distribution des variables. La signification statistique a été fixée pour une valeur de $p < 0.05$.

E. Considérations éthiques

L'étude a été menée en accord selon la déclaration d'Helsinki et l'éthique des recherches institutionnelles. Le formulaire de consentement décrivait l'objectif, la nature et la procédure de l'étude. L'anonymat et la confidentialité ont été rigoureusement respectés.

IV. Résultats

A. Caractéristiques sociodémographiques :

Durant la période d'un mois (12 Décembre au 12 Janvier), nous avons colligé 108 participants ayant rempli le questionnaire de manière intégrale. Tous les participants résidaient au Maroc. Au

sein de notre cohorte, 62% étaient des femmes (n=67) et 38% des hommes (n=41) pour un sexe ratio H/F de 0,6.

Le niveau d’instruction comportait : Baccalauréat (n=1), Bac+3 (n=12), Bac+5/Master ou cycle ingénieur (n=35) et niveau Doctorat (n=60). Le caractère de la profession des participants a été classé en catégories du domaine de la santé ou non, 67,5% exerçaient une profession de type médical ou paramédical, les 32,5% restants n’étaient pas des professionnels de la santé (Tableau VI).

Tableau VI : Caractéristiques sociodémographiques des participants.

Caractéristiques	Nombre de participants	%
Sexe		
Homme	41	38%
Femme	67	62%
Groupe d’âge (ans)		
18-25	28	26%
26-35	69	64%
36-50	11	10%
Niveau d’instruction		
Doctorat	60	56%
Master ou bac+5	35	32%
Bac+3	12	11%
Baccalauréat	1	1%
Professionnel de la santé		
OUI	73	68%
NON	35	32%

B. Connaissances, Attitudes et Pratiques :

1. Connaissances relatives à la COVID-19

La moyenne du score de connaissance était de 9.48 (écart type : 1.79, intervalle : 0-12) ; suggérant un taux de connaissances correct de 79 % ($9.48/12*100$) pour ce test de connaissances. La question ayant généré le plus de réponses incorrectes était que la COVID-19 pouvait être transmise par contact avec des animaux sauvages. Seulement la moitié des participants ont répondu que la proposition était erronée, 10% pensaient qu’elle était vraie et 33% ont répondu qu’ils ne savaient

pas (Tableau VII). 97% des participants avaient une bonne connaissance (score de connaissance ≥ 6) pendant que les 3% restants étaient jugés « mauvaise connaissance ».

Tableau VI : Réponses au questionnaire de connaissances relatives à la COVID-19.

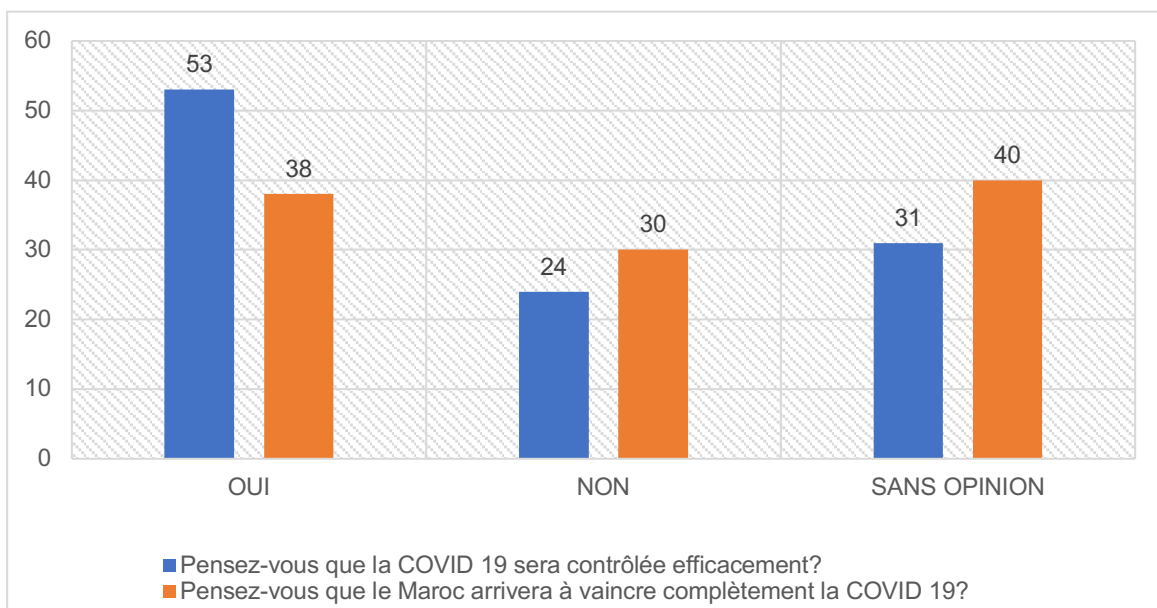
Items	Nombre de bonnes réponses	% bonnes réponses
Les principaux signes cliniques de l'infection COVID- 19 sont: Fièvre, fatigue, toux sèche, et myalgies (myalgies=douleurs musculaires)	99	92%
Contrairement au rhume banal; le nez bouché, l'écoulement nasal, et l'éternuement sont moins fréquents chez les personnes infectées par la COVID- 19.	71	66%

Il n'y a actuellement aucun traitement spécifique pour la COVID- 19 mais certaines thérapies appliquées au début de l'infection aident les patients à guérir.	97	90%
Seuls certains patients feront des formes sévères. Il s'agit de patients âgés, atteints de maladies chroniques et/ou obèses.	71	66%
Manger ou entrer en contact avec des animaux sauvages peut causer l'infection COVID- 19.	61	56%
Une personne infectée par la COVID- 19 ne peut pas transmettre le virus s'il n'a pas de fièvre.	98	91%
Le virus de la COVID- 19 se transmet par les gouttelettes aériennes émises par les personnes infectées.	103	95%
La population générale en portant des masques peut contribuer à limiter la propagation du virus de la COVID- 19.	106	98%
Les enfants (jusqu'à 12 ans) n'ont pas besoin de prendre de mesures pour prévenir l'infection par le virus de la COVID- 19.	80	74%
Pour prévenir l'infection par le virus de la COVID- 19, il faut éviter les endroits avec une grande foule.	105	97%
Isoler et traiter les sujets infectés est un moyen efficace de limiter la propagation du virus.	106	98%
Les personnes ayant été en contact avec un sujet infecté par le virus de la COVID--19 doivent être immédiatement isolées dans un endroit approprié.	100	93%

2. Attitudes relatives à la COVID-19

La moitié des participants étaient en accord avec le postulat : « la COVID-19 sera contrôlée efficacement » (Graphique 1). Les pourcentages de réponse de « non » et de « sans opinion » étaient respectivement de 22% et 29%.

Pour une éradication complète de l'infection, les pourcentages de réponse pour « oui », « non » et « sans opinion » étaient de 35%, 28% et 37% respectivement.



Graphique 1: Attitudes relatives à la COVID-19 au sein des participants à l'étude (n=108).

3. Pratiques relatives à la COVID-19

La plupart des participants ont rapporté se laver les mains 3 fois ou plus dans la journée (89,8%). On note une importante adhésion au port du masque (tout le temps : 71.3%). La proportion des participants ayant fréquenté un endroit avec une grande foule pendant les 7 jours précédant l'enquête était de 41.67%. Quatre sujets ont déclaré ne pas être sortis de chez eux au cours des 7 jours précédant notre enquête (Tableau VIII).

Approximativement 63,9% des participants ont obtenu un score de pratiques « bon » suivi par « moyen » pour 33,3% (Tableau IX).

Tableau VII : Réponses à l'évaluation des pratiques

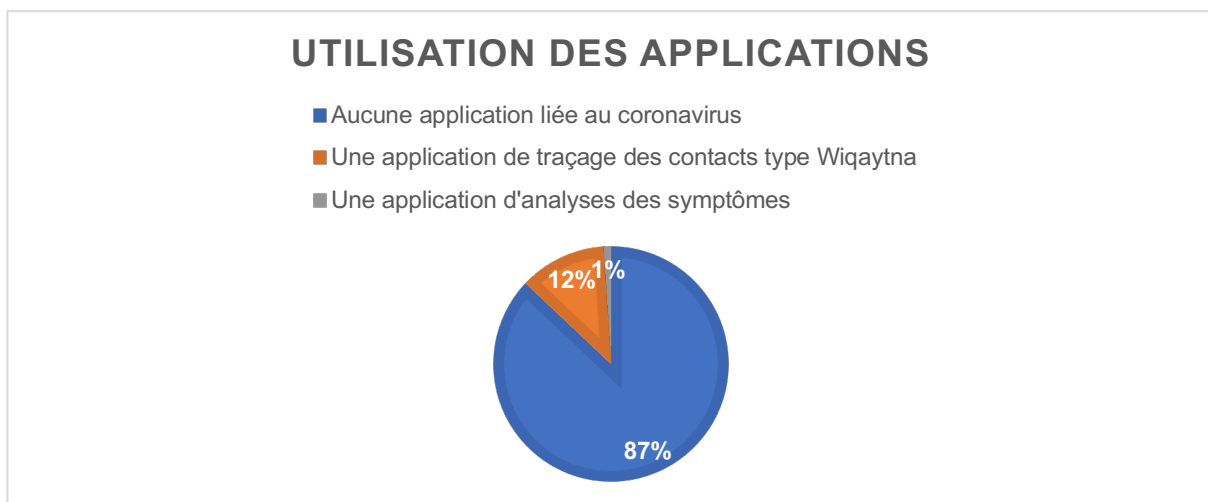
Question	Fréquence	Pourcentage (%)
Êtes-vous allés récemment dans un endroit avec une grande foule?		
NON	63	58,3
OUI	45	41,7
Au cours des dernières 24h, combien de fois vous-êtes-vous lavé les mains à l'eau et au savon ou avec un gel désinfectant?		
1-2 fois	11	10,2
3-6 fois	43	39,8

7 fois ou plus	54	50,0
Au cours des 7 derniers jours, à quelle fréquence avez-vous porté un masque en public?		
Je ne suis pas sorti(e) au cours des 7 derniers jours	4	3,7
La plupart du temps	24	22,2
Rarement	3	2,8
Tout le temps	77	71,3

Tableau VIII: Répartition en fonction du score de Pratiques

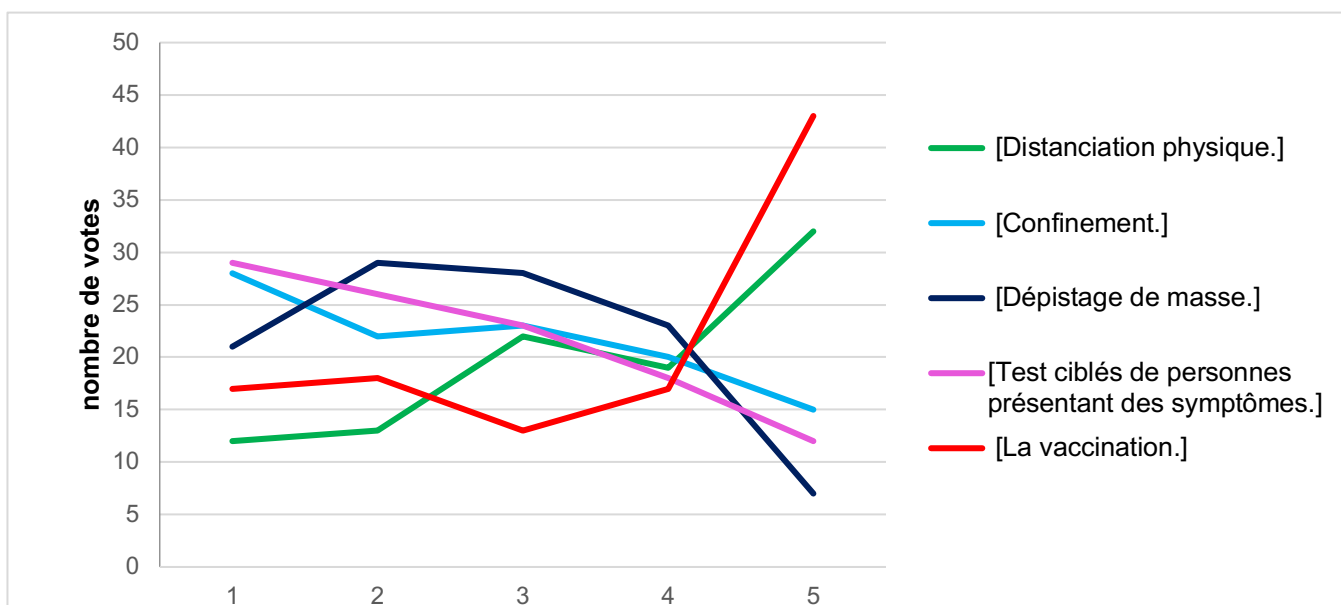
Score de Pratiques	Fréquence (n)	Pourcentage (%)
Bon (5)	69	63,9
Moyen (2-4)	36	33,3
Bas (0-1)	3	2,8
Total	108	100,0

Concernant l'usage d'applications mobiles, la grande majorité des participants (87%) n'ont installé aucune application malgré la possession d'un smartphone (Graphique 2). Le type d'applications le plus installé était l'application pour le traçage des contacts « Wiqaytna ».



Graphique 2 : Installation d'une application sur le SRAS -CoV-2

Il a été demandé aux participants de classer les mesures préventives de la moins efficace à la plus efficace (Graphique 3). La mesure la plus efficace selon les participants est la vaccination. La moins efficace était les tests ciblés de personnes symptomatiques.



Graphique 3: Classement des mesures préventives par les participants (abscisses 1 à 5 : 1 la mesure la moins efficace et 5 la mesure la plus efficace)

4. Influence des facteurs démographiques sur les connaissances, attitudes et pratiques

4.1 - Score de connaissances en fonction des facteurs démographiques :

Les scores de connaissances ont varié de manière significative selon la catégorie professionnelle, les catégories d'âge et selon le niveau d'instruction ($p < 0.05$). Il n'y avait pas de différence significative en fonction du sexe ($p = 0.424$). (Tableau X).

Tableau IX : Score de connaissances en fonction des caractères sociodémographiques.

Caractéristiques	Nombre de participants	%	Moyenne du score de connaissance	Écart-type	Déviation standard	t/F	p
Sexe							
Homme	41	38	9.66	1.85	0.289	0.80	0.424
Femme	67	62	9.37	1.79	0.215		
Groupe âge							
18-25	28	26	8.71	2.32	0.439	3.643	0.03
26-35	69	64	9.75	1.52	0.183		

36-50	11	10	9.72	1.35	0.407		
Niveau d'instruction							
Master ou Bac+5	35	32	8.86	2.10	0.355	5.068	0.03
Bac+3	12	11	8.5	2.97	0.857		
Baccalauréat	1	1	10				
Doctorat	60	56	10.03	0.94	0.121		
Santé							
OUI	73	68	10	1.03	0.12	4.768	0
NON	35	32	8.44	2.46	0.416		

4.2 - Associations entre score de connaissance et attitudes.

