

Année: 2020

Thèse N°: 370

Performances du test rapide STANDARD F COVID-19 Ag FIA dans le  
diagnostic de l'infection SARS-CoV-2

Etude rétrospective au laboratoire de virologie de l'H.M.I.M.V

**THESE**

Présentée et soutenue publiquement le : / /2020

PAR

**Madame Hajar ZELMATI**

*Née le 04 Juillet 1994 à Kenitra*

Pour l'Obtention du Diplôme de  
**Docteur en Médecine**

**Mots Clés** : Virus–SARS-CoV-2 – Dépistage- Evaluation – Performance.

**Membres du Jury** :

**Monsieur Mimoun ZOUHDI**

Professeur de microbiologie

**Monsieur Rachid ABI**

Professeur agrégé de microbiologie

**Monsieur Yassine SEKHSOKH**

Professeur de microbiologie

**Monsieur Ahmed GAOUZI**

Professeur de pédiatrie

**Président**

**Rapporteur**

**Juge**

**Juge**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

”رَبِّ أَوْزِعْنِي ۖ أَنْ أَشْكُرَ نِعْمَتَكَ الَّتِي ۖ  
أَنْعَمْتَ عَلَيَّ وَعَلَىٰ وَالِدَيَّ وَأَنْ أَعْمَلَ صَالِحًا  
تَرْضَاهُ وَأَدْخِلْنِي بِرَحْمَتِكَ فِي عِبَادِكَ  
الصَّالِحِينَ ۖ“

سورة النمل الآية 19



UNIVERSITE MOHAMMED V  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE  
RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 - 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ  
1969 - 1974: Professeur Abdellatif BERBICH  
1974 - 1981: Professeur Bachir LAZRAK  
1981 - 1989: Professeur Taieb CHKILI  
1989 - 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI  
1997 - 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI  
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

<i>Doyen</i>	Professeur Mohamed ADNAOUI
<i>Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Etudiantines</i>	Professeur Brahim LEKEHAL
<i>Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération</i>	Professeur Toufiq DAKKA
<i>Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie</i>	Professeur Younes RAHALI
<i>Secrétaire Général</i>	Mr. Mohamed KARRA

\* *Enseignants Militaires*

## 1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

### PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

#### Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz  
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi  
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne - Clinique Royale  
Anesthésie -Réanimation  
Pathologie Chirurgicale

#### Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed  
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne - Doyen de la FMPR  
Neurologie

#### Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha  
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique  
Anesthésie Réanimation

#### Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim  
Pr. BAYAHIA Rabéa  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif  
Pr. BENSOUDA Yahia  
Pr. BERRAHO Amina  
Pr. BEZAD Rachid

Anesthésie Réanimation- Doyen de FMPO  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Maternité des Orangers

Pr. CHERRAH Yahia  
Pr. CHOKAIRI Omar  
Pr. KHATTAB Mohamed  
Pr. SOULAYMANI Rachida  
Pr. TAOUFIK Jamal

Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Pédiatrie  
Pharmacologie- Dir. du Centre National PV Rabat  
Chimie thérapeutique\_\_\_\_\_

#### Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed  
Pr. BENSOUDA Adil  
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza  
Pr. CHRAIBI Chafiq  
Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
Pr. FELLAT Rokaya  
Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. TAGHY Ahmed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale Doyen de FMPT  
Anesthésie Réanimation  
Gastro-Entérologie  
Gynécologie Obstétrique  
Neurochirurgie  
Cardiologie  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
Microbiologie

\* *Enseignants Militaires*

### Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine  
Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

### EMPA

Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la

Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale - Directeur du CHIS  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Gynécologie - Obstétrique  
Dermatologie

### Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

Urologie Inspecteur du SSM  
Pédiatrie  
Traumatologie - Orthopédie  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

### Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. EL MESNAOUI Abbes  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Urologie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

### Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Néphrologie  
Cardiologie Directeur HMI Mohammed V

\* Enseignants Militaires

### Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. FELLAT Nadia  
Pr. KADDOURI Noureddine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
Pr. TOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique  
Neurologie  
Cardiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Psychiatrie *Directeur Hôp. Ar-razi Salé*  
Gynécologie Obstétrique

### Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI  
Pr. BOUGTAB  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. BENKIRANE Majid\*

Neurologie *Doyen de la FMP Abulcassis*  
Abdesslam Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Hématologie

### Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUAMAR Hassan  
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd  
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
Pr. EL FTOUH Mustapha  
Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie *Directeur Hôp. My Youssef*  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne

### Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia  
Pr. AJANA Fatima Zohra  
Pr. BENAMR Said  
Pr. CHERTI Mohammed  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
Pr. EL HASSANI Amine  
Pr. EL KHADER Khalid  
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie - *Directeur Hôp. Cheikh Zaid*  
Urologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Pédiatrie

\* Enseignants Militaires

### Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BENABDELJLIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENAMOR Jouada  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOUACHANE Thami  
Pr. BEZZA Ahmed\*  
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
Pr. CHAT Latifa  
Pr. DAALI Mustapha\*  
Pr. EL HIJRI Ahmed  
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
Pr. EL MADHI Tarik  
Pr. EL OUNANI Mohamed  
Pr. ETTAIR Said  
Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
Pr. HRORA Abdelmalek  
Pr. KABIRI EL Hassane\*  
Pr. LAMRANI Moulay Omar  
Pr. LEKEHAL Brahim  
Pr. MEDARHRI Jalil  
Pr. MIKDAME Mohammed\*  
Pr. MOHSINE Raouf  
Pr. NOUINI Yassine  
Pr. SABBAH Farid  
Pr. SEFIANI Yasser  
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Rhumatologie  
Anatomie  
Radiologie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-Réanimation  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie - *Directeur Hôp. Univ. Cheikh Khalifa*  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie Générale *Directeur Hôpital Ibn Sina*  
Chirurgie Thoracique  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique *V-D chargé Aff Acad. Est.*  
Chirurgie Générale  
Hématologie Clinique  
Chirurgie Générale  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Pédiatrie

### Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*  
Pr. AMEUR Ahmed \*  
Pr. AMRI Rachida  
Pr. AOURARH Aziz\*  
Pr. BAMOU Youssef \*  
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
Pr. BENZEKRI Laila  
Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
Pr. BERNOUSSI Zakiya

Anatomie Pathologique  
Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie *Dir.-Adj. HMI Mohammed V*  
Biochimie-Chimie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique

\* Enseignants Militaires

Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
Pr. CHKIRATE Bouchra  
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair  
Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
Pr. HAJJI Zakia  
Pr. JAAFAR Abdeloihab\*  
Pr. KRIOUILE Yamina  
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
Pr. OUJILAL Abdelilah  
Pr. RAISS Mohamed  
Pr. SIAH Samir \*  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

#### Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan  
Pr. AMRANI Mariam  
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
Pr. BOULAADAS Malik  
Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
Pr. CHAGAR Belkacem\*  
Pr. CHERRADI Nadia  
Pr. EL FENNI Jamal\*  
Pr. EL HANCHI ZAKI  
Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
Pr. HACHI Hafid  
Pr. JABOUIRIK Fatima  
Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. OUBAAZ Abdelbarre \*  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

#### Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina

Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Chirurgie Pédiatrique  
Dermatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Traumatologie Orthopédie  
Pédiatrie  
Gynécologie Obstétrique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie Réanimation  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale

Ophtalmologie  
Anatomie Pathologique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gastro-Entérologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Neurologie  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie Pathologique  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Rhumatologie  
Pédiatrie

*Directeur Hôp. Al Ayachi Salé*

\* Enseignants Militaires

Pr. BENYASS Aatif  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. HAJJI Leila  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najia

Cardiologie  
Biophysique  
Cardiologie (*mise en disponibilité*)  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Gynécologie Obstétrique

#### AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BIYI Abdelhamid\*  
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
Pr. BOULAHYA Abdellatif\*

Rhumatologie  
Hématologie  
O.R.L  
Biophysique  
Chirurgie - Pédiatrique  
Chirurgie Cardio - Vasculaire. *Directeur Hôpital Ibn Sina*

#### Marr.

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
Pr. DOGHMI Nawal  
Pr. FELLAT Ibtissam  
Pr. FAROUDY Mamoun  
Pr. HARMOUCHE Hicham  
Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*  
Pr. JROUNDI Laila  
Pr. KARMOUNI Tariq  
Pr. KILI Amina  
Pr. KISRA Hassan  
Pr. KISRA Mounir  
Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
Pr. MANSOURI Hamid\*  
Pr. OUANASS Abderrazzak  
Pr. SAFI Soumaya\*  
Pr. SOUALHI Mouna  
Pr. TELLAL Saida\*  
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Médecine Interne  
Microbiologie  
Radiologie  
Urologie  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Chirurgie - Pédiatrique  
Pharmacie Galénique  
Parasitologie  
Radiothérapie  
Psychiatrie  
Endocrinologie  
Pneumo - Phtisiologie  
Biochimie  
Pneumo - Phtisiologie

#### Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leila  
Pr. ACHOUR Abdessamad\*

Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Chirurgie générale

\* Enseignants Militaires

Pr. AIT HOUSSA Mahdi \*  
Pr. AMHAJJI Larbi \*  
Pr. AOUI Sarra  
Pr. BAITE Abdelouahed \*  
Pr. BALOUCH Lhousaine \*  
Pr. BENZIANE Hamid \*  
Pr. BOUTIMZINE Nouridine  
Pr. CHERKAOUI Naoual \*  
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader \*  
Pr. EL BEKKALI Youssef \*  
Pr. EL ABSI Mohamed  
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
Pr. EL OMARI Fatima  
Pr. GHARIB Nouredine  
Pr. HADADI Khalid \*  
Pr. ICHOU Mohamed \*  
Pr. ISMAILI Nadia  
Pr. KEBDANI Tayeb  
Pr. LOUZI Lhoussain \*  
Pr. MADANI Naoufel  
Pr. MAHI Mohamed \*  
Pr. MARC Karima  
Pr. MASRAR Azlarab  
Pr. MRANI Saad \*  
Pr. OUZZIF Ez zohra \*  
Pr. RABHI Monsef \*  
Pr. RADOUANE Bouchaib\*  
Pr. SEFFAR Myriame  
Pr. SEKHSOKH Yessine \*  
Pr. SIFAT Hassan \*  
Pr. TABERKANET Mustafa \*  
Pr. TACHFOUTI Samira  
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
Pr. TANANE Mansour \*  
Pr. TLIGUI Houssain  
Pr. TOUATI Zakia

### Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali \*  
Pr. AGADR Aomar \*  
Pr. AIT ALI Abdelmounaim \*  
Pr. AKHADDAR Ali \*

Chirurgie cardio vasculaire  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Anesthésie réanimation  
Biochimie-chimie  
Pharmacie clinique  
Ophtalmologie  
Pharmacie galénique  
Chirurgie générale  
Chirurgie cardio-vasculaire  
Chirurgie générale  
Anesthésie réanimation  
Psychiatrie  
Chirurgie plastique et réparatrice  
Radiothérapie  
Oncologie médicale  
Dermatologie  
Radiothérapie  
Microbiologie  
Réanimation médicale  
Radiologie  
Pneumo phtisiologie  
Hématologie biologique  
Virologie  
Biochimie-chimie  
Médecine interne  
Radiologie  
Microbiologie  
Microbiologie  
Radiothérapie  
Chirurgie vasculaire périphérique  
Ophtalmologie  
Chirurgie générale  
Traumatologie-orthopédie  
Parasitologie  
Cardiologie

Médecine interne  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Neuro-chirurgie

\* Enseignants Militaires

Pr. ALLALI Nazik  
 Pr. AMINE Bouchra  
 Pr. ARKHA Yassir  
 Pr. BELYAMANI Lahcen \*  
 Pr. BJIJOU Younes  
 Pr. BOUHSAIN Sanae \*  
 Pr. BOUI Mohammed \*  
 Pr. BOUNAIM Ahmed \*  
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha \*  
 Pr. CHTATA Hassan Toufik \*  
 Pr. DOGHMI Kamal \*  
 Pr. EL MALKI Hadj Omar  
 Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
 Pr. ENNIBI Khalid \*  
 Pr. FATHI Khalid  
 Pr. HASSIKOU Hasna \*  
 Pr. KABBAJ Nawal  
 Pr. KABIRI Meryem  
 Pr. KARBOUBI Lamya  
 Pr. LAMSAOURI Jamal \*  
 Pr. MARMADÉ Lahcen  
 Pr. MESKINI Toufik  
 Pr. MESSAOUDI Nezha \*  
 Pr. MSSROURI Rahal  
 Pr. NASSAR Ittimade  
 Pr. OUKERRAJ Latifa  
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*

#### Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha  
 Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
 Pr. BELAGUID Abdelaziz  
 Pr. CHADLI Mariama\*  
 Pr. CHEMSI Mohamed\*  
 Pr. DAMI Abdellah\*  
 Pr. DARBI Abdellatif\*  
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
 Pr. EL HAFIDI Naima  
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
 Pr. EL MAZOUZ Samir