Un niveau de connaissances élevé était associé à plus de réponses favorables à un contrôle de l'épidémie au Maroc ($p < 0,05$). Concernant l'éradication, aucune association significative n'a été mise en évidence avec le score de connaissances (Tableau XI).

Tableau X : Associations entre le score de connaissances et les attitudes

		Contrôle COVID19			Total	Chi 2 (p)
		NON	OUI	Sans opinion	Total	7,665 (0,022)
Score de connaissance	Bon	24	53	28	105	
	Mauvais	0	0	3	3	
Total		24	53	31	108	
		Eradication COVID19			Total	5,246 (0,073)
		NON	OUI	Sans opinion	Total	
Score de connaissance	Bon	30	38	37	105	
	Mauvais	0	0	3	3	
Total		30	38	40	108	

4.3 - Associations entre score de pratique et les attitudes.

L'opinion sur le contrôle de la COVID-19 n'a pas varié significativement selon le niveau de pratiques ($p > 0,05$) contrairement au niveau de connaissances. Concernant l'éradication, aucune association significative n'a été mise en évidence avec le score de pratiques (Tableau XII).

Tableau XI : Associations entre le score de pratiques et les attitudes

		Contrôle COVID19			Total	Chi 2 (p)
		NON	OUI	Sans opinion	Total	1,657(0,799)
Score de pratiques	Bon	16	32	21	69	
	Bas	1	2	0	3	
	Moyen	7	19	10	36	
Total		24	53	31	108	
		Eradication COVID19			Total	
		NON	OUI	Sans opinion	Total	3,146(0,534)
Score de pratiques	Bon	19	23	27	69	
	Bas	2	1	0	3	
	Moyen	9	14	13	36	
Total		30	38	40	108	

4.4 - Score de pratiques en fonction des caractères sociodémographiques

Il n'y a pas d'association entre le score de pratiques et le niveau d'instruction ($p=0.459$) ni avec le caractère « professionnel de santé » ($p=0,411$)

4.5 - Association entre le score de pratiques et le score de connaissances :

Le rôle de la connaissance sur les pratiques a été évalué par une analyse Chi 2. Un niveau de connaissances élevé était associé à un niveau élevé de bonnes pratiques ($p<0.05$) (Tableau XIII).

Tableau XII: Tableau de contingence du score de pratiques et du score de connaissances.

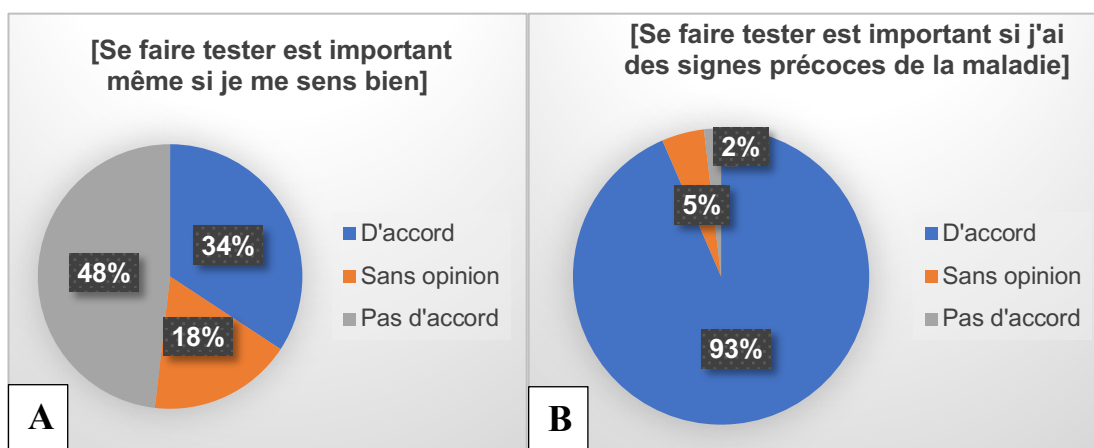
			Score de pratiques			Total	Chi2 (p)
			Bon	Bas	Moyen	Total	6,171 (0,046)
Score de connaissances	Bon	Effectif	69	3	33	105	
		%	65,7%	2,9%	31,4%	100,0%	
s	Mauvais	Effectif	0	0	3	3	
		%	0,0%	0,0%	100,0%	100,0%	
Total		Effectif	69	3	36	108	
		%	63,9%	2,8%	33,3%	100,0%	

C- Connaissances relatives aux tests de diagnostic

5. Indications :

5.1 - Le besoin de se faire tester

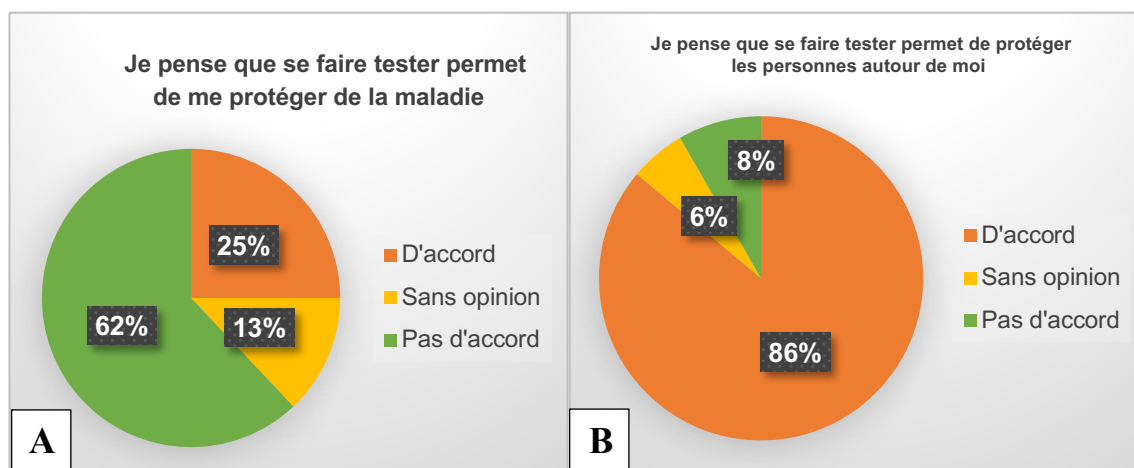
Approximativement la moitié des participants n'étaient pas d'accord avec l'indication de se faire tester en se sentant bien, c'est à dire asymptomatique (Graphique 4A). Seulement 34% étaient d'accord. « Se faire tester en cas de signes précoces de la maladie » a généré 93% de réponses favorables avec seulement 2% de désaccord parmi les participants (Graphique 4B).



Graphique 4 : Réponses aux questions portant sur le besoin de se faire tester.

5.2 - Se faire tester comme moyen de prévention

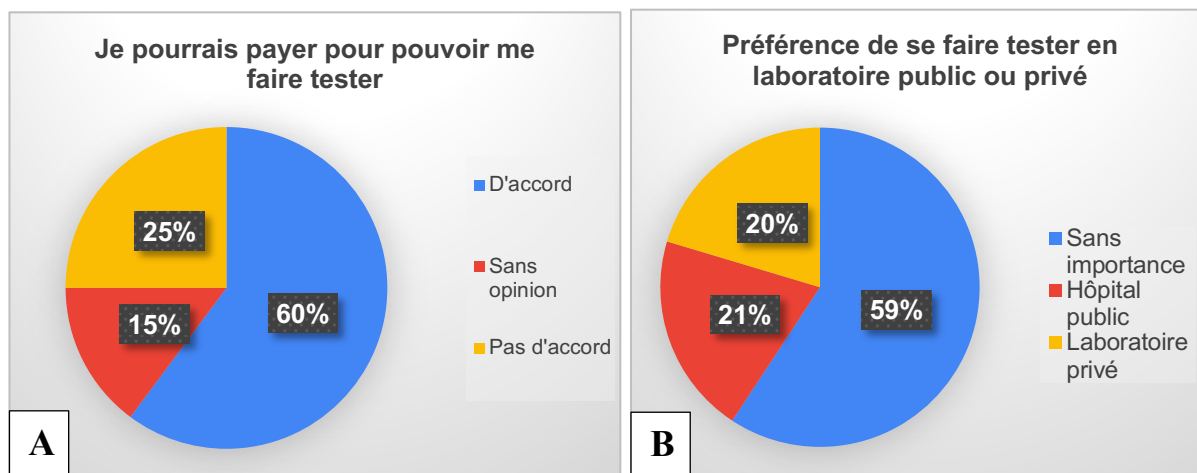
Quant à l'utilisation des tests comme un moyen de prévention, les participants d'accord avec l'assertion qu'un test permet de se protéger représentaient le quart de la cohorte (Graphique 5A). (25%) et 86% pour l'assertion d'un test permettant de protéger l'entourage (Graphique 5B).



Graphique 5 : Réponses aux questions portant sur le test comme moyen de prévention.

5.3 - La volonté de payer et le choix du laboratoire :

60% des participants se disent prêts à payer pour pouvoir se faire tester. Une proportion similaire ne possède pas de préférence quant au choix de laboratoire privé ou public (Graphique 6 A et B).



Graphique 6: La volonté de payer et le choix du laboratoire

6. Compréhension des tests COVID-19

6.1 - RT-PCR SARS-CoV-2

Les réponses aux questions évaluant les connaissances des tests PCR sont résumées dans le tableau XIV. Le pourcentage de bonnes réponses le plus élevé était concernant « le Test PCR étant effectivement utilisé pour le diagnostic de la COVID-19 ». Quant à la fiabilité de la PCR, seulement 68,5% des participants ont donné la bonne réponse (n=74).

Parmi les participants, 74,1% (n=80) ont répondu que la RT-PCR ne permettait pas de dire si un patient avait déjà contacté le virus.

Tableau XIII: Connaissances des tests RT-PCR

	Bonnes réponses (n)	Pourcentage (%)
La PCR est le test utilisé pour le diagnostic de la COVID-19	105	97,2
La PCR est un test fiable pour diagnostiquer la COVID-19	74	68,5
Les résultats de la PCR sont disponibles en quelques heures	73	67,6

Si une personne a guéri de la COVID-19, la PCR peut dire s'il a déjà contracté le virus	80	74,1
---	----	------

6.2 - Sérologie COVID-19

Les questions relatives aux connaissances des tests sérologiques ont généré plus de 50% de mauvaises réponses sauf pour la question « Si une personne a guéri de la COVID-19, la recherche d'anticorps peut dire s'il a déjà contracté le virus » qui a obtenu 76,9% de bonnes réponses (n=83) parmi les participants (Tableau XV).

Tableau XIV: Connaissances des tests sérologiques.

	Bonnes réponses (n)	Pourcentage (%)
La recherche d'anticorps est le test utilisé pour le diagnostic de la COVID-19	49	45,4
La recherche d'anticorps est un test fiable pour diagnostiquer la COVID-19	53	49,1
Les résultats de la recherche d'anticorps sont disponibles en quelques heures	50	46,3
Si une personne a guéri de la COVID-19, la recherche d'anticorps peut dire s'il a déjà contracté le virus	83	76,9

On note une association significative entre le fait d'être un professionnel de santé et le fait de se faire tester en étant asymptomatique ($p < 0,05$). Le besoin de se faire tester en ayant des signes précoces de la maladie a varié selon le niveau de connaissances. Un niveau de connaissances supérieur était associé à une indication de se faire tester en ayant des signes précoces de la maladie. Il n'y a eu aucune association entre le score de pratiques et les indications à se faire tester. Il y a une association significative entre le score des connaissances sur la COVID-19 et la connaissance sur les tests sérologiques. Plus le score des connaissances sur la COVID-19 était élevé, plus la connaissance sur les tests sérologiques était meilleure (U Mann Whitney, $p = 0,015$) (Tableau XVI). Il n'y a pas d'association significative entre le score des pratiques relatives à la COVID-19 et les connaissances sur les tests PCR et sérologiques (Tableau XVII).

Tableau XV: Résultats du test d'hypothèse U Mann Whitney sur SPSS, score de connaissances de la COVID-19 versus score de connaissances des tests sérologiques et RT-PCR respectivement

Récapitulatif du test d'hypothèse

	Hypothèse nulle	Test	Sig.	Décision
1	La distribution de SCORE_PCR est identique sur les catégories de SCO_KNOW_CLA.	Test U de Mann-Whitney d'échantillons indépendants	,485 ¹	Retenir l'hypothèse nulle.
2	La distribution de SCORE_SERO est identique sur les catégories de SCO_KNOW_CLA.	Test U de Mann-Whitney d'échantillons indépendants	,015 ¹	Rejeter l'hypothèse nulle.

Les significations asymptotiques sont affichées. Le niveau d'importance est ,05.

¹La signification exacte est affichée pour ce test.

Tableau XVI: Résultats du test d'hypothèse U Mann Whitney sur SPSS, score de pratiques de la COVID-19 versus score de connaissances des tests sérologiques et RT-PCR respectivement

Récapitulatif du test d'hypothèse

	Hypothèse nulle	Test	Sig.	Décision
1	La distribution de SCORE_PCR est identique sur les catégories de SCO_PRA_CLA.	Test de Kruskal-Wallis d'échantillons indépendants	,867	Retenir l'hypothèse nulle.
2	La distribution de SCORE_SERO est identique sur les catégories de SCO_PRA_CLA.	Test de Kruskal-Wallis d'échantillons indépendants	,085	Retenir l'hypothèse nulle.

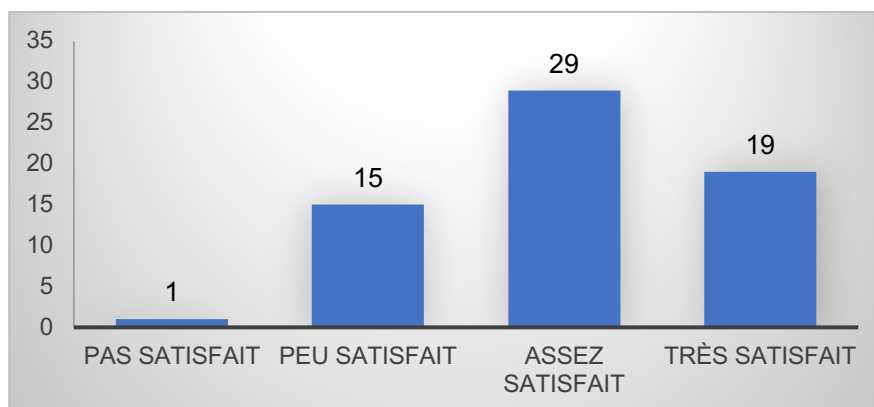
Les significations asymptotiques sont affichées. Le niveau d'importance est ,05.

D- Satisfaction suite aux tests COVID-19.

59% des participants ont déjà été testés pour la COVID-19. Parmi ces participants, nous avons évalué la satisfaction relative à la phase post-analytique.

7. Délai de rendu des résultats :

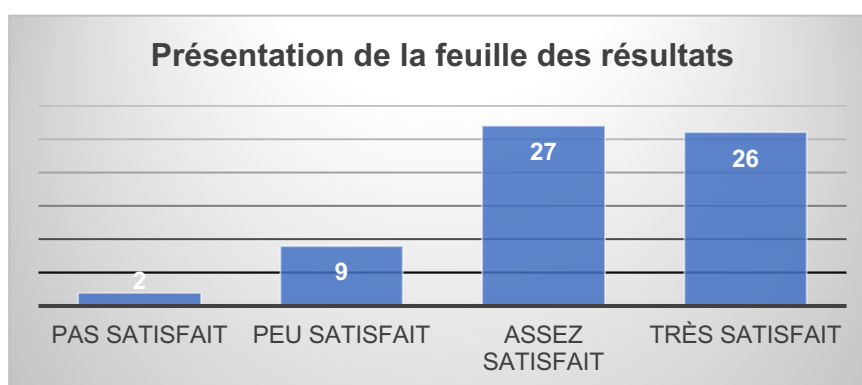
Le degré de satisfaction était majoritairement bon : 30% de très satisfait et 45% d'assez satisfait (Graphique 7).



Graphique 7 : Satisfaction relative au délai de rendu des résultats.

8. Clarté de la feuille du rendu des résultats :

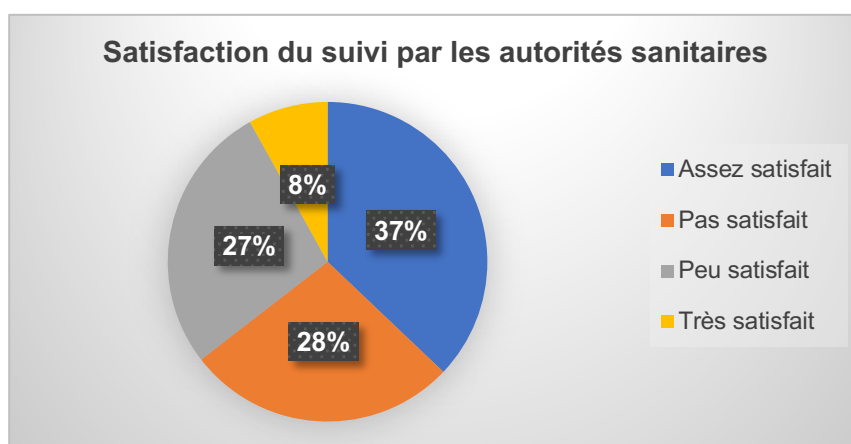
La présentation de la feuille des résultats a été jugée satisfaisante par 83% des participants (41% de très satisfaits ; 42% d'assez satisfaits) (Graphique 8).



Graphique 8 : Satisfaction relative à la présentation de la feuille des résultats.

9. Satisfaction du suivi par les autorités sanitaires

Parmi les participants, 62 avaient été déjà positifs ou un membre de leur entourage avait été positif pour le SARS-CoV-2. Le suivi par les autorités sanitaires a été jugé satisfaisant par 45% des participants ; 55% ont jugé le suivi peu ou pas satisfaisant (Graphique 9). Les raisons évoquées par les participants sont dans le tableau XVI.



Graphique 9: Satisfaction relative au suivi par les autorités sanitaires

Tableau XVII: Raisons évoquées par les participants expliquant leur insatisfaction suite au suivi par les autorités sanitaires.

Pas satisfait	Harcèlement téléphonique
	Pas de suivi. Patient livré à lui même
	Laisser-aller. Absence de coordination entre les acteurs de la prise en charge.
	Psychose
	Je n'ai été contacté par personne suite à mon résultat positif
	On a eu le résultat directement de l'hôpital et personne des autorités ne l'a contacté ni pour confinement ni pour traitement ou autres...
	Absence de suivi, interférences entre les autorités sanitaires et le ministère de l'intérieur
Peu satisfait	Il n'y avait pas un suivi continu durant la période de confinement ni pour moi ni pour ma famille
	Pour ma part je dirais qu'il y a un manque de logistique et un manque de moyen
	Les patients présentant des difficultés respiratoires ont du mal à trouver des lits dans les hôpitaux en plus des prix extrêmement chers.
Assez satisfait	Le bon suivi
	Le suivi est dû au bon vouloir du patient
	Suivi selon les recommandations de l'OMS

V. Discussion :

En Décembre 2020, avant l'instauration de la vaccination, les mesures barrières étaient les seuls moyens de prévention dont on disposait pour lutter contre la COVID-19. Les communautés ont été appelées à devenir des participants actifs dans les programmes de santé publique afin de réduire leur vulnérabilité individuelle et collective face à ce virus. Des études récentes ayant mis en évidence que les comportements individuels influençaient les taux de mortalité et de morbidité de la COVID-19 [95,96].

Pour que des interventions non pharmaceutiques de santé publique puissent encourager et soutenir des comportements préventifs au sein de la communauté, il est important d'établir le lien entre les facteurs sociaux, cognitifs et psychologiques et les comportements. Des études précédentes sur des épidémies infectieuses [95,97,98] ont mis en évidence que le niveau de connaissances et le niveau de perception aident à motiver les individus à adopter les mesures préventives. Un niveau de connaissances est positivement corrélé à la mise en pratique des mesures préventives, de même des attitudes positives sont associées aux mesures préventives [99–101]. Les études CAP réalisées en contexte épidémique, permettent aux autorités sanitaires d'avoir un reflet juste du niveau des connaissances, attitudes et pratiques relatives à la pathologie et ainsi de pouvoir organiser des campagnes de sensibilisations ciblées et efficaces afin d'obtenir l'effet escompté.

Par ailleurs, les tests de diagnostic virologique du SARS-CoV-2 constituent la pierre angulaire du plan de riposte. Les connaissances sur les tests diagnostiques de la COVID-19 ont été souvent évaluées chez les personnels de santé [102] mais très peu chez le public général. Dans ce contexte épidémique où les tests sont mis au centre du plan de lutte contre l'épidémie [103], le biologiste médical a un rôle de conseil et doit s'assurer de la bonne compréhension par les patients des indications et des résultats des tests diagnostiques.

Les facteurs déterminants des CAP permettent de mettre en place des campagnes de sensibilisation mieux ciblées.

A. Score de connaissance de la COVID-19 :

Le taux de bonne connaissance pour les participants dans notre étude est de 79%. Ce taux élevé est dû aux campagnes d'information et de sensibilisation prises par le gouvernement dans le cadre de la lutte contre la COVID-19. Par ailleurs ce taux peut aussi être expliqué par le fait que 99% de nos participants étaient des sujets de niveau d'instruction universitaire et que 68% de la cohorte étaient des professionnels de santé. L'étude du score de connaissance en fonction du niveau d'instruction et en fonction de la profession médicale ou paramédicale montre une association positive. En Inde, une étude CAP a trouvé un taux de connaissance similaire au nôtre (74.7%, [104]). En Afrique (Nigeria et Égypte), ce taux était également proche de celui de notre étude (74%, [105]). En Chine ainsi qu'en Iran, ce taux était plus élevé (90%) [106], 107). Ces différences peuvent être dues à des différences dans le temps et le lieu où ces études ont été menées. Ces études étaient menées au moment de la phase principale de l'émergence de la maladie où les personnes étaient exposées à de nombreuses informations sur la maladie.

Le score de connaissances a varié significativement en fonction de l'âge ($p=0.03$). L'âge avancé a déjà été identifié comme associé à une meilleure connaissance de la COVID-19, probablement à cause de la perception associée au risque de contamination et de complications [91,108].

Dans notre étude, la réponse ayant eu le plus grand nombre de mauvaises réponses était à propos de la transmission du virus par des animaux sauvages. Très tôt après l'apparition de la pandémie, il a été prouvé que la transmission de la COVID-19 était principalement interhumaine. Un amalgame a dû être créé à cause de la discussion médiatisée de l'origine du virus qui serait d'origine animale (Chauve-Souris ?, Pangolin ?). Ce taux de mauvaise réponse est le reflet de la désinformation qui est le résultat de la grande médiatisation de cette pandémie. Le phénomène de « Fake News » est susceptible d'influencer les comportements et de ralentir les efforts pour lutter contre la COVID-19 [109].

Il y a un besoin réel de mettre en place des mécanismes permettant de diffuser des informations véridiques dans les médias traditionnels et sur Internet. C'est dans cette démarche que viennent les applications créées par le gouvernement qui permettent de véhiculer aux individus uniquement des informations justes. A l'instar de nombreux pays [104], le gouvernement Marocain a développé une application mobile Wiqaytna [110] afin d'informer le public, de tracer des cas et de mettre en contact les autorités sanitaires en plus des nombreuses lignes téléphoniques destinées à faciliter les demandes de tests COVID-19 et de signaler des cas suspects. Nous avons remarqué une faible utilisation (12%) par les participants de cette application. Ce taux d'utilisation est très bas dans notre cohorte, toutefois le score de connaissance élevé laisse à penser que les individus de notre cohorte utilisaient une autre source d'informations sur la COVID-19. Une étude menée

sur les mythes et fausses informations sur la COVID-19 suggère que la télévision et les réseaux sociaux sont les meilleurs moyens de lutter contre les mauvaises informations [104].

B. Attitudes relatives à la COVID-19 :

A peine la moitié des participants pensaient que la COVID-19 serait contrôlée efficacement. Quant à l'éradication complète de la maladie, les chiffres descendent à 35%. Contrairement en Chine, foyer même de l'émergence de la maladie, on observe que ces chiffres étaient bien plus élevés [111] ainsi qu'au Nigéria et en Égypte [105]. Les auteurs attribuent ces attitudes positives aux mesures drastiques prises par le gouvernement. Nous n'avons pas trouvé de corrélations entre les attitudes et le score de pratiques par contre il y avait une association avec le score de connaissances ($p=0,022$).

Afin d'expliquer ce phénomène ; une hypothèse est que malgré les mesures prises par le gouvernement pour endiguer l'épidémie, l'une des mesures les plus efficaces n'ait pas encore été encore mise en place au moment de la réalisation de cette étude. En effet, la majorité des participants pensaient que le moyen le plus efficace de lutte contre la maladie est la vaccination. Au moment où l'enquête était réalisée (Décembre 2020-Janvier 2021), le vaccin n'était pas encore disponible.

C. Score de pratiques relatives à la COVID-19

Dans notre étude, la majorité des participants ont montré de bonnes pratiques afin d'éviter la propagation du virus. Les participants ayant un score de pratiques entre bon et moyen représentent 97,2% de la cohorte (63,9 % Niveau Bon ; 33,3% Niveau Moyen). Notre résultat est similaire à celui d'autres pays (Inde : 88,1% [104])

Pour la fréquentation d'une grande foule les 7 jours précédant l'enquête, un peu plus de la moitié ont répondu « non ». L'éviction d'une grande foule dans la littérature générait des résultats variés (Philippines : taux d'éviction 40,6% d'éviction [112] ; Malaisie : taux d'éviction 83,4% [91] Chine : taux d'éviction 96,4% [111], Tanzanie : taux d'éviction 77%). L'éviction d'endroits à grande foule était plus élevée pendant la première vague de la maladie où les politiques sanitaires de restriction étaient les plus fermes.

La majorité des participants 93,5% portaient le masque (22,2% la plupart du temps, 71,3% tout le temps). Le port du masque obligatoire en public est l'une des mesures préventives phares prises dans la lutte contre la COVID-19. Il permet de limiter la transmission interhumaine en réduisant

la propagation du virus à travers de gouttelettes. Le port du masque a été adopté par la majorité de nos participants et cela a été retrouvé dans d'autres études CAP [91,104,111].

L'étude de la corrélation entre le score de pratiques et le score de connaissances montre un $\chi^2=6.7$ ($p=0,034$). Un score de connaissances élevé est associé à un score de bonnes pratiques élevé. Ceci met en exergue l'importance d'une bonne sensibilisation, éducation et informations du public dans la stratégie de lutte contre une maladie au sein d'une population.

D. Enquête sur les tests COVID-19

1- Les indications

La majorité des participants n'étaient pas d'accord avec le fait de se faire tester en étant asymptomatiques. Par contre, on note une association significative entre le fait d'être un professionnel de santé et le dépistage en étant asymptomatique ($p=0,001$). Il y avait une majorité de sujets d'accord avec l'indication de tests diagnostiques quand ils présentaient des symptômes avec une association significative avec le score de connaissances ($p=0,001$). L'utilité de tests diagnostiques comme moyen de protection de l'entourage a généré 86% d'accord au sein de la cohorte. Seuls les professionnels de santé de notre cohorte avaient une tendance à encourager le dépistage (tests de personnes asymptomatiques).

La stratégie de tests pendant la COVID-19 comme prônée par l'OMS est de pouvoir tester de manière massive, afin de dépister tous les cas positifs (symptomatiques ou non) et de pouvoir les isoler pour réduire la propagation du virus dans la communauté. La stratégie de dépistage de masse peut être un outil qui aide à mettre fin rapidement à une épidémie. Au terme d'un dépistage, les sujets positifs seraient mis en quarantaine et les négatifs retourneront à une vie normale. Le dépistage de masse pouvant être perçu comme intrusif par les populations, au sein de notre cohorte, on observe tout de même une forte adhésion aux tests diagnostiques. Une politique de dépistage à grande échelle a pourtant un coût financier et une lourde charge de travail pour les laboratoires. De plus, de nombreux pays ne sont pas équipés de laboratoires leur permettant d'appliquer ces tests à grande échelle.

Les participants sont d'avis que se faire tester est un moyen de prévenir et de protéger les sujets de l'entourage. La corrélation avec le score de connaissance élevé suggère que les sujets participants ont compris la transmission interhumaine de la maladie et le rôle de ce caractère dans la propagation de la COVID-19.

Trois participants sur 4 sont prêts à payer pour se faire tester. Ceci démontre d'une part que la cohorte est favorable aux tests diagnostiques et d'autre part démontre l'investissement de la population dans la lutte contre la COVID-19.

2- Les connaissances sur les tests COVID-19

Il existe deux types principaux de tests en usage, le premier est un test moléculaire qui détecte l'ARN du SRAS-CoV-2 utilisant la RT-PCR. L'autre est un test sérologique qui évalue la présence d'une réponse immunitaire indiquant si une personne a eu un contact antérieur avec le virus ou pas. Ces tests sérologiques représentent des outils épidémiologiques très utiles, pas seulement pour comprendre l'extension de l'épidémie mais aussi pour estimer la prévalence des cas asymptomatiques dans la population.

Les tests pour le diagnostic du SRAS-CoV-2 permettent d'identifier, de traiter et d'isoler les sujets infectés afin de réduire la propagation du virus. Il permet de faire un traçage autour des cas, afin de localiser les sujets exposés et de mettre en évidence les clusters. Il existe des articles sur la manière dont les cliniciens interprètent les tests mais on sait peu de choses sur comment le public comprend ces tests diagnostiques.