Radiologie  
 Rhumatologie  
 Neuro-chirurgie *Directeur Hôp.des Spécialités*  
 Anesthésie Réanimation  
 Anatomie  
 Biochimie-chimie  
 Dermatologie  
 Chirurgie Générale  
 Traumatologie-orthopédie  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Hématologie clinique  
 Chirurgie Générale  
 Microbiologie  
 Médecine interne  
 Gynécologie obstétrique  
 Rhumatologie  
 Gastro-entérologie  
 Pédiatrie  
 Pédiatrie  
 Chimie Thérapeutique  
 Chirurgie Cardio-vasculaire  
 Pédiatrie  
 Hématologie biologique  
 Chirurgie Générale  
 Radiologie  
 Cardiologie  
 Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation  
 Médecine Interne *Directeur ERSSM*  
 Physiologie  
 Microbiologie  
 Médecine Aéronautique  
 Biochimie- Chimie  
 Radiologie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Pédiatrie  
 Radiologie  
 Chirurgie Plastique et Réparatrice

\* Enseignants Militaires

Pr. EL SAYEGH Hachem  
Pr. ERRABIH Ikram  
Pr. LAMALMI Najat  
Pr. MOSADIK Ahlam  
Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
Pr. NAZIH Mouna\*  
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Urologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Hématologie  
Anatomie Pathologique

### Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

### Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed  
Pr. ABOUELALAA Khalil \*  
Pr. BENCHEBBA Driss \*  
Pr. DRISSI Mohamed \*  
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna  
Pr. EL OUAZZANI Hanane \*  
Pr. ER-RAJI Mounir  
Pr. JAHID Ahmed  
Pr. RAISSOUNI Maha \*

Chirurgie pédiatrique  
Anesthésie Réanimation  
Traumatologie-orthopédie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Pneumophtisiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie Pathologique  
Cardiologie

### Février 2013

Pr. AHID Samir  
Pr. AIT EL CADI Mina  
Pr. AMRANI HANCHI Laila  
Pr. AMOR Mourad  
Pr. AWAB Almahdi  
Pr. BELAYACHI Jihane  
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain  
Pr. BENCHEKROUN Laila  
Pr. BENKIRANE Souad  
Pr. BENNANA Ahmed\*  
Pr. BENSGHIR Mustapha \*  
Pr. BENYAHIA Mohammed \*  
Pr. BOUATIA Mustapha  
Pr. BOUABID Ahmed Salim\*  
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba  
Pr. CHAIB Ali \*  
Pr. DENDANE Tarek

Pharmacologie  
Toxicologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Réanimation Médicale  
Anesthésie Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Hématologie  
Informatique Pharmaceutique  
Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chimie Analytique et Bromatologie  
Traumatologie orthopédie  
Anatomie  
Cardiologie  
Réanimation Médicale

\* Enseignants Militaires

Pr. DINI Nouzha *	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI Nizare	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid *	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane *	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed *	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed *	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique <i>Vice-Doyen à la Pharmacie</i>
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim *	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua *	Gastro-Entérologie
Pr SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan *	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali *	Traumatologie Orthopédie

\* Enseignants Militaires

### AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM \*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

### MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah

Pr. BENCHAKROUN Mohammed \*

Pr. BOUCHIKH Mohammed

Pr. EL KABBAJ Driss \*

Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira \*

Pr. HARDIZI Houyam

Pr. HASSANI Amale \*

Pr. HERRAK Laila

Pr. JANANE Abdellah \*

Pr. JEAIDI Anass \*

Pr. KOUACH Jaouad\*

Pr. LEMNOUER Abdelhay\*

Pr. MAKRAM Sanaa \*

Pr. OULAHYANE Rachid\*

Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar

Pr. SEKKACH Youssef\*

Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique

Traumatologie- Orthopédie

Chirurgie Thoracique

Néphrologie

Biochimie-Chimie

Histologie- Embryologie-Cytogénétique

Pédiatrie

Pneumologie

Urologie

Hématologie Biologique

Génycologie-Obstétrique

Microbiologie

Pharmacologie

Chirurgie Pédiatrique

CCV

Médecine Interne

Généologie-Obstétrique

### DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid\*

Pr. AIT BOUGHIMA Fadila

Pr. BEKKALI Hicham \*

Pr. BENZAOU Salma

Pr. BOUABDELLAH Mounya

Pr. BOUCHRIK Mourad\*

Pr. DERRAJI Soufiane\*

Pr. DOBLALI Taoufik

Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali

Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim\*

Pr. EL MARJANY Mohammed\*

Pr. FEJJAL Nawfal

Pr. JAHIDI Mohamed\*

Pr. LAKHAL Zouhair\*

Pr. OUDGHIRI NEZHA

Pr. RAMI Mohamed

Pr. SABIR Maria

Pr. SBAI IDRISSE Karim\*

Pédiatrie

Médecine Légale

Anesthésie-Réanimation

Chirurgie Maxillo-Faciale

Biochimie-Chimie

Parasitologie

Pharmacie Clinique

Microbiologie

Anatomie

Anesthésie-Réanimation

Radiothérapie

Chirurgie Réparatrice et Plastique

O.R.L

Cardiologie

Anesthésie-Réanimation

Chirurgie Pédiatrique

Psychiatrie

Médecine préventive, santé publique et Hyg.

\* Enseignants Militaires

### AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem  
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie  
Rhumatologie

### PROFESSEURS AGREGES :

### JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine  
Pr. EL ASRI Fouad\*  
Pr. ERRAMI Noureddine\*  
Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale  
Ophtalmologie  
O.R.L  
O.R.L

### JUIN 2017

Pr. ABBI Rachid\*  
Pr. ASFALOU Ilyasse\*  
Pr. BOUAYTI El Arbi\*  
Pr. BOUTAYEB Saber  
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim  
Pr. HAFIDI Jawad  
Pr. OURAINI Saloua\*  
Pr. RAZINE Rachid  
Pr. ZRARA Abdelhamid\*

Microbiologie  
Cardiologie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Oncologie Médicale  
Oncologie Médicale  
Anatomie  
O.R.L  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Immunologie

### NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina  
Pr. SOULY Karim  
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie  
Microbiologie  
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

### NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq \*  
Pr. ACHBOUK Abdelhafid \*  
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid \*  
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah \*  
Pr. BASSIR RIDA ALLAH  
Pr. BOUATTAR TARIK  
Pr. BOUFETTAL MONSEF  
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed \*  
Pr. BOUZELMAT Hicham \*  
Pr. BOUKHRIS Jalal \*

Néphrologie  
Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Radiothérapie  
Gynécologie-obstétrique  
Anatomie  
Néphrologie  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Traumatologie-orthopédie