La majorité des participants savaient que le test RT-PCR était l'un des tests de diagnostic, 68% d'entre eux jugeaient que c'était un test fiable. Ils étaient informés pour la plupart que les résultats de la PCR étaient disponibles en quelques heures.

Plusieurs facteurs sont à prendre en compte quand on réalise un test RT-PCR :

- Cinétique de l'excrétion virale : Au cours de la phase pré-symptomatique, le virus SARS-CoV-2 peut être détecté par RT-PCR dans les échantillons naso- ou oro-pharyngés jusqu'à 5 à 6 jours (réplication virale de faible niveau) avant le début des signes cliniques, mais la charge virale est particulièrement élevée 2 à 3 jours avant cette échéance [113]. Durant la phase symptomatique, la charge virale décroît progressivement [66]. L'ARN viral peut être encore détecté dans l'oro- ou rhinopharynx et dans les selles après la disparition des signes cliniques et la guérison de la COVID-19 [48]. Chez les malades hospitalisés, le test RT-PCR a ainsi été trouvé positif jusqu'à six semaines après le début des symptômes [114], bien après la séroconversion. Dans une étude américaine conduite chez des sujets ayant toujours des signes cliniques jusqu'à 20 jours après le début des symptômes, le virus SARS-CoV-2 n'a pas pu être isolé d'échantillons respiratoires tardifs présentant une valeur de Ct > 29,5 [115]. Enfin, il convient de signaler que le génome viral a été détecté dans des sécrétions respiratoires de patients immunocompétents à au moins deux mois d'intervalle, sans symptômes évocateurs d'infection à SARS-CoV-2 entre-temps, suggérant ainsi une réinfection de ces sujets [116]. Pour affirmer un tel évènement, il est alors nécessaire de démontrer que les souches virales isolées durant chaque épisode sont génétiquement différentes [117] ; ces situations sont souvent évoquées, mais rarement confirmées.

La proportion d'infections à SARS-CoV-2 restant totalement asymptomatiques tout au long de la surveillance clinique et virologique a été estimée entre 30 et 40 % [118] alors même que de l'ARN de SARS-CoV-2 est détectable et que le virus est décelé par culture cellulaire [119]. Une étude a révélé que les charges virales étaient équivalentes chez les patients symptomatiques et les sujets asymptomatiques [119]. Toutefois, il semblerait que la durée pendant laquelle l'ARN viral est détecté par RT-PCR soit légèrement plus courte chez les personnes asymptomatiques ou pauci-symptomatiques (14,5 jours) que chez celles symptomatiques (18 jours) [120]

Il faut distinguer la durée d'incubation, qui est en moyenne de 5 à 6 jours et inférieure dans 97,5 % des cas à 11,5 jours, de la durée de la contagiosité qui démarre 48 à 72 heures avant l'apparition des symptômes et persiste jusqu'à une dizaine de jours après leur début [113]. Cette durée de contagiosité est particulièrement mal connue pour les personnes peu ou pas symptomatiques.

Plusieurs investigations épidémiologiques de foyers (clusters) de contagion intra-familiale ont établi que des personnes asymptomatiques ou pauci-symptomatiques peuvent être à l'origine d'une contamination de leur entourage. Mi-mars 2020, la surveillance des cas de COVID-19 à Singapour a permis d'identifier 7 clusters chez 157 personnes. Parmi ces cas, 10 (6,4 %) ont pu être attribués à une transmission du virus à partir de personnes pré-symptomatiques [121]. Cette proportion était encore plus élevée dans deux autres enquêtes : 37 % pour l'une [122], et 44 % pour l'autre [113].

La sensibilité des tests devient un critère de second plan au regard de leur praticabilité, leur répétition et la rapidité de rendu des résultats. Des études de dynamique de la transmission du SARS-CoV-2 ont révélé que celle-ci n'obéit pas à des règles d'une distribution normale et qu'un faible nombre d'individus infectés pendant un laps de temps très court (deux jours avant et cinq jours après le pic de charge virale au niveau oro-naso-pharyngé) est à l'origine de la majorité des événements de contamination interhumaine [113]. On désigne parfois ces individus par le terme de « super-contaminateurs ». Ces observations sont essentielles pour comprendre la diffusion du SARS-CoV-2 et pour essayer de mettre en œuvre des stratégies de dépistage qui identifient les individus les plus à même de disséminer le virus. En parallèle, des travaux récents de modélisation de la transmission du virus, reposant sur la cinétique de son excrétion et la durée d'incubation de la maladie, ont visé à préciser l'impact de la rapidité d'établissement du diagnostic sur la réduction du nombre moyen d'individus contaminés par un sujet infecté, le R_0 [123]. Ils ont révélé que les exigences propres aux tests de surveillance et de contrôle de l'épidémie sont différentes de celles des tests de diagnostic clinique. En effet, les tests qui ciblent les personnes symptomatiques nécessitent une sensibilité et une spécificité élevées et ils ne sont pas limités par leur coût. Parce

qu'ils sont symptomatiques, ces individus peuvent s'isoler dès l'apparition des symptômes, de telle sorte qu'un diagnostic retardé a moins de répercussions sur la transmission interhumaine du SARS-CoV-2. En revanche, chez les personnes asymptomatiques ou pauci-symptomatiques, un diagnostic différé, même très court (une journée), compromet l'efficacité du programme de dépistage, surtout si le sujet est à l'acmé de son excrétion virale. À ce stade, le délai de rendu d'un résultat d'analyse est beaucoup plus critique que la sensibilité du test, car, même s'il est peu sensible, il permet de dépister l'infection. Ces observations ont abouti à définir les caractéristiques des tests destinés aux campagnes de dépistage : une exécution technique facile, un rendu du résultat rapide, un prélèvement peu invasif et un coût faible, traits permettant leurs répétitions fréquentes ; en revanche, la sensibilité des tests est secondaire. De tels outils pourraient avoir un impact majeur sur la surveillance et le contrôle de l'épidémie de COVID-19 (Graphique 10).

Récemment, des souches variantes de SARS-CoV-2 présentant une transmissibilité accrue ont émergé [124]. Les infections prolongées chez des patients immunodéprimés sont particulièrement propices à ce type d'émergence [125]. Ces variants n'altèrent pas les performances des tests directs ciblant la protéine RdRp et la protéine N ; en revanche, ils peuvent être mal détectés par ceux ciblant la protéine S. Dans le contexte de l'arrivée des vaccins dont l'objectif est d'induire chez les vaccinés des anticorps protecteurs dirigés contre la protéine S, il est maintenant essentiel d'organiser le séquençage des souches circulantes de SARS-CoV-2 afin de s'assurer que ces nouveaux mutants, qui ont une propension à devenir prédominants, sont reconnus par les effecteurs de l'immunité post-vaccinale. Par ailleurs, le séquençage de la souche responsable d'une potentielle réinfection est indiqué afin de démontrer sa différence génétique avec celle de l'épisode initial.

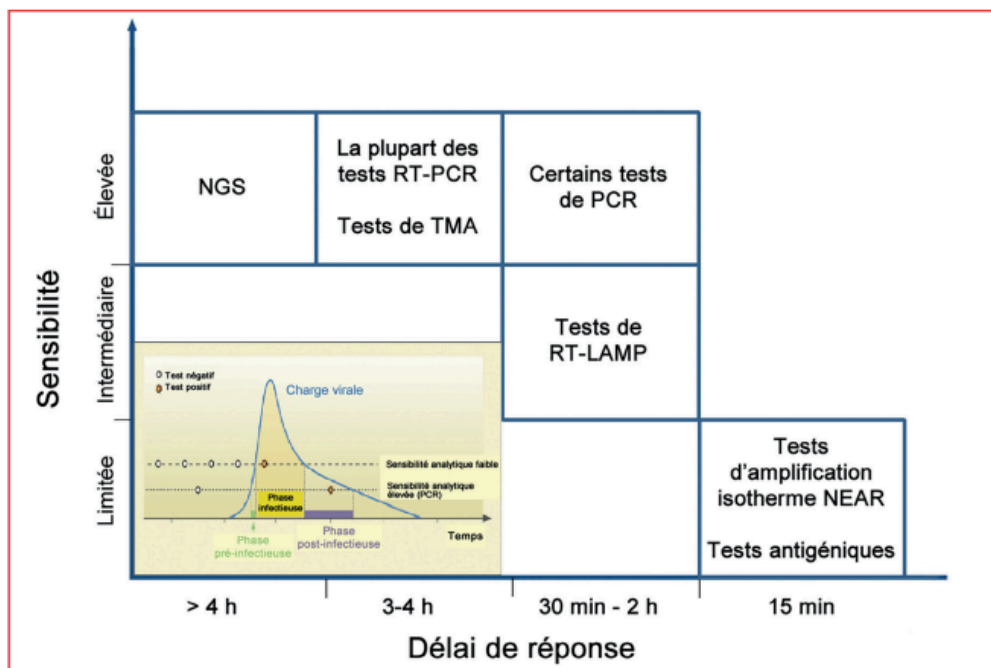
La majorité de notre cohorte jugeaient que le test RT-PCR était fiable pour le diagnostic de la COVID-19. Il est vrai que le diagnostic moléculaire est le gold standard admis. Toutefois comme toute analyse biologique, il existe un risque de faux négatifs et de faux positifs. Les faux négatifs (entre 2% et 29%) [126] résultent principalement d'écueils de la phase préanalytique (un prélèvement réalisé à un moment inapproprié ou un prélèvement naso-pharyngé mal réalisé). Des faux négatifs comportent des risques importants ; des patients pourraient être déplacés dans des secteurs non-COVID ; des soignants pourraient propager l'infection à des sujets fragiles et aux professionnels de santé de même. Des recommandations claires sont émises sur les avantages de répéter les tests afin de réduire les faux négatifs. Les cliniciens devraient s'assurer que les patients connaissent et comprennent les limites des tests PCR. Un sujet présentant des symptômes typiques devra être avisé de s'isoler. Des faux positifs apparaissent aussi parfois

surtout suite à des erreurs de la phase analytique (erreurs techniques et contamination des réactifs) [66].

Les observations rapportées ci-dessus conduisent à tirer les conclusions suivantes :

- Dans le cadre d'une démarche diagnostique chez un patient présentant des stigmates d'infection à SARS-CoV-2, la recherche du génome viral par RT-PCR (ou toute autre technique d'amplification génique de sensibilité équivalente) reste la méthode de référence. Elle doit être exécutée à partir d'un prélèvement naso- ou oro-pharyngé lors des formes respiratoires aiguës hautes, et de crachats induits, d'aspirations trachéales ou d'un LBA au cours des pneumonies. Quand une technique de RT-PCR est appliquée, il est recommandé d'indiquer, dans le compte rendu d'analyse, la valeur de Ct de la réaction d'amplification qui est une estimation – même approximative – de la charge virale (64).
- Si l'ARN du SARS-CoV-2 n'est pas décelé, il est préconisé de rechercher d'autres agents pathogènes qui co-circulent à l'aide de tests multiplex.
- un auto-isolément est indiqué pour tout patient présentant des symptômes typiques de - virose.
- Un deuxième test peut être indiqué pour le patient qui présente plusieurs symptômes typiques de la COVID-19.
- Dans le cadre d'une surveillance épidémiologique (dépistage ciblé ou de masse), la priorité doit être donnée aux tests rapides (RT-LAMP ou tests antigéniques) pour détecter les sujets les plus à même de transmettre le SARS-CoV-2 et, notamment, ceux dits super-contamineurs. L'objectif est de pouvoir les répéter le plus souvent possible, à condition d'instaurer très rapidement des mesures strictes d'isolement pendant une semaine.

Il s'agit là d'éléments d'interprétations essentiels pour le biologiste. Au rendu du résultat ; ce dernier doit veiller à ce que le sujet testé comprenne les limites du test afin de ne pas générer sur un versant un sentiment de fausse sécurité (faux négatif) et sur l'autre versant une panique et un confinement inutile (faux positif). Quelques phrases explicatives du résultat d'un test moléculaire sont illustrées dans l'encadré 1.



Graphique 10: Sensibilité et délai de réponse des principaux tests de diagnostic direct de l'infection à SARS-CoV-2 [127]

Quelques phrases pour expliquer les résultats des tests RT-PCR COVID-19 au patient

- Aucun test n'est exact à 100%
- Si votre test PCR revient positif pour la COVID-19, nous pouvons affirmer que vous avez la COVID-19
- Toutefois, des sujets présentant la COVID-19, peuvent ne pas être identifiés par les tests. Si vous avez des signes cliniques typiques il est plus sûr de s'isoler même si votre test revient négatif.

Encadré 1: Phrases explicatives pour les résultats des tests PCR

Les techniques sérologiques mettant en évidence une réponse humorale chez les sujets infectés par le SARS-CoV-2 sont encore en plein développement, même si de nombreuses trousse de diagnostic sont déjà commercialisées. Elles repèrent généralement les anticorps dirigés contre la protéine S et/ou la protéine N. Trois principaux types de tests sont disponibles [68,128] :

- Les tests reposant sur une méthode immunoenzymatique,
- Les tests rapides par Immunochromatographie,
- Les tests de séroneutralisation du virus infectieux ou de pseudoparticules virales capables d'entrer dans des cellules sensibles sans s'y répliquer [65].

Parmi nos participants, la majorité savait que les tests sérologiques permettent de refléter un contact antérieur avec le virus. Par ailleurs, pour les 3 premières questions, la proportion de mauvaises réponses dépassait les 50 % (La recherche d'anticorps est le test utilisé pour le diagnostic de la COVID-19 ; La recherche d'anticorps est un test fiable pour diagnostiquer la COVID-19 ; Les résultats de la recherche d'anticorps sont disponibles en quelques heures). Les professionnels de santé avaient une meilleure connaissance que les non professionnels ($p < 0,05$). Il est vrai que l'usage de tests sérologiques dans le cadre du diagnostic de la COVID-19 est encore sujet de débats au sein même de la communauté scientifique. Des incertitudes persistent sur le moment de leur réalisation, leur signification et aussi sur la fiabilité des tests qui sont de plus en plus nombreux à être commercialisés. Toutefois, les principes d'interprétation des résultats biologiques en fonction du contexte clinique permettent leur usage en attendant une meilleure compréhension de la réponse humorale de l'hôte. La cinétique de la réponse humorale est de mieux en mieux connue [129]. La séroconversion survient entre 5 et 11 jours après le début des symptômes, elle prend trois formes : IgM suivi par les IgG ; IgG suivis d'IgM et conversion synchrone (IgM et IgG).

Si pour la PCR, l'écueil principal réside dans la phase pré-analytique, pour la sérologie; celui-ci existe dans l'évaluation des performances des trousse commerciales. Kohmer et al. ont évalué la sensibilité et la spécificité de 4 trousse immuno-enzymatiques. Leurs résultats favorisent les tests utilisant à la fois les protéines S et N qui montrent la meilleure sensibilité (89%) comparés à la protéine S ou N seule (67-78%). Tous les tests démontraient une haute spécificité (97-100%) [128]. En utilisant le domaine RBD de la protéine S, combinée à une analyse moléculaire, on peut obtenir une meilleure sensibilité comparé au test moléculaire seul.

La Haute Autorité de Santé est très prudente sur l'utilisation des données sérologiques à titre individuel [69]. La présence d'anticorps sériques de classe IgG anti-SARS-CoV-2 est indicative d'un contact antérieur avec ce virus ; à l'inverse, leur absence ne permet pas d'exclure cette éventualité. Chez les sujets dont le tableau clinique est sévère, l'existence dans leurs sérums d'IgM ou d'IgA spécifiques est en faveur d'une infection récente ; dans les formes où le virus n'est plus décelé dans les voies respiratoires supérieures, ce profil sérologique pourrait être un apport diagnostique, à hauteur de 20 % des cas [130].

Les faux négatifs des tests sérologiques peuvent résulter d'une faible sensibilité ou d'un taux d'anticorps inadéquats dans l'échantillon. Dans le premier cas, il s'agit de facteur inhérent au format de la technique, des antigènes cibles, de la qualité de l'anticorps utilisé et des isotypes d'anticorps à détecter [131]. Dans le second cas, ce sont le moment du prélèvement et la fenêtre de test qui dépendent de la cinétique des anticorps et de facteurs liés à l'individu [64].

Un test sérologique faussement positif peut engendrer un faux sentiment de sécurité en causant une fausse assurance, des changements comportementaux chez les patients et ainsi une propagation de la maladie. Il convient donc d'encadrer l'usage des tests sérologiques en pratique clinique de certaines guidelines (Encadré 2).

De nombreuses incertitudes pèsent encore sur l'interprétation des analyses sérologiques :

- il est possible d'observer des réactions faussement positives en raison de communautés antigéniques avec d'autres coronavirus [47]
- il n'est pas possible d'affirmer, dans l'état actuel des connaissances, si les anticorps, dirigés contre la protéine S ou la protéine N, protègent à moyen-long terme contre une réinfection
- l'absence de réponse humorale au-delà de 30 jours chez certains individus ayant fait une infection bénigne à SARS-CoV-2 mérite d'être explorée de façon plus approfondie, notamment par une étude de l'immunité cellulaire qui reste encore méconnue
- la très forte réponse humorale au cours des formes graves, souvent contemporaine de l'accentuation des symptômes aux 7^e - 9^e jours, a suggéré la participation d'anticorps facilitants exacerbant la réponse inflammatoire [130].

- ◆ Un avertissement devrait accompagner les résultats de tests sérologiques contenant:
 - La sensibilité et la spécificité du test
 - Le diagnostic moléculaire est le gold standard du diagnostic de la COVID-19
 - Des IgA et/ou IgM positifs suggèrent une infection récente par le SARS-CoV-2
 - Une augmentation du titre des IgG suggèrent une infection récente
 - Une sérologie SARS-CoV-2 positive ne signifie pas une protection contre une infection/réinfection
- ◆ La sensibilité des tests immuno-enzymatiques est supérieure aux tests rapides.
- ◆ Dans les cas symptomatiques avec une RT-PCR négative; la sérologie peut être employée comme un test supplémentaire mais jamais en remplacement d'une RT-PCR.
- ◆ Les tests sérologiques sont des outils appropriés pour l'étude de la prévalence de la COVID-19 dans les communautés.
- ◆ Les tests utilisant à la fois les protéines S et N sont recommandés car ils ont la plus haute sensibilité.

E. Étude de la satisfaction suite à la réalisation d'un test COVID-19

1. Satisfaction suite aux tests COVID-19.

Parmi les participants, plus de la moitié ont déjà été testés. En majorité, ils étaient satisfaits du délai de rendu des résultats ; 83% d'entre eux jugeaient que la feuille de compte rendu était claire et compréhensible. Dans les limites de notre connaissance, il n'y a pas d'études évaluant la satisfaction des suites post-analytiques de la réalisation d'un test COVID-19.

Dans ce contexte épidémique, où les patients sont souvent appelés à s'isoler suite à leurs résultats PCR positif ; il est important que le compte-rendu soit le plus clair possible.

Le biologiste doit mentionner :

- ◆ Les identifiants du patient
- ◆ La nature du prélèvement (écouvillonnage naso-pharyngé, Liquide de lavage broncho-alvéolaire)
- ◆ Les modalités de la technique PCR (le mode d'extraction de l'ARN ; le thermocycleur utilisé ; la trousse de biologie moléculaire employée)
- ◆ Les cibles virales recherchées
- ◆ Le résultat positif ou négatif
- ◆ La conclusion
- ◆ Une interprétation en fonction du contexte clinico-radiologique qui comporte les limites du test et les éventuelles conduites à tenir.

Le contact avec le personnel de laboratoire et les médecins traitants reste toujours possible grâce à l'usage d'équipements de protection individuels et aux nombreux moyens de communication (lignes vertes, télé-médecine, etc...). Ces derniers ont connu un grand essor avec la survenue de la pandémie. Le Royaume du Maroc n'est pas en reste de cette vague comme le montrent les multiples initiatives telles que tbib24.com [132,133] ou [Allo Yakada](http://AlloYakada.com) [72].

2. Satisfaction du suivi par les autorités sanitaires

Très tôt après l'apparition de la pandémie, les États ont mis en place des mesures restrictives importantes et strictes. Suite à ces mesures, est apparu un débat sur la place du respect des libertés individuelles dans la lutte de contre la COVID-19. Parmi les participants, 62 avaient été déjà été positifs ou un membre de leur entourage avait été positif. Dans ce groupe, la moitié a jugé le suivi peu ou pas satisfaisant. Pendant que certains rapportent un manque de suivi, d'autres se plaignent d'un harcèlement téléphonique. Il est important de rappeler que les conditions de surveillance au Maroc d'un cas COVID-19 ont évolué au fil du temps. D'un confinement obligatoire en milieu

hospitalier en début de pandémie au confinement à domicile sauf dans le cas d'une infection par un nouveau variant. Certains participants rapportent le manque de place d'hospitalisations ou alors des places trop chères en fonction des cas. Ceci traduit le défi réel que représente la pandémie de la COVID-19 pour le système de soins.

La vaccination de la population marocaine est en cours (10 millions de première dose et 9.2 millions de doses complétées au 04 Juillet 2021 [76]) et il est raisonnable d'espérer un contrôle optimal de la maladie dans notre pays .

F. Limites de l'étude

La force de notre étude réside dans le moment où elle a été réalisée, un an après l'apparition de la maladie. Néanmoins, elle comporte certaines limites qu'il faut prendre en compte pour l'analyse des résultats.

Tout d'abord, s'agissant d'une enquête en ligne, elle a pu ne pas recruter des réponses de personnes ayant un accès restreint à Internet et aux réseaux sociaux employés. Les sujets au revenu économique limité ne possédant pas de smartphone ou d'ordinateurs n'ont pas pu participer à l'étude. Ces éléments peuvent créer un biais des résultats. Le niveau de connaissance a pu être surestimé. De plus les personnes analphabètes ou n'utilisant pas le français comme langue n'ont pas pu être inclus dans l'étude.

Le niveau élevé de connaissance de la COVID-19 parmi les participants est un bon prédicteur de l'initiative d'impliquer les communautés dans la lutte contre la COVID-19. Toutefois, ces résultats pourraient être affectés par la méthode de sélection des participants, la plupart ayant un niveau d'instruction universitaire. Ce sont en effet ces groupes de la population qui recherchent activement des informations sur cette maladie à travers plusieurs canaux de communication. Afin d'écarter cette hypothèse il serait judicieux de mener cette étude au sein de populations moins instruites.

Ensuite, les participants pourraient avoir donné de fausses informations dans ce formulaire en ligne. Pour l'évaluation des pratiques, ils auraient pu donner des réponses conformes aux recommandations et non à leurs pratiques réelles. Il s'agit d'un biais souvent décrit dans les études de ce type [134].

Par ailleurs, L'analyse des données recueillies a été basée sur la mise en place de scores et chaque item n'a pu être évalué individuellement. Aussi, au moment de la réalisation de notre étude, les vaccins n'étant pas encore disponibles; il était impossible d'évaluer les connaissances sur le monitoring post-vaccin. Il serait intéressant de réinterroger les participants à ce jour maintenant que les campagnes de vaccination ont démarré de façon effective.

Enfin, les connaissances sur le SRAS-CoV-2 et l'infection COVID 19 sont en perpétuel changement au fur et à mesure de nouvelles découvertes. Il faudrait interpréter les résultats à la lumière des connaissances actuelles. Des études similaires à celle-ci, doivent être menées à plus grande échelle.

IV. Conclusion :

La présente étude a permis d'obtenir une analyse compréhensive sur les connaissances, les attitudes et les pratiques relatives à la COVID-19 au sein d'une population marocaine. Elle révèle que le niveau de connaissance est acceptable et que le niveau de mise en pratiques des recommandations sanitaires est favorable à la lutte contre la COVID-19.

En dépit de ces observations, il reste essentiel que les autorités continuent à sensibiliser le public, il en va de même pour les professionnels de santé qui doivent sans cesse aider le public vers une meilleure connaissance et une meilleure compréhension de cette pathologie.

Les résultats de l'étude illustrent clairement qu'outre la pratique des mesures de prévention (port du masque, lavage des mains, distanciation, isolement), la population est encline à se faire tester pour la COVID-19, surtout s'ils sont symptomatiques. Ceci traduit la grande compréhension du mécanisme de transmission interhumaine de cette pathologie au sein de la communauté. Il faut toutefois encore leur apporter plus de sensibilisation pour dissiper toute mauvaise information qu'ils auraient pu avoir du fait de la haute médiatisation de la pandémie. L'usage d'outils de communications numériques contrôlés par les autorités sanitaires doit encore être renforcé. Les campagnes de sensibilisation contre la COVID-19 ont été essentiellement audiovisuelles (du fait même des mesures de distanciation qu'elles prônent) et pourraient donc laisser à l'écart une portion de la population qui ne dispose d'aucun appareil (téléphone, télévision, poste radio).

La population est favorable aux tests COVID-19 et peut donc se faire tester de manière spontanée dans les nombreuses structures accréditées par le gouvernement. Chaque rendu de résultat (compte-rendu, email, téléphone) est une opportunité que doit saisir le biologiste pour mieux informer son patient et le public de manière générale sur les performances des tests, leurs avantages et inconvénients, leurs limites et les conduites pratiques qui en découlent en fonction du contexte clinico-épidémiologique du patient.

Résumé :

Introduction : Suite à l'émergence en Décembre 2020 d'un nouveau coronavirus en Chine, le SRAS-CoV-2, la population mondiale a été appelée à appliquer des mesures strictes d'hygiène (lavage des mains ; port du masque, distanciation physique) et des confinements afin de limiter la propagation de la COVID-19. Déterminer la connaissance, les attitudes et les pratiques relatives à la COVID-19 permet d'ajuster les politiques de santé afin d'assurer des résultats satisfaisants dans le contrôle de la maladie. Le présent travail est une étude « Connaissances, Attitudes et Pratiques » au sein d'une population marocaine concernant la COVID-19. Il évalue également les connaissances sur les tests diagnostiques du SARS-CoV-2.

Matériels et méthodes : Il s'agit d'une enquête menée entre le 12 Décembre 2020 et le 12 Janvier 2021 à travers un questionnaire rempli en ligne. L'analyse des données a été faite sur SPSS 25 (Statistical Package for the Social Sciences).

Résultats : Un total de 108 participants ont rempli le formulaire. Les participants avaient un taux de réponse correcte de 79 % pour les connaissances et 63.9 % pour les pratiques. Les scores de connaissances ont varié de manière significative selon la catégorie professionnelle, les catégories d'âge et selon le niveau d'instruction. On note une association significative entre le fait d'être un professionnel de santé et l'accord avec le dépistage en étant asymptomatique ($p=0,001$). La proportion de mauvaises réponses dépassait les 50 % pour les connaissances sur les tests sérologiques.

Conclusion : La présente étude révèle que le niveau de connaissance est acceptable et que le niveau de mise en pratique des recommandations sanitaires est favorable à la lutte contre le SARS-CoV-2.

Mots-clés : Connaissances, Attitudes, Pratiques, SRAS-CoV-2, RT-PCR, Sérologie.

Abstract :

Introduction: Following the outbreak in late December 2020 in China of a new coronavirus, SARS-CoV-2; unprecedented measures have been adopted to control the spread of the ongoing COVID-19 epidemic such as handwashing, wearing masks, physical distancing and lockdowns. Populations' adherence to control measures is affected by their knowledge, attitudes and practices (KAP) towards COVID-19.

We present a study of Knowledge, Attitudes and Practices towards COVID-19 in a Moroccan resident population. The study also assesses knowledge of SARS-CoV-2 diagnostic tests.

Methods: This is an online survey conducted between December 12, 2020, and January 12, 2021. A total of 108 participants completed the form. Data were analysed using SPSS 25 (Statistical Package for the Social Sciences).

Results: Participants had a correct response rate of 79% for knowledge and 63.9% for practices. Knowledge scores varied significantly by profession category , age group, and education level. The majority of participants disagreed with being tested while being asymptomatic. There is a significant association between being a healthcare professional and agreement with screening tests while being asymptomatic ($p = 0.001$). The proportion of incorrect answers exceeded 50% for the knowledge on antibody tests.

Conclusion: The present study reveals that the level of knowledge is acceptable and that the level of implementation of health recommendations is favourable to limit the propagation of COVID-19.

Keywords : Knowledge ; attitudes ; practices ; COVID-19, SRAS-CoV-2 ; RT-PCR ; Antibody tests.

Annexe 1 : Formulaire de l'enquête

Connaissances, Attitudes et Pratiques relatives à la COVID-19 au sein de la population générale résidant au Maroc: sondage en ligne

Il s'agit d'un questionnaire élaboré dans le cadre de la rédaction d'un mémoire universitaire portant sur les connaissances, attitudes et pratiques relatives à la COVID 19 au sein de la population générale vivant au Maroc.

Présentation de l'étude.

Vous êtes invité à participer à une étude de recherche intitulée "Connaissances, Attitudes et Pratiques relatives à la COVID-19 au sein de la population générale résidant au Maroc: sondage en ligne".

Il s'agit d'un projet de recherche mené par une équipe de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat.

Veillez lire attentivement ce formulaire et le signer si vous consentez à participer.

Objectif de l'étude : Cette enquête a été créée pour recueillir des informations sur les Connaissances, Attitudes et Pratiques relatives à la pandémie de COVID-19 à l'échelle marocaine.

Procédure d'étude : En tant que participant, il vous sera demandé de remplir un sondage en ligne. Votre participation devrait durer environ 10 minutes.