\* Enseignants Militaires

Pr. CHAFRY Bouchaib *	Traumatologie-orthopédie
Pr. CHAHDI Hafsa *	Anatomie Pathologique
Pr. CHERIF EL ASRI Abad *	Neurochirurgie
Pr. DAMIRI Amal *	Anatomie Pathologique
Pr. DOGHMI Nawfal *	Anesthésie-réanimation
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir	Pharmacie Galénique
Pr. EL ANNAZ Hicham *	Virologie
Pr. EL HASSANI Moulay EL Mehdi *	Gynécologie-obstétrique
Pr. EL HJOUJI Abderrahman *	Chirurgie Générale
Pr. EL KAOUI Hakim *	Chirurgie Générale
Pr. EL WALI Abderrahman *	Anesthésie-réanimation
Pr. EN-NAFAA Issam *	Radiologie
Pr. HAMAMA Jalal *	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. HEMMAOUI Bouchaib *	O.R.L
Pr. HJIRA Naoufal *	Dermatologie
Pr. JIRA Mohamed *	Médecine Interne
Pr. JNIENE Asmaa	Physiologie
Pr. LARAQUI Hicham *	Chirurgie Générale
Pr. MAHFOUD Tarik *	Oncologie Médicale
Pr. MEZIANE Mohammed *	Anesthésie-réanimation
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes *	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. MOUZARI Yassine *	Ophthalmologie
Pr. NAOUI Hafida *	Parasitologie-Mycologie
Pr. OBTEL Majdoline	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. OURRAI Abdelhakim *	Pédiatrie
Pr. SAOUAB Rachida *	Radiologie
Pr. SBITTI Yassir *	Oncologie Médicale
Pr. ZADDOUG Omar *	Traumatologie Orthopédie
Pr. ZIDOUH Saad *	Anesthésie-réanimation

\* Enseignants Militaires

## 2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

### PROFESSEURS/Prs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr .BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. YAGOUBI Maamar	Environnement,Eau et Hygiène
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

*Mise à jour le 11/06/2020*

*KHALED Abdellah*

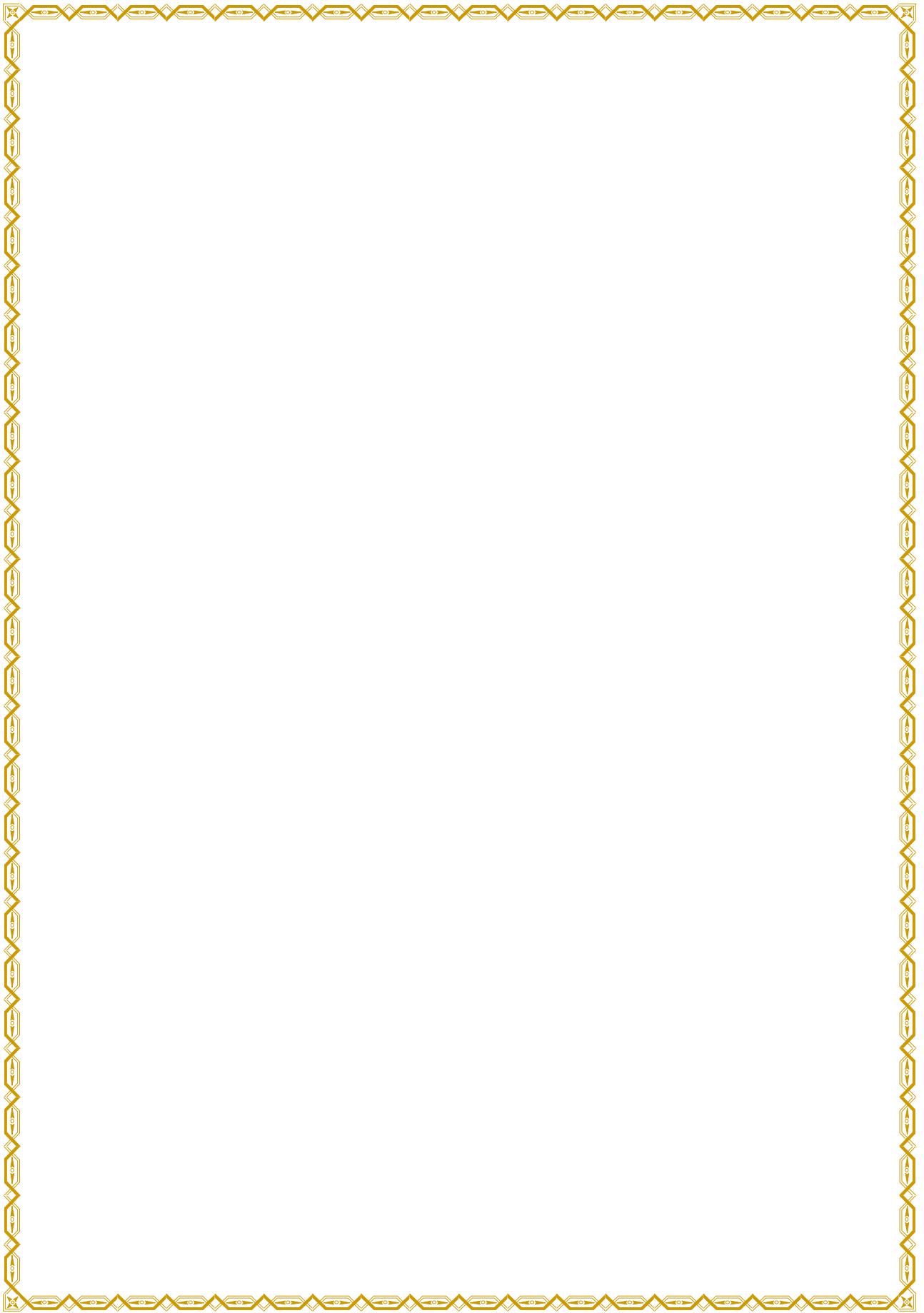
*Chef du Service des Ressources Humaines*

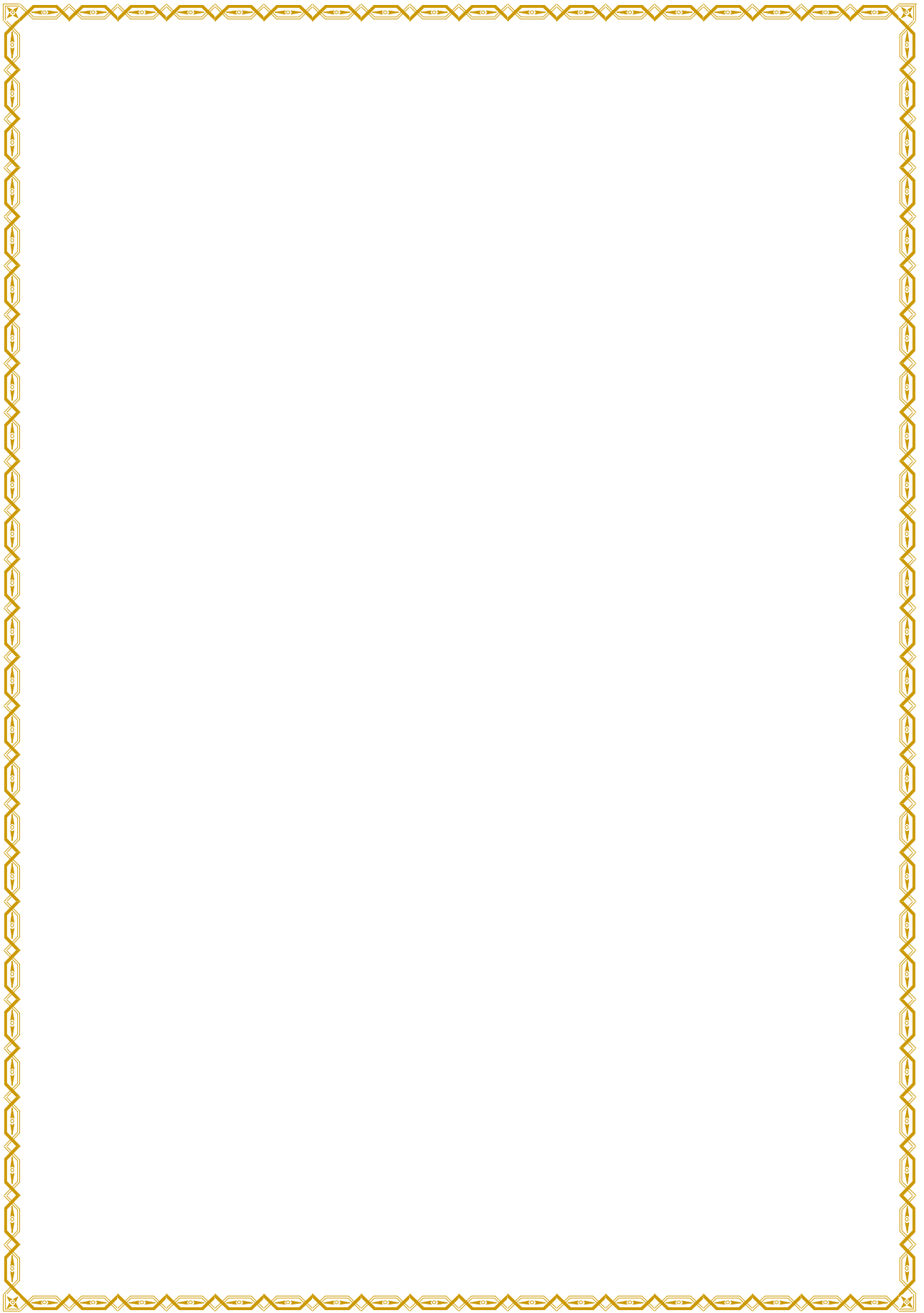
*FMPR*

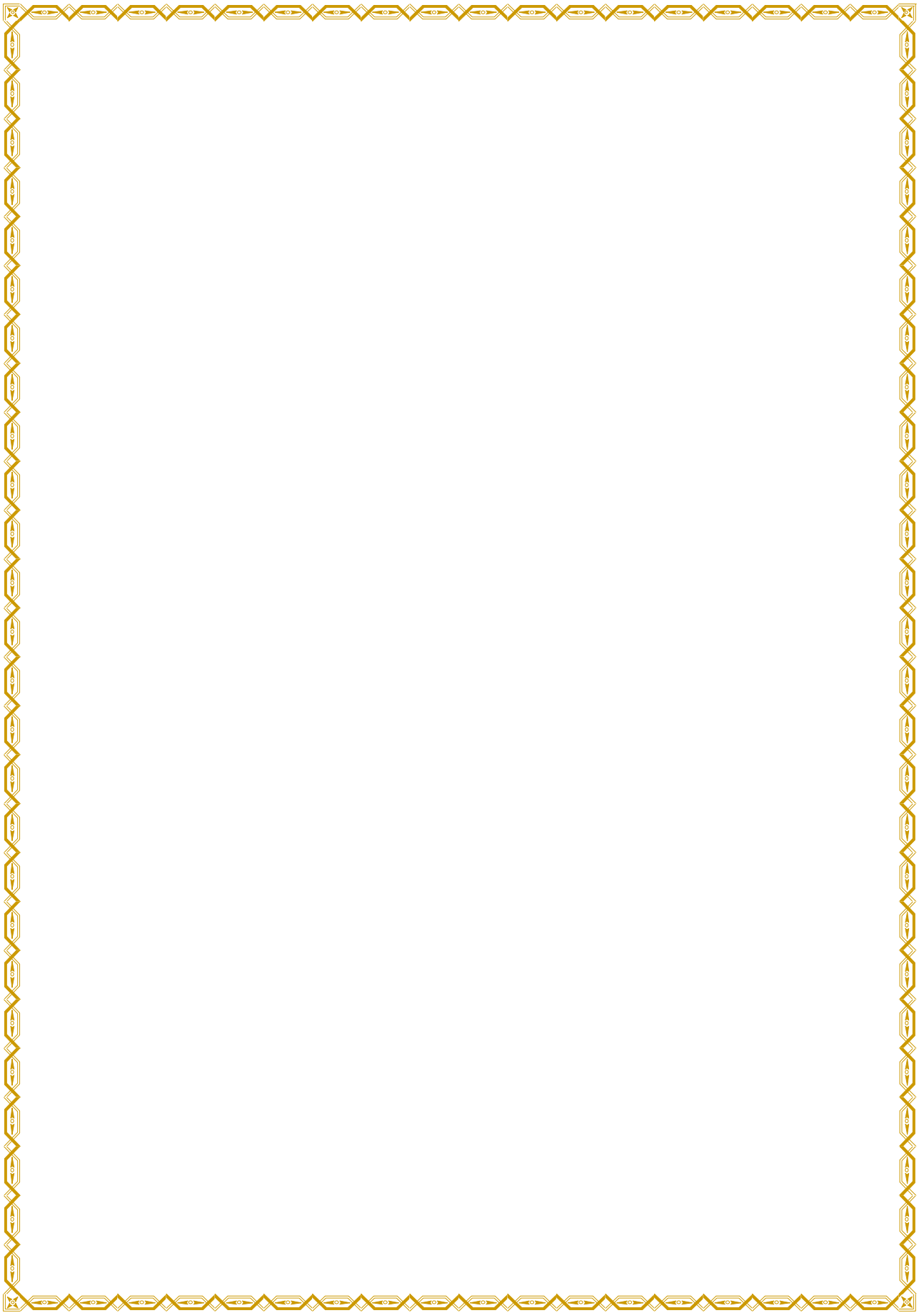
\* Enseignants Militaires

# *Dédicaces*



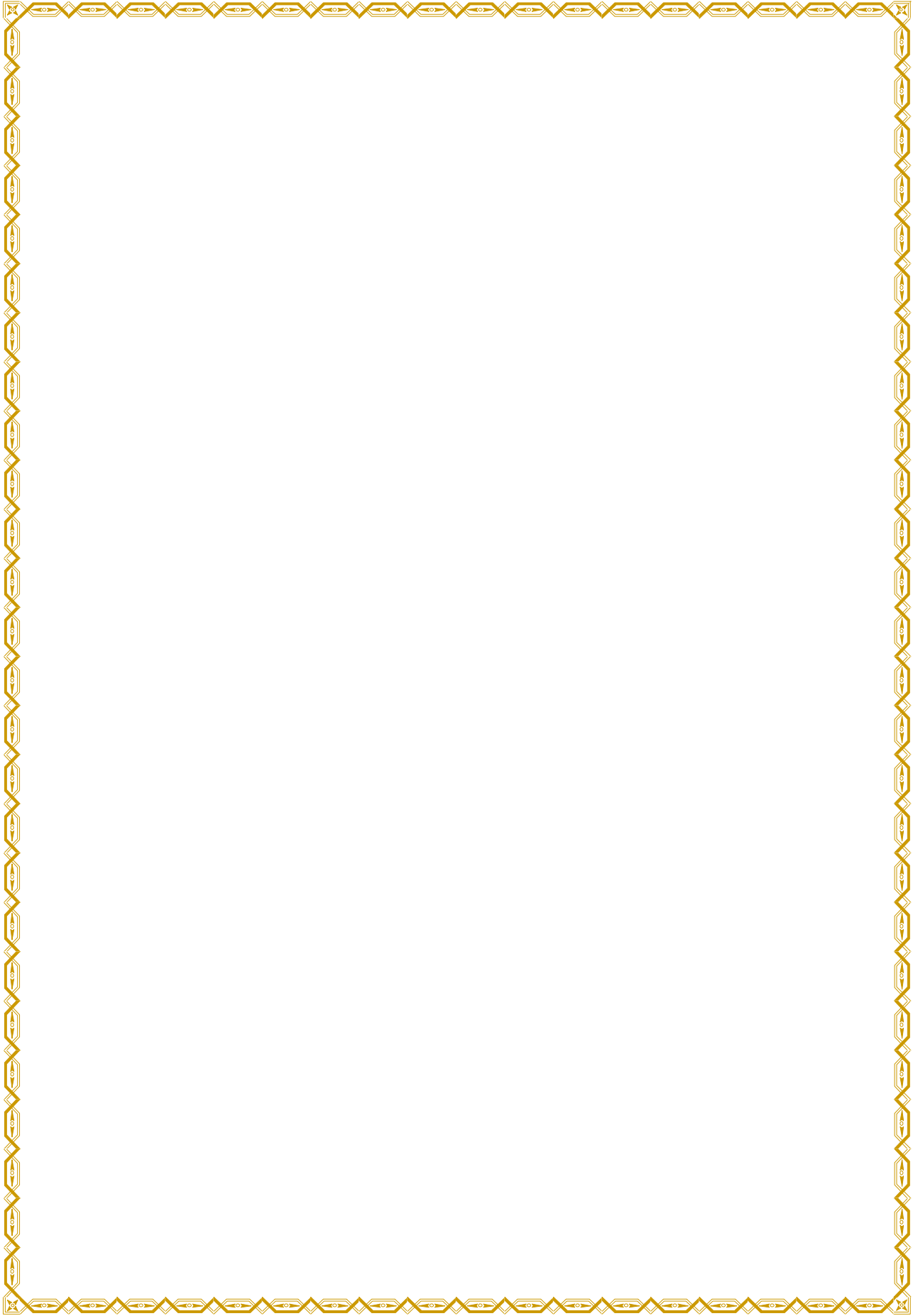






# *Remerciements*







*Liste  
Des Illustrations*

## LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1:</b> Origine et transmission des HCoV pathogènes (13).....	7
<b>Figure 2:</b> Classification et structure du coronavirus .(12).....	9
<b>Figure 3:</b> Schéma de la structure de sars-cov-2 (27)..	11
<b>Figure 4:</b> Organisation génomique du Sars-CoV-2 (13). .....	13
<b>Figure 5:</b> Structure Cryo-EM de RdRp de SARS-CoV-2 (12) .....	16
<b>Figure6 :</b> Exemple d'un test rapide d'immunochromatographie. ....	31

## **LISTE DES TABLEAUX**

Tableau 1 : Virus des voies respiratoires de l'homme .....	4
Tableau 2 : Protéines non structurales des coronavirus et leur fonction .....	14
Tableau 3 : Les tests de détection rapide du VRS .....	30
Tableau 4 : Les tests de détection rapides des virus grippaux . .....	31

# TABLE DES MATIERES

<i>Introduction Générale</i> .....	<b>1</b>
<i>Partie 1 : Partie Théorique</i> .....	<b>3</b>
<b>I. LES PRINCIPAUX VIRUS RESPIRATOIRES</b> .....	<b>4</b>
<b>II. CORONAVIRIDAE :</b> .....	<b>5</b>
1. Coronavirus.....	5
<b>I. Le PRELEVEMENT</b> .....	<b>27</b>
<b>II. METHODES DE DIAGNOSTIC</b> .....	<b>27</b>
1. La culture cellulaire .....	27
2. Sérologie .....	28
3. Détection directe des antigènes viraux .....	28
4. La biologie moléculaire : détection du génome viral .....	32
<i>Matériels et Méthodes</i> .....	<b>35</b>
<b>I. TEST RAPIDE D'ORIENTATION DIAGNOSTIQUE ( STANDARD F COVID-19 AG FIA )</b> .....	<b>36</b>