Confidentialité : nous ne collectons aucune donnée permettant d'identifier les participants à l'enquête.

La participation à cette étude est entièrement volontaire et anonyme.

1. Consentement électronique *

J'ai lu les informations ci-dessus, j'accepte volontairement de participer, j'ai 18 ans ou plus et je souhaite continuer

Je ne réponds pas aux critères de l'option 1 ci-dessus

Données démographiques

2. Sexe *

M
 F

3. Âge *

18-25
 26-35
 36-50
 51-65
 66 ou plus

4. Niveau d'instruction *

Niveau Baccalauréat
 Niveau BAC+3, Licence ou équivalent
 Niveau Master ou cycle ingénieur (Bac+5)
 Niveau Doctorat ou plus

Autre : _____

5. Travaillez-vous ou étudiez-vous dans une profession de la santé? (médecins, pharmaciens, sages-femmes, chirurgiens-dentistes, infirmiers, techniciens de radiologie, techniciens de biologie médicale, kinésithérapeutes) *

OUI
 NON

6. Habitez-vous au Maroc? *

Une seule réponse possible.

OUI

NON

Connaissances relatives au virus

7. Les principaux signes cliniques de l'infection COVID 19 sont: Fièvre, fatigue, toux sèche, et myalgies (myalgies=douleurs musculaires) *

VRAI

FAUX

JE NE SAIS PAS

8. Contrairement au rhume banal; le nez bouché, l'écoulement nasal, et l'éternuement sont moins fréquents chez les personnes infectées par la COVID 19.

*

VRAI

FAUX

JE NE SAIS PAS

9. Il n'y a actuellement aucun traitement spécifique pour la COVID 19 mais certaines thérapies appliquées au début de l'infection aident les patients à guérir. *

VRAI

FAUX

JE NE SAIS PAS

10. Seuls certains patients feront des formes sévères. Il s'agit de patients âgés, atteints de maladies chroniques et/ou obèses. *

- VRAI
- FAUX
- JE NE SAIS PAS

11. Manger ou entrer en contact avec des animaux sauvages peut causer l'infection COVID 19. *

- VRAI
- FAUX
- JE NE SAIS PAS

12. Une personne infectée par la COVID 19 ne peut pas transmettre le virus s'il n'a pas de fièvre. *

- VRAI
- FAUX
- JE NE SAIS PAS

13. Le virus de la COVID 19 se transmet par les gouttelettes aériennes émises par les personnes infectées. *

- VRAI
- FAUX
- JE NE SAIS PAS

14. La population générale en portant des masques peut contribuer à limiter la propagation du virus de la COVID 19. *

VRAI

FAUX

JE NE SAIS PAS

15. Les enfants (jusqu'à 12 ans) n'ont pas besoin de prendre de mesures pour prévenir l'infection par le virus de la COVID 19. *

VRAI

FAUX

JE NE SAIS PAS

16. Pour prévenir l'infection par le virus de la COVID 19, il faut éviter les endroits avec une grande foule. *

VRAI

FAUX

JE NE SAIS PAS

17. Isoler et traiter les sujets infectés est un moyen efficace de limiter la propagation du virus. *

VRAI

FAUX

JE NE SAIS PAS

18. Les personnes ayant été en contact avec un sujet infecté par le virus de la COVID-19 doivent être immédiatement isolées dans un endroit approprié. *

- VRAI
 FAUX
 JE NE SAIS PAS

Attitudes

19. Pensez-vous que la COVID 19 sera contrôlée efficacement? *

Par "contrôler" nous entendons, limiter la propagation à un taux très faible.

- OUI
 NON
 Sans opinion

20. Pensez-vous que le Maroc arrivera à vaincre complètement la COVID 19? *

Par "vaincre complètement", nous entendons l'éradication de la maladie.

- OUI
 NON
 Sans opinion

Pratiques

21. Êtes-vous allés récemment dans un endroit avec une grande foule? *

- OUI
 NON

22. Au cours des dernières 24h, combien de fois vous-êtes vous lavé les mains à l'eau et au savon ou avec un gel désinfectant? *

- 0
- 1-2 fois
- 3-6 fois
- 7 fois ou plus

23. Au cours des 7 derniers jours, à quelle fréquence avez-vous porté un masque en public? *

- Tout le temps
- La plupart du temps
- Rarement
- Jamais
- Je ne suis pas sorti(e) au cours des 7 derniers jours

24. Possédez-vous un smartphone? *

- OUI
- NON

25. Avez-vous installé un de ces types d'applications liées à la COVID-19 sur votre smartphone? *

- Une application de traçage des contacts type Wiqaytna
- Une application d'analyses des symptômes
- Non, je n'ai installé aucune application liée au coronavirus.

26. Quelle est la mesure la plus efficace pour contrôler la pandémie COVID 19? *

Veillez classer par ordre croissant de 1 à 5 les mesures (1 étant la moins efficace et 5 étant la plus efficace). Chaque mesure devra donc avoir une note différente.

Une seule réponse possible par ligne.

	1	2	3	4	5
Distanciation physique.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Confinement.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Dépistage de masse.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Test ciblés de personnes présentant des symptômes.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
La vaccination.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Les tests biologiques pour le diagnostic de la COVID-19.

27. Au sujet des indications à passer le test, vous pensez que... *

Une seule réponse possible par ligne.

	D'accord	Pas d'accord	Sans opinion
Je suis certain d'avoir déjà eu le coronavirus mais je ne me suis pas fait tester	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Se faire tester est important même si je me sens bien	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Se faire tester est important si j'ai des signes précoces de la maladie	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Je pense que se faire tester permet de me protéger de la maladie	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Je pense que se faire tester permet de protéger les personnes autour de moi	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Je pense que me faire tester permet de savoir si j'ai déjà eu la maladie	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Je pourrais payer pour pouvoir me faire tester	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

28. Je préfère me faire tester... *

- Hôpital public
- Laboratoire du secteur privé
- Cela n'a pas d'importance

La PCR: technique de biologie moléculaire pour la recherche du virus SRAS CoV 2 de la COVID-19

29. A propos de la PCR *

Une seule réponse possible par ligne.

	VRAI	FAUX	JE NE SAIS PAS
La PCR est le test utilisé pour le diagnostic de la COVID-19	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
La PCR est un test fiable pour diagnostiquer la COVID-19	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Les résultats de la PCR sont disponibles en quelques heures	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Si une personne a guéri de la COVID-19,, la PCR peut dire s'il a déjà contracté le virus	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Tests sérologiques: Recherche d'anticorps dirigés contre le virus SRAS CoV 2 de la COVID-19

30. A propos de la sérologie *

Une seule réponse possible par ligne.

	VRAI	FAUX	JE NE SAIS PAS
La recherche d'anticorps est le test utilisé pour le diagnostic de la COVID-19	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
La recherche d'anticorps est un test fiable pour diagnostiquer la COVID-19	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Les résultats de la recherche d'anticorps sont disponibles en quelques heures	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Si une personne a guéri de la COVID-19,, la recherche d'anticorps peut dire s'il a déjà contracté le virus	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

31. Avez-vous déjà été testé pour la COVID 19?

Une seule réponse possible.

- OUI *Passer à la question 32*
- NON *Passer à la question 34*

Le rendu des résultats

32. Étiez-vous satisfaits du délai de rendu des résultats? *

- Très satisfait
- Assez satisfait
- Peu satisfait
- Pas satisfait

33. Étiez-vous satisfaits de la présentation de la feuille des résultats (compréhension, clarté, ..)? *

- Très satisfait
- Assez satisfait
- Peu satisfait
- Pas satisfait

Satisfaction par le suivi des autorités sanitaires

34. Si vous ou un membre de votre entourage a déjà été testé positif pour la COVID-19, qu'avez-vous pensé de la qualité du suivi par les autorités sanitaires? *

- Très satisfait
- Assez satisfait
- Peu satisfait
- Pas satisfait
- Personne dans mon entourage, y compris moi n'a jamais été testé positif pour la COVID-19.

35. Quelles sont les raisons qui justifient ce degré de satisfaction?

Annexe 2 : Réponses correctes aux questions sur la connaissances de la COVID-19

Question	BONNE REPONSE
Les principaux signes cliniques de l'infection COVID 19 sont: Fièvre, fatigue, toux sèche, et myalgies (myalgies=douleurs musculaires)	VRAI
Contrairement au rhume banal; le nez bouché, l'écoulement nasal, et l'éternuement sont moins fréquents chez les personnes infectées par la COVID 19.	VRAI
Il n'y a actuellement aucun traitement spécifique pour la COVID 19 mais certaines thérapies appliquées au début de l'infection aident les patients à guérir.	VRAI
Seuls certains patients feront des formes sévères. Il s'agit de patients âgés, atteints de maladies chroniques et/ou obèses.	VRAI
Manger ou entrer en contact avec des animaux sauvages peut causer l'infection COVID 19.	FAUX
Une personne infectée par la COVID 19 ne peut pas transmettre le virus s'il n'a pas de fièvre.	FAUX
Le virus de la COVID 19 se transmet par les gouttelettes aériennes émises par les personnes infectées.	VRAI
La population générale en portant des masques peut contribuer à limiter la propagation du virus de la COVID 19.	VRAI
Les enfants (jusqu'à 12 ans) n'ont pas besoin de prendre de mesures pour prévenir l'infection par le virus de la COVID 19.	FAUX
Pour prévenir l'infection par le virus de la COVID 19, il faut éviter les endroits avec une grande foule.	VRAI
Isoler et traiter les sujets infectés est un moyen efficace de limiter la propagation du virus.	VRAI
Les personnes ayant été en contact avec un sujet infecté par le virus de la COVID-19 doivent être immédiatement isolées dans un endroit approprié.	VRAI

Annexe 3 : Réponses correctes aux questions sur les connaissances des tests diagnostiques

	Bonne réponse
--	---------------

La PCR est le test utilisé pour le diagnostic de la COVID-19	VRAI
La PCR est un test fiable pour diagnostiquer la COVID-19	VRAI
Les résultats de la PCR sont disponibles en quelques heures	VRAI
Si une personne a guéri de la COVID-19, la PCR peut dire s'il a déjà contracté le virus	FAUX
La recherche d'anticorps est le test utilisé pour le diagnostic de la COVID-19	FAUX
La recherche d'anticorps est un test fiable pour diagnostiquer la COVID-19	FAUX
Les résultats de la recherche d'anticorps sont disponibles en quelques heures	VRAI
Si une personne a guéri de la COVID-19, la recherche d'anticorps peut dire s'il a déjà contracté le virus	VRAI

Références bibliographiques :

1. GISAID - Initiative [Internet]. [cited 2021 Jun 9]. Available from: <https://www.gisaid.org/>
2. communiqués [Internet]. [cited 2021 Feb 23]. Available from: <https://www.sante.gov.ma/Pages/communiqués.aspx?communiqueID=355>
3. Tung WC, Hu J, Efir JT, Yu L, Su W. HIV-related knowledge, attitudes and behaviours among college students in China. *Health Educ J*. 2012 Sep;71(5):606–16.
4. Ajilore K, Atakiti I, Onyenankeya K. College students' knowledge, attitudes and adherence to public service announcements on Ebola in Nigeria: Suggestions for improving future Ebola prevention education programmes. *Health Educ J* [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2021 May 15];76(6):648–60. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/0017896917710969>
5. Giles-vernick T. Thèse Docteur de 1^{er} université de Guyane Étude des perceptions et comportements associés aux arboviroses prioritaires en Guyane. 2018;
6. *Traité de Virologie Médicale*. 2019.
7. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, de Groot RJ, Drosten C, Gulyaeva AA, et al. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol* [Internet]. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z>
8. Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, et al. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses* [Internet]. Available from: www.mdpi.com/journal/viruses
9. Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. Vol. 10, *Journal of Pharmaceutical Analysis*. Xi'an Jiaotong University; 2020. p. 102–8.
10. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen Y-M, Wang W, Hu Y, et al. Complete genome characterisation of a novel coronavirus associated with severe human respiratory disease in Wuhan, China. Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.01.24.919183>
11. Jamai Amir I, Lebar Z, yahyaoui G, Mahmoud M. Covid-19: virologie, épidémiologie et diagnostic biologique. *Option/Bio* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2021 Feb 23];31(619–620):15–20. Available from: <https://pmc/articles/PMC7378507/>
12. Fontanet A, Autran B, Lina B, Kieny MP, Karim SSA, Sridhar D. SARS-CoV-2 variants and ending the COVID-19 pandemic [Internet]. Vol. 397, *The Lancet*. Elsevier B.V.; 2021 [cited 2021 May 9]. p. 952–4. Available from: <https://doi.org/10.1126/science.abg8101>.
13. Van Der Werf S, Behillil S, Enouf V, Lefrançois L, Lyon C, Lina B, et al. Information SFM-Variants SARS-CoV-2 _ Variants SARS-CoV-2 Dénomination internationale et française de la surveillance des variants SARS-CoV-2 :-Virus Of Concern = VOC (variant préoccupant)-Variant Of Interest = VOI (variant à suivre)-Virus Under Monitoring = VUM (variant en cours ECDC-Infographic: Mutation of SARS-CoV-2-current variants of concern CDC-Emerging SARS-CoV-2 Variants.
14. McCormick KD, Jacobs JL, Mellors JW. The emerging plasticity of SARS-CoV-2. *Science* (80-) [Internet]. 2021 Mar 26 [cited 2021 May 9];371(6536):1306–8. Available from: <http://science.sciencemag.org/>
15. Xia S, Zhu Y, Liu M, Lan Q, Xu W, Wu Y, et al. Fusion mechanism of 2019-nCoV and fusion inhibitors targeting HR1 domain in spike protein [Internet]. Vol. 17, *Cellular and Molecular Immunology*. Springer Nature; 2020 [cited 2021 May 9]. p. 765–7. Available from: <https://pmc/articles/PMC7075278/>
16. Yu F, Du L, Ojcius DM, Pan C, Jiang S. Measures for diagnosing and treating infections by a novel coronavirus responsible for a pneumonia outbreak originating in Wuhan,