A. TYPE ET CADRE DE L'ÉTUDE .....	36
B. OBJECTIFS .....	36
C. PRINCIPE .....	36
D. CRITÈRE D'INCLUSION .....	37
E. PRÉLÈVEMENTS.....	37
• Écouvillon nasopharyngé .....	37
• Écouvillon de gorge (option) .....	38
<b>II. REALISATION</b> .....	<b>39</b>
• Préparation.....	39
• Extraction de l'échantillon :Écouvillon nasopharyngé / gorge (option) .....	39
• Analyse de l'échantillon : Utilisation d'un mode 'TEST STANDARD' - Analyseurs STANDARD F100, F200 et F2400.....	39
<b>III. INTERPRETATION DE RESULTAT</b> .....	<b>40</b>
<b>DETERMINATION DES PERFORMANCES DU KIT DE TDR</b> .....	<b>42</b>
❖ Paramètres d'appréciation du test évalué .....	46
<i>Recommandations</i> .....	<b>53</b>
<b>RÉSUMÉ</b> .....	<b>55</b>
<i>Bibliographie</i> .....	<b>58</b>





*Introduction  
Générale*

De nombreux virus peuvent être responsables des infections respiratoires , et il est impossible d'en faire le diagnostic étiologique exclusivement sur la clinique. Ce diagnostic nécessite la réalisation d'un prélèvement au niveau de la muqueuse nasale ou pharyngée (écouvillon, lavage ou aspiration) qui sera analysé dans un laboratoire de virologie spécialisé. Du fait de la lourdeur et de la lenteur des techniques virologiques, ce diagnostic est peu approprié à la pratique quotidienne. Cependant des tests de diagnostic rapide commencent à couvrir certaines pathologies respiratoires virales, notamment les infections identifiées en contexte épidémique. Les constantes évolutions associées à l'expérience des biologistes devraient leur permettre de trouver naturellement leur place comme tests de dépistage dans le domaine de l'urgence.