- China. *Microbes Infect* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2021 May 9];22(2):74–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32017984/>
17. Jeong GU, Song H, Yoon GY, Kim D, Kwon YC. Therapeutic Strategies Against COVID-19 and Structural Characterization of SARS-CoV-2: A Review [Internet]. Vol. 11, *Frontiers in Microbiology*. Frontiers Media S.A.; 2020 [cited 2021 May 27]. p. 1723. Available from: www.frontiersin.org
 18. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Apr 16 [cited 2021 May 9];382(16):1564–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32182409/>
 19. Petti S. Stability and Viability of SARS-CoV-2. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 May 14 [cited 2021 May 9];382(20):1964–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32283579>
 20. Bonny V, Maillard A, Mousseaux C, Plaç Ais D, L, Richier Q. ScienceDirect COVID-19 : physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages COVID-19: Pathogenesis of a multi-faceted disease. *La Rev médecine interne* [Internet]. 2020;41:375–89. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2020.05.003>
 21. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. Vol. 323, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association; 2020. p. 1843–4.
 22. Lamers MM, Beumer J, Vaart J Van Der, Knoops K, Puschhof J, Breugem TI, et al. SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes. *Science* (80-) [Internet]. 2020 Jul 3 [cited 2021 Jun 8];369(6499):50–4. Available from: </pmc/articles/PMC7199907/>
 23. Dong L, Tian J, He S, Zhu C, Wang J, Liu C, et al. Possible Vertical Transmission of SARS-CoV-2 from an Infected Mother to Her Newborn [Internet]. Vol. 323, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association; 2020 [cited 2021 May 9]. p. 1846–8. Available from: </pmc/articles/PMC7099527/>
 24. Dawood FS, Ricks P, Njie GJ, Daugherty M, Davis W, Fuller JA, et al. Observations of the global epidemiology of COVID-19 from the prepandemic period using web-based surveillance: a cross-sectional analysis. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2021 May 9];20(11):1255–62. Available from: www.thelancet.com/infection
 25. COVID-19 vaccine tracker and landscape [Internet]. [cited 2021 Jun 17]. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>
 26. Morocco COVID-19 Corona Tracker [Internet]. [cited 2021 Jun 18]. Available from: <https://www.coronatracker.com/country/morocco/>
 27. COVID-19 Map - Johns Hopkins Coronavirus Resource Center [Internet]. [cited 2021 Jun 18]. Available from: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
 28. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA - J Am Med Assoc* [Internet]. 2020 Mar 17 [cited 2021 May 10];323(11):1061–9. Available from: <https://jamanetwork.com/>
 29. Zhou Z, Ren L, Zhang L, Zhong J, Xiao Y, Jia Z, et al. Overly Exuberant Innate Immune Response to SARS-CoV-2 Infection. *SSRN Electron J* [Internet]. 2020 Mar 25 [cited 2021 May 29]; Available from: <https://papers.ssrn.com/abstract=3551623>
 30. Remy KE, Brakenridge SC, Francois B, Daix T, Deutschman CS, Monneret G, et al. Immunotherapies for COVID-19: lessons learned from sepsis [Internet]. Vol. 8, *The Lancet Respiratory Medicine*. Lancet Publishing Group; 2020 [cited 2021 May 29]. p. 946–9. Available from: </pmc/articles/PMC7195015/>
 31. Wang W, Ye L, Ye L, Li B, Gao B, Zeng Y, et al. Up-regulation of IL-6 and TNF- α induced by SARS-coronavirus spike protein in murine macrophages via NF- κ B pathway. *Virus Res* [Internet]. 2007 Sep [cited 2021 May 29];128(1–2):1–8. Available from:

- /pmc/articles/PMC7114322/
32. Haga S, Yamamoto N, Nakai-Murakami C, Osawa Y, Tokunaga K, Sata T, et al. Modulation of TNF- α -converting enzyme by the spike protein of SARS-CoV and ACE2 induces TNF- α production and facilitates viral entry. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2008 Jun 3 [cited 2021 May 29];105(22):7809–14. Available from: /pmc/articles/PMC2409424/
 33. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression [Internet]. Vol. 395, *The Lancet*. Lancet Publishing Group; 2020 [cited 2021 May 29]. p. 1033–4. Available from: /pmc/articles/PMC7270045/
 34. Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu WC, Uhl S, Hoagland D, Møller R, et al. Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19. *Cell* [Internet]. 2020 May 28 [cited 2021 May 29];181(5):1036-1045.e9. Available from: /pmc/articles/PMC7227586/
 35. Zheng M, Gao Y, Wang G, Song G, Liu S, Sun D, et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients [Internet]. Vol. 17, *Cellular and Molecular Immunology*. Springer Nature; 2020 [cited 2021 May 13]. p. 533–5. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41423-020-0402-2>
 36. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Apr 30 [cited 2021 May 29];382(18):1708–20. Available from: /pmc/articles/PMC7092819/
 37. Couvreur P, Louvard D. COVID-19 and drugs: pathophysiology and therapeutic approaches. *Comptes Rendus Biol* [Internet]. 2021 Feb 24 [cited 2021 May 10];0(0):1–16. Available from: <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/LesComptesRendus.BiologiessontmembresduCentreMersennepourl'éditiionscientifiqueouvertewww.centre-mersenne.org>
 38. IMANE JAMAI AMIR, ZINA LEBAR, GHITA YAHYAOUI MM. Covid 19: virologie, épidémiologie Et Diagnostic Biologique. *Option/Bio*. 2020;(Juillet-Aout).
 39. Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. Vol. 215, *Clinical Immunology*. Academic Press Inc.; 2020.
 40. Straight to the point of care. 2021.
 41. (No Title) [Internet]. [cited 2021 May 12]. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331329/WHO-COVID-19-laboratory-2020.4-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
 42. Bouscambert M, Lemaitre N, Allix-Le Guen S, Merens A, Lina B, Lina G. Fiche : Gestion des prélèvements biologiques d'un patient suspect ou confirmé de COVID-19 Version 5 6 avril 2020 Recommandations de la SFM à destination des laboratoires des Etablissements de Santé et des Hôpitaux militaires ainsi que des Laboratoires de Biologie Médicale. Rédacteurs (Groupe de travail SFM « Micro-organismes émergents » et Section sécurité et sûreté biologiques) [Internet]. [cited 2021 May 12]. Available from: www.sfm-microbiologie.org
 43. Organisation Mondiale de la Santé. Orientations sur la sécurité biologique en laboratoire en rapport avec la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) [Internet]. 2020 May [cited 2021 Jun 9]. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332260/WHO-WPE-GIH-2020.3-fre.pdf>
 44. Parasher A. COVID-19: Current understanding of its. [cited 2021 May 12]; Available from: <http://pmj.bmj.com/>
 45. NEJM Procedure Collection of Nasopharyngeal Specimens with the Swab Technique - YouTube [Internet]. [cited 2021 May 13]. Available from: <https://www.youtube.com/watch?v=mwVTuGiw2GI>
 46. Winichakoon P, Chaiwarith R, Liwsrisakun C, Salee P, Goonna A, Limsukon A, et al.

- Negative Nasopharyngeal and Oropharyngeal Swabs Do Not Rule Out COVID-19. 2020; Available from: <https://doi.org/10.1128/JCM>
47. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* [Internet]. 2020 [cited 2021 May 13];581:465. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x>
 48. Lan L, Xu D, Ye G, Xia C, Wang S, Li Y, et al. Positive RT-PCR Test Results in Patients Recovered from COVID-19. Vol. 323, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association; 2020. p. 1502–3.
 49. Rhee C, Kanjilal S, Baker M, Klompas M. Duration of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infectivity: When Is It Safe to Discontinue Isolation? *Clin Infect Dis*. 2020 Apr 26;
 50. Jaafar R, Aherfi S, Wurtz N, Grimaldier C, Van Hoang T, Colson P, et al. Correlation Between 3790 Quantitative Polymerase Chain Reaction–Positives Samples and Positive Cell Cultures, Including 1941 Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Isolates. *Clin Infect Dis*. 2020 Sep 28;
 51. (No Title) [Internet]. [cited 2021 May 13]. Available from: https://www.revuebiologiemedicale.fr/images/ok-RBM359_VIROLOGIE-TESTCOVID.pdf
 52. Dwyre DM, Fernando LP, Holland P V. Hepatitis B, hepatitis C and HIV transfusion-transmitted infections in the 21st century [Internet]. Vol. 100, *Vox Sanguinis*. Vox Sang; 2011 [cited 2021 Jun 8]. p. 92–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21175659/>
 53. Lagopati N, Tsioli P, Mourkioti I, Polyzou A, Papaspyropoulos A, Zafiroopoulos A, et al. Sample pooling strategies for SARS-CoV-2 detection [Internet]. Vol. 289, *Journal of Virological Methods*. Elsevier B.V.; 2021 [cited 2021 Jun 8]. p. 114044. Available from: </pmc/articles/PMC7834440/>
 54. Hanel R, Thurner S. Boosting test-efficiency by pooled testing for SARS-CoV-2—Formula for optimal pool size. *PLoS One* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2021 Jun 8];15(11 November). Available from: </pmc/articles/PMC7641378/>
 55. Duong K, Ou J, Li Z, Lv Z, Dong H, Hu T, et al. Increased sensitivity using real-time dPCR for detection of SARS-CoV-2. *Biotechniques* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2021 May 13];70(1):7–20. Available from: www.BioTechniques.com
 56. Digital PCR is a sensitive new technique for SARS-CoV-2 detection in clinical applications | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cited 2021 May 13]. Available from: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0009898120305143?token=D9E3FFEE11C9D13F7C12393D053E347378319FF07F9B1812046B8693DEB253BEB5EB159883F903E58711CEDB4AA4C99F&originRegion=eu-west-1&originCreation=20210513084810>
 57. Harrington A, Cox B, Snowdon J, Bakst J, Ley E, Grajales P, et al. Comparison of abbot id now and abbot m2000 methods for the detection of sars-cov-2 from nasopharyngeal and nasal swabs from symptomatic patients [Internet]. Vol. 58, *Journal of Clinical Microbiology*. American Society for Microbiology; 2020 [cited 2021 May 13]. p. 798–818. Available from: <http://jcm.asm.org/>
 58. Haute Autorité de Santé - Revue rapide sur les tests RT-LAMP sur prélèvement salivaire (hors système intégré de type EasyCoV) [Internet]. [cited 2021 May 13]. Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3222440/fr/revue-rapide-sur-les-tests-rt-lamp-sur-prelevement-salivaire-hors-systeme-integre-de-type-easycov
 59. Habibzadeh P, Mofatteh M, Silawi M, Ghavami S, Faghihi MA. Molecular diagnostic assays for COVID-19: an overview [Internet]. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. Taylor and Francis Ltd.; 2021 [cited 2021 Jun 9]. Available from: <https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=ilab20>

60. Babiker A, Bradley HL, Stittleburg VD, Ingersoll JM, Key A, Kraft CS, et al. Metagenomic sequencing to detect respiratory viruses in persons under investigation for COVID-19. *J Clin Microbiol*. 2021 Jan 1;59(1).
61. Dhamad AE, Abdal Rhida MA. COVID-19: molecular and serological detection methods. *PeerJ* [Internet]. 2020 Oct 7;8:e10180. Available from: <https://peerj.com/articles/10180>
62. Harcourt J, Tamin A, Lu X, Kamili S, Sakthivel SK, Murray J, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 from patient with coronavirus disease, United States. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2021 May 13];26(6):1266–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32160149/>
63. Lednicky JA, Lauzardo M, Hugh Fan Z, Jutla A, Tilly TB, Gangwar M, et al. Viable SARS-CoV-2 in the air of a hospital room with COVID-19 patients 1 2. *medRxiv* [Internet]. 2020 Aug 4 [cited 2021 Jun 9];2020.08.03.20167395. Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.08.03.20167395>
64. Xiang F, Wang X, He X, Peng Z, Yang B, Zhang J, et al. Antibody Detection and Dynamic Characteristics in Patients with Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2020 Oct 15 [cited 2021 May 14];71(8):1930–4. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/71/8/1930/5822173>
65. Legros V, Denolly S, Vogrig M, Boson B, Siret E, Rigai J, et al. A longitudinal study of SARS-CoV-2-infected patients reveals a high correlation between neutralizing antibodies and COVID-19 severity. *Cell Mol Immunol* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2021 May 14];18(2):318–27. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41423-020-00588-2>
66. Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2 [Internet]. Vol. 323, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association; 2020 [cited 2021 May 14]. p. 2249–51. Available from: <https://jamanetwork.com/>
67. Alkhairy OK, Memish ZA, Hajeer AH. Serologic aspects of COVID-19: Recommendations for use in the clinical setting [Internet]. Vol. 41, *Travel Medicine and Infectious Disease*. Elsevier Inc.; 2021 [cited 2021 May 16]. p. 102046. Available from: </pmc/articles/PMC8010359/>
68. Chiereghin A, Zagari RM, Galli S, Moroni A, Gabrielli L, Venturoli S, et al. Recent Advances in the Evaluation of Serological Assays for the Diagnosis of SARS-CoV-2 Infection and COVID-19. *Front Public Heal*. 2021 Feb 18;8.
69. Haute Autorité de Santé. ÉVALUER LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ Place des tests sérologiques dans la stratégie et la prise en charge de la maladie COVID-19 [Internet]. [cited 2021 May 14]. Available from: www.has-sante.fr
70. Ministère de la Santé- Maroc. Covid-19 et infection au SARS-CoV-2 Manuel de procédures de veille et de riposte.
71. Royaume du Maroc-Ministère de la Santé. COVID-19 et infection au SARS-CoV-2 Manuel de procédures de veille et de riposte Novembre 2020 Covid-19 et infection au SARS-CoV-2 Manuel de procédures de veille et de riposte. 2021.
72. Gestion de l'état d'urgence sanitaire au Maroc Gouvernance sécuritaire et droits humains.
73. Pan H, Peto R, Karim QA, Alejandria M, Henao-Restrepo AM, García CH, et al. Repurposed antiviral drugs for COVID-19 –interim WHO SOLIDARITY trial results [Internet]. *medRxiv*. medRxiv; 2020 [cited 2021 May 14]. p. 2020.10.15.20209817. Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.10.15.20209817>
74. Ministère de la Santé- Maroc. Mise à jour du protocole de prise en charge des cas Covid 19.pdf. 2020.
75. PROTOCOLE THERAPEUTIQUE.pdf.
76. Campagne de vaccination contre le coronavirus au Maroc [Internet]. [cited 2021 May 25]. Available from: <https://www.liqahcorona.ma/fr>
77. Teijaro JR, Farber DL. COVID-19 vaccines: modes of immune activation and future