L'objet de cette thèse est l'évaluation de la performance des TROD (tests rapides d'orientation diagnostique) dans le diagnostic des infections respiratoires.

Une première partie sera consacrée à la présentation d'un rappel sur les principaux virus respiratoires, la deuxième se focalisera sur les TROD et leurs performances dans le diagnostic des infections respiratoires.



*Partie 1 :*  
*Partie Théorique*

## RAPPEL VIROLOGIQUE

### I. LES PRINCIPAUX VIRUS RESPIRATOIRES

Les virus respiratoires pathogènes pour l'homme appartiennent taxonomiquement à cinq familles virales (tableau 1), représentées par sept genres qui contiennent plus de 200 virus sérologiquement distincts, le nombre d'immunotypes par genre allant de 1 à plus de 100. (1)

**Tableau 1.** Virus des voies respiratoires de l'homme. (2)

Familles	Genres	Types et groupes
Orthomyxoviridae	<i>Influenzavirus</i>	Virus grippal, types A, B et C
Paramyxoviridae	Paramyxovirus	Virus parainfluenza, types 1 – 4
Picornaviridae	Pneumovirus	Virus respiratoire syncytial (RSV)
	Rhinovirus	111 sérotypes
	Enterovirus	Coxsackievirus du groupe A, 23 types
		Coxsackievirus du groupe B, 6 types
		Echovirus, 31 types
Entérovirus, 4 types		
Coronaviridae	Coronavirus	3 types
Adenoviridae	Mastadenovirus	36 érotypes

## II. CORONAVIRIDAE :

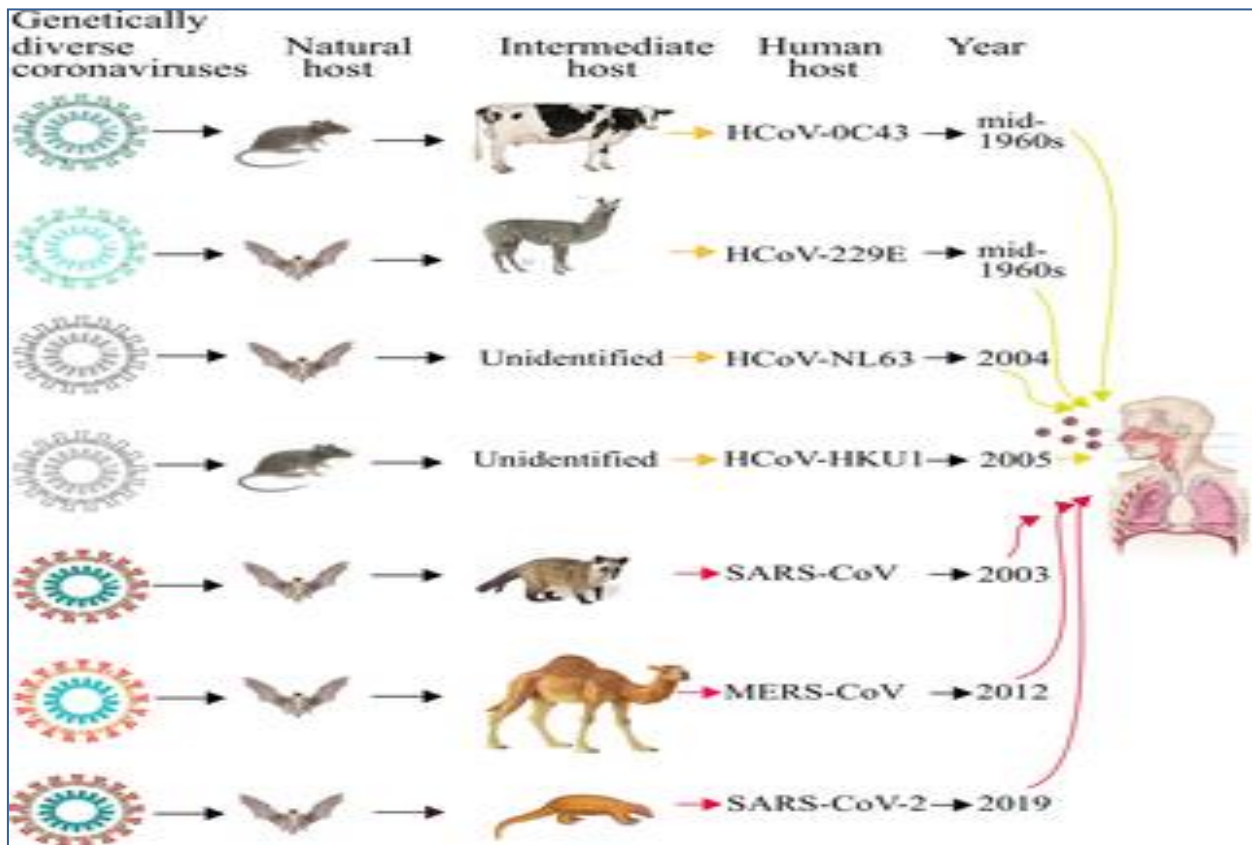
### 1. Coronavirus

#### 1.1 Historique et origine du virus

Les coronavirus (CoV) sont un grand groupe de virus qui infectent les mammifères et les oiseaux, dont 7 peuvent infecter l'homme: HCoV-229E et HCoV-OC43, découverts dans les années 1960, le SRAS qui a commencé à se propager à partir de la province du Guangdong, en novembre 2003 dans le sud de la Chine, mais son réservoir était inconnu. Dans le passé, Nipah et Hendra, tous deux virus zoonotiques, provenaient de chauves-souris, ce qui a motivé les chercheurs à déterminer si les chauves-souris sont les réservoirs naturels du SRAS-CoV (78) (79). En 2004 et en 2005 deux nouveaux autres coronavirus ; HCoV-NL63 et HCoV-HKU1 ont été découverts , respectivement (3);