- challenges. *Nat Rev Immunol* [Internet]. Available from: <https://doi.org/10.1038/>
78. World Health Organization. Comment les vaccins sont-ils développés ? [Internet]. [cited 2021 Jun 18]. Available from: <https://www.who.int/fr/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/covid-19-vaccines/how-are-vaccines-developed>
 79. Lamara L. Stratégies vaccinales contre le SARS CoV-2. 2021;06:8–22.
 80. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Dec 31 [cited 2021 Jun 16];383(27):2603–15. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2034577>
 81. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med* [Internet]. 2021 Feb 4 [cited 2021 Jun 16];384(5):403–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33378609/>
 82. Evidence Assessment: Sinovac/CoronaVac COVID-19 vaccine FOR RECOMMENDATION BY THE STRATEGIC ADVISORY GROUP OF EXPERTS (SAGE) ON IMMUNIZATION.
 83. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet* [Internet]. 2021 Jan 9 [cited 2021 Jun 17];397(10269):99–111. Available from: <https://doi.org/10.1016/>
 84. Logunov DY, Dolzhikova I V., Shcheblyakov D V., Tukhvatulin AI, Zubkova O V., Dzharullaeva AS, et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet* [Internet]. 2021 Feb 20 [cited 2021 Jun 17];397(10275):671–81. Available from: <https://covid19>.
 85. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee February 26, 2021 Meeting Announcement - 02/26/2021 - 02/26/2021 | FDA [Internet]. [cited 2021 Jun 17]. Available from: <https://www.fda.gov/advisory-committees/advisory-committee-calendar/vaccines-and-related-biological-products-advisory-committee-february-26-2021-meeting-announcement>
 86. Evidence Assessment: Sinopharm/BBIBP COVID-19 vaccine FOR RECOMMENDATION BY THE STRATEGIC ADVISORY GROUP OF EXPERTS (SAGE) ON IMMUNIZATION Prepared by the SAGE Working Group on COVID-19 vaccines 2 EVIDENCE ASSESSMENT: BBIBP-CorV Key evidence to inform policy recommendations on the use of BBIBP-CorV.
 87. VACCINS CONTRE LA COVID-19 Comment les déclarer ? Guide professionnels de santé.
 88. Joseph Angel De Soto MD PDssF. Evaluation of the Moderna, Pfizer/BioNtech, Astrazeneca/Oxford and Sputnik V Vaccines for COVID-19. [cited 2021 Jun 17]; Available from: <https://osf.io/e4rqu/>
 89. Who PQ. Status of COVID-19 Vaccines within WHO EUL/PQ evaluation process Manufacturer / WHO EUL holder Name of Vaccine NRA of Record Platform EOI accepted Pre-submission meeting held Dossier accepted for review* Status of assessment** Decision date***. 2021.
 90. José EM, Oudou N. Point de vue L'Enquête CAP (Connaissances, Attitudes, Pratiques) en Recherche Médicale. *Heal Sci Dis*. 2013;14(2):1–3.
 91. Azlan AA, Hamzah MR, Sern TJ, Ayub SH, Mohamad E. Public knowledge, attitudes and practices towards COVID-19: A cross-sectional study in Malaysia. *PLoS One* [Internet]. 2020;15(5):1–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0233668>

92. Person B, Sy F, Holton K, Govert B, Liang A, Garza B, et al. Fear and Stigma: The Epidemic within the SARS Outbreak [Internet]. Vol. 10, Emerging Infectious Diseases. Centers for Disease Control and Prevention (CDC); 2004 [cited 2021 May 15]. p. 358–63. Available from: www.cdc.gov/eid
93. Vandrevale T, Montague A, Terry P, Fielder M. Willingness of the UK Public to Volunteer for Testing in Relation to the COVID-19 Pandemic. SSRN Electron J. 2020;1–11.
94. SAGE Quantitative Research Methods - Google Livres [Internet]. [cited 2021 Jun 17]. Available from: [https://books.google.co.ma/books?hl=fr&lr=&id=xnyzWrwxbzIC&oi=fnd&pg=PP1&dq=Vogt,+W.+Paul+\(1999\).+Dictionary+of+statistics+and+methodology.+Sage:+Thousand+Oaks,+California.&ots=V_AfYowZjJ&sig=aqvKMfFpMJ-tTJOoCaY9pp-LB2w&redir_esc=y#v=onepage&q=Vogt%2C+W.+Paul+\(1999\).+Dictionary+of+statistics+and+methodology.+Sage%3A+Thousand+Oaks%2C+California.&f=false](https://books.google.co.ma/books?hl=fr&lr=&id=xnyzWrwxbzIC&oi=fnd&pg=PP1&dq=Vogt,+W.+Paul+(1999).+Dictionary+of+statistics+and+methodology.+Sage:+Thousand+Oaks,+California.&ots=V_AfYowZjJ&sig=aqvKMfFpMJ-tTJOoCaY9pp-LB2w&redir_esc=y#v=onepage&q=Vogt%2C+W.+Paul+(1999).+Dictionary+of+statistics+and+methodology.+Sage%3A+Thousand+Oaks%2C+California.&f=false)
95. Anderson RM, Heesterbeek H, Klinkenberg D, Hollingsworth TD. How will country-based mitigation measures influence the course of the COVID-19 epidemic? [Internet]. Vol. 395, The Lancet. Lancet Publishing Group; 2020 [cited 2021 May 21]. p. 931–4. Available from: <https://doi.org/10.1016/>
96. Ferguson NM, Laydon D, Nedjati-Gilani G, Imai N, Ainslie K, Baguelin M, et al. of non-pharmaceutical interventions (NPIs) to reduce COVID-19 mortality and healthcare demand. [cited 2021 May 21]; Available from: <https://doi.org/10.25561/77482>.
97. Aburto NJ, Pevzner E, Lopez-Ridaura R, Rojas R, Lopez-Gatell H, Lazcano E, et al. Knowledge and adoption of community mitigation efforts in Mexico during the 2009 H1N1 pandemic. Am J Prev Med [Internet]. 2010 Nov [cited 2021 May 21];39(5):395–402. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20965376/>
98. de Zwart O, Veldhuijzen IK, Richardus JH, Brug J. Monitoring of risk perceptions and correlates of precautionary behaviour related to human avian influenza during 2006 - 2007 in the Netherlands: Results of seven consecutive surveys. BMC Infect Dis [Internet]. 2010 May 12 [cited 2021 May 21];10(1):1–15. Available from: <https://link.springer.com/articles/10.1186/1471-2334-10-114>
99. Alrubaiee G, Baharom A, Shahar HK, Daud SM, Basaleem HO. Knowledge and practices of nurses regarding nosocomial infection control measures in private hospitals in Sana'a City, Yemen. Saf Heal [Internet]. 2017 Dec 15 [cited 2021 May 21];3(1):1–6. Available from: <https://safetyinhealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40886-017-0067-4>
100. Afzal MS, Khan A, Qureshi UUR, Saleem S, Saqib MAN, Shabbir RMK, et al. Community-Based Assessment of Knowledge, Attitude, Practices and Risk Factors Regarding COVID-19 Among Pakistanis Residents During a Recent Outbreak: A Cross-Sectional Survey. J Community Health [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2021 May 21];46(3):476–86. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10900-020-00875-z>
101. Papagiannis D, Malli F, Raptis DG, Papathanasiou I V., Fradelos EC, Daniil Z, et al. Assessment of knowledge, attitudes, and practices towards new coronavirus (SARS-CoV-2) of health care professionals in greece before the outbreak period. Int J Environ Res Public Health [Internet]. 2020 Jul 2 [cited 2021 May 21];17(14):1–14. Available from: www.mdpi.com/journal/ijerph
102. Watson J, Whiting PF, Brush JE. Interpreting a covid-19 test result. BMJ [Internet]. 2020;369(May):1–7. Available from: <http://dx.doi.org/doi:10.1136/bmj.m1808>
103. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 16 March 2020 [Internet]. [cited 2021 May 9]. Available from: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---16-march-2020>
104. Narayana G, Pradeepkumar B, Dasaratha J. Since January 2020 Elsevier has created a

- COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information. 2020;(January).
105. Hager E, Odetokun IA, Bolarinwa O, Zainab A, Okechukwu O, Al-Mustapha AI. Knowledge, attitude, and perceptions towards the 2019 Coronavirus Pandemic: A bi-national survey in Africa. PLoS One [Internet]. 2020;15(7 July):1–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0236918>
 106. Zhong BL, Luo W, Li HM, Zhang QQ, Liu XG, Li WT, et al. Knowledge, attitudes, and practices towards COVID-19 among chinese residents during the rapid rise period of the COVID-19 outbreak: A quick online cross-sectional survey. Int J Biol Sci [Internet]. 2020 [cited 2021 May 21];16(10):1745–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32296168/>
 107. Erfani A, Shahriarirad R, Ranjbar K, Mirahmadizadeh A, Moghadami M. Title: Knowledge, Attitude and Practice toward the Novel Coronavirus (COVID-19) Outbreak: A Population-Based Survey in Iran. [cited 2021 May 23]; Available from: <http://dx.doi.org/10.2471/BLT.20.256651>
 108. Cao J, Hu X, Cheng W, Yu L, Tu WJ, Liu Q. Clinical features and short-term outcomes of 18 patients with corona virus disease 2019 in intensive care unit [Internet]. Vol. 46, Intensive Care Medicine. Springer; 2020 [cited 2021 May 23]. p. 851–3. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05987-7>
 109. van der Linden S, Roozenbeek J, Compton J. Inoculating Against Fake News About COVID-19. Front Psychol [Internet]. 2020 Oct 23 [cited 2021 May 23];11:2928. Available from: www.getbadnews.com
 110. wiqaytna-fr - Coronavirus [Internet]. [cited 2021 May 23]. Available from: <https://coronavirus.cgem.ma/wiqaytna-fr/>
 111. Zhong BL, Luo W, Li HM, Zhang QQ, Liu XG, Li WT, et al. Knowledge, attitudes, and practices towards COVID-19 among chinese residents during the rapid rise period of the COVID-19 outbreak: A quick online cross-sectional survey. Int J Biol Sci. 2020;16(10):1745–52.
 112. Lau LL, Hung N, Go DJ, Ferma J, Choi M, Dodd W, et al. Knowledge, attitudes and practices of COVID-19 among income-poor households in the Philippines: A cross-sectional study. J Glob Health. 2020;10(1).
 113. He X, Lau EHY, Wu P, Deng X, Wang J, Hao X, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. Nat Med [Internet]. 2020 May 1 [cited 2021 May 24];26(5):672–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32296168/>
 114. Xiao AT, Tong YX, Zhang S. Profile of RT-PCR for SARS-CoV-2: A Preliminary Study from 56 COVID-19 Patients. Clin Infect Dis [Internet]. 2020 Oct 15 [cited 2021 May 24];71(16):2249–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32306036/>
 115. Gniadzowski V, Morris CP, Wohl S, Mehoke T, Ramakrishnan S, Thielen P, et al. Repeat COVID-19 Molecular Testing: Correlation of SARS-CoV-2 Culture with Molecular Assays and Cycle Thresholds. Clin Infect Dis [Internet]. 2020 Oct 27 [cited 2021 May 24]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33104776/>
 116. Abu-Raddad LJ, Chemaitelly H, Coyle P, Malek JA, Ahmed AA, Mohamoud YA, et al. SARS-CoV-2 reinfection in a cohort of 43,000 antibody-positive individuals followed for up to 35 weeks. medRxiv [Internet]. 2021 Jan 15 [cited 2021 May 24];2021.01.15.21249731. Available from: <https://doi.org/10.1101/2021.01.15.21249731>
 117. Prado-Vivar B, Becerra-Wong M, Guadalupe JJ, Marquez S, Gutierrez B, Rojas-Silva P, et al. COVID-19 Re-Infection by a Phylogenetically Distinct SARS-CoV-2 Variant, First Confirmed Event in South America. SSRN Electron J. 2020 Sep 9;
 118. Tao J, Zhang X, Zhang X, Zhao S, Yang L, He D, et al. The time serial distribution and influencing factors of asymptomatic COVID-19 cases in Hong Kong. One Heal [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2021 May 24];10:100166. Available from:

/pmc/articles/PMC7455807/

119. Lee S, Kim T, Lee E, Lee C, Kim H, Rhee H, et al. Clinical Course and Molecular Viral Shedding among Asymptomatic and Symptomatic Patients with SARS-CoV-2 Infection in a Community Treatment Center in the Republic of Korea. *JAMA Intern Med* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2021 May 24];180(11):1447–52. Available from: <https://jamanetwork.com/>
120. Uhm JS, Ahn JY, Hyun JH, Sohn Y, Kim JH, Jeong SJ, et al. Patterns of viral clearance in the natural course of asymptomatic COVID-19: Comparison with symptomatic non-severe COVID-19. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2021 May 24];99:279–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32763446/>
121. Wei WE, Li Z, Chiew CJ, Yong SE, Toh MP, Lee VJ. Presymptomatic Transmission of SARS-CoV-2 — Singapore, January 23–March 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2020 Apr 10 [cited 2021 May 24];69(14):411–5. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6914e1.htm>
122. Chun JY, Baek G, Kim Y. Transmission onset distribution of COVID-19. 2020 [cited 2021 May 24]; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.07.075>
123. Mina MJ, Parker R, Larremore DB. Rethinking Covid-19 Test Sensitivity — A Strategy for Containment. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Nov 26 [cited 2021 May 24];383(22):e120. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmp2025631>
124. Luring AS, Hodcroft EB. Genetic Variants of SARS-CoV-2 - What Do They Mean? [Internet]. Vol. 325, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association; 2021 [cited 2021 May 25]. p. 529–31. Available from: <https://jamanetwork.com/>
125. Choi B, Choudhary MC, Regan J, Sparks JA, Padera RF, Qiu X, et al. Persistence and Evolution of SARS-CoV-2 in an Immunocompromised Host. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Dec 3 [cited 2021 May 25];383(23):2291–3. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2031364>
126. Arevalo-Rodriguez I, Buitrago-Garcia D, Simancas-Racines D, Zambrano-Achig P, Del Campo R, Ciapponi A, et al. False-negative results of initial RT-PCR assays for COVID-19: A systematic review [Internet]. *medRxiv*. medRxiv; 2020 [cited 2021 May 25]. p. 2020.04.16.20066787. Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.04.16.20066787>
127. B POZETTO, M DELORME, J RIGAILL. Les tests de diagnostic virologique de la Covid-19. *Rev Biol Médicale* [Internet]. 2021 Mar [cited 2021 Jun 17];359:17–28. Available from: https://www.revuebiologiemedicale.fr/images/ok-RBM359_VIROLOGIE-TESTCOVID.pdf
128. Kohmer N, Westhaus S, Rühl C, Ciesek S, Rabenau HF. Clinical performance of different SARS-CoV-2 IgG antibody tests. *J Med Virol* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2021 May 25];92(10):2243–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32510168/>
129. Neagu M, Calina D, Docea AO, Constantin C, Filippini T, Vinceti M, et al. Back to basics in COVID-19: Antigens and antibodies—Completing the puzzle. *J Cell Mol Med*. 2021;(February):1–11.
130. Guo L, Ren L, Yang S, Xiao M, Chang D, Yang F, et al. Profiling early humoral response to diagnose novel coronavirus disease (COVID-19). *Clin Infect Dis* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2021 May 25];71(15):778–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32198501/>
131. Rusling JF, Liu G. Covid-19 antibody tests and their limitations. *ACS Sensors*. 2021;
132. Accueil [Internet]. [cited 2021 May 25]. Available from: <https://www.sante.gov.ma/Pages/Communiqués.aspx?IDCom=368>
133. Royaume du Maroc-Ministère de la Santé. *Projet_decret_2_18_378* [Internet]. Janvier 2021. 2021 [cited 2021 May 25]. Available from: https://pharmacie.ma/uploads/pdfs/Projet_decret_2_18_378_Fr.pdf

134. Mortel van de, Thea F. Faking it: Social desirability response bias in self-report research. *Psychol Aust J Adv Nurs*. 2008;25:40–8.