Deux groupes d'étude en 2005 ont rapporté indépendamment que les chauves-souris (en particulier les chauves-souris fer à cheval) sont l'hôte naturel de coronavirus génétiquement divers et étroitement liés à ceux responsables de l'épidémie de SRAS (4) (5) . Ces virus ont été nommés coronavirus de type SRAS, et ils présentaient des similitudes génétiques considérables avec le SRAS-CoV isolé d'humains ou de civettes. Cela suggère que le virus responsable de l'épidémie de SRAS était un membre du groupe des coronavirus de type SRAS (81). En Arabie saoudite, le MERS-CoV est apparu en 2012, lorsque des humains ont été infectés par des contacts indirects ou directs avec des dromadaires infectés. Cependant, l'analyse du génome a suggéré que le MERS-CoV pourrait également provenir de chauves-souris et avoir été transmis aux chameaux dans un passé lointain ( Figure 9 ) .(6)

En décembre 2019, des cas de pneumonie grave de cause inconnue ont été signalés à Wuhan, en Chine, et une nouvelle souche de coronavirus a été détectée dans les voies respiratoires inférieures de 4 patients (6). Les virus ont été isolés à partir de ces échantillons cliniques et leurs génomes ont été analysés par séquençage en profondeur (7) (8) (9). L'analyse phylogénétique des génomes du nouveau coronavirus 2019 (2019-nCoV) et d'autres coronavirus a été utilisée pour établir l'histoire évolutive et les sources d'infection. Fait intéressant, cela a indiqué que 2019-nCoV partage environ 96% d'identité de séquence nucléotidique avec le coronavirus de chauve-souris RaTG13 , avec 79,5% et 55% d'identité avec SARS-CoV BJ01 et MERS-CoV HCoV-EMC , respectivement, et appartient à la même famille de virus qui ont causé le SRAS et le MERS . Cela suggère que les chauves-souris sont peut-être les hôtes d'origine 2019-nCoV, et qu'il pourrait avoir été transmis soit directement par les chauves-souris, soit par un hôte intermédiaire inconnu pour infecter les humains (6) (9) (10) (11) . Malgré des similitudes de séquence élevées, quelques variations notables et conservées sont apparues dans les génomes 2019-nCoV qui n'avaient pas été observées auparavant dans les bêtacoronavirus (12).

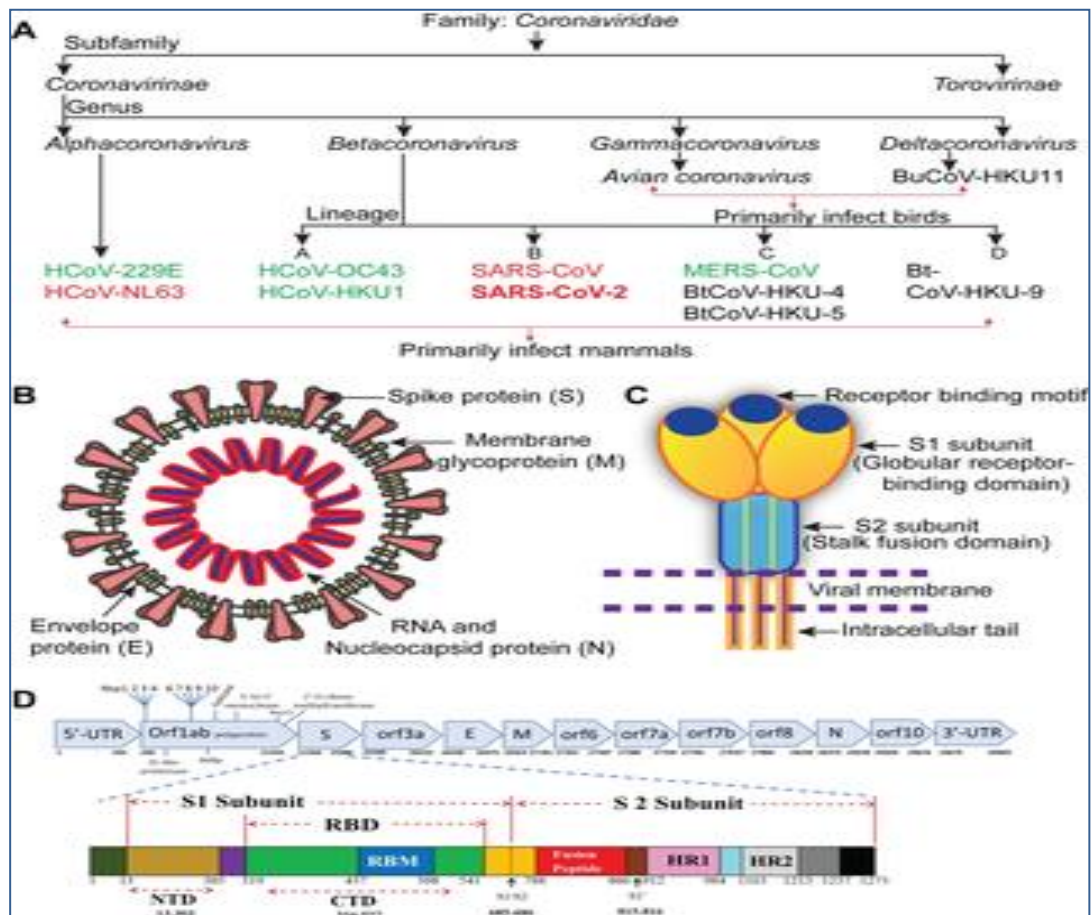


**Figure 1 :** Origine et transmission des HCoV pathogènes (13).

*Les flèches jaunes et rouges indiquent respectivement des infections légères et graves chez l'homme.*

## 1.2 Classification :

Un groupe d'étude sur les coronavirus du Comité international de taxonomie des virus a classé les coronavirus dans la famille des Coronaviridae et la sous-famille des Coronavirinae. Sur la base de la caractérisation génotypique et sérologique, Coronavirinae est divisé en 4 genres: Alphacoronavirus , Betacoronavirus , Gammacoronavirus et Deltacoronavirus (13) (14) (15) (16) ( Figure 10A ). Seules 6 espèces de HCoV responsables de maladies humaines étaient connues avant décembre 2019. Quatre d'entre elles provoquent des symptômes communs du rhume chez les personnes immunodéprimées: il s'agit du HCoV-229E et du HCoV-OC43, identifiés pour la première fois au milieu des années 1960 (17) (18) (19); HCoV-NL63, identifié pour la première fois en 2004 (20) (21); et HCoV-HKU1, identifié pour la première fois en 2005 (22) . Les 2 autres souches, responsables de maladies mortelles, sont le SRAS-CoV, identifié pour la première fois en 2003 (23) (24) , et le MERS-CoV, identifié pour la première fois en 2012 (25). SARS-CoV-2 a 96% d'identité de séquence nucléotidique avec le coronavirus de chauve-souris RaTG13, un coronavirus semblable au SRAS; en conséquence, il appartient aux genres Betacoronavirus (12) .



**Figure 2:** Classification et structure du coronavirus .(12)

### 1.3 Caractères structuraux :

#### a. Structure du virus :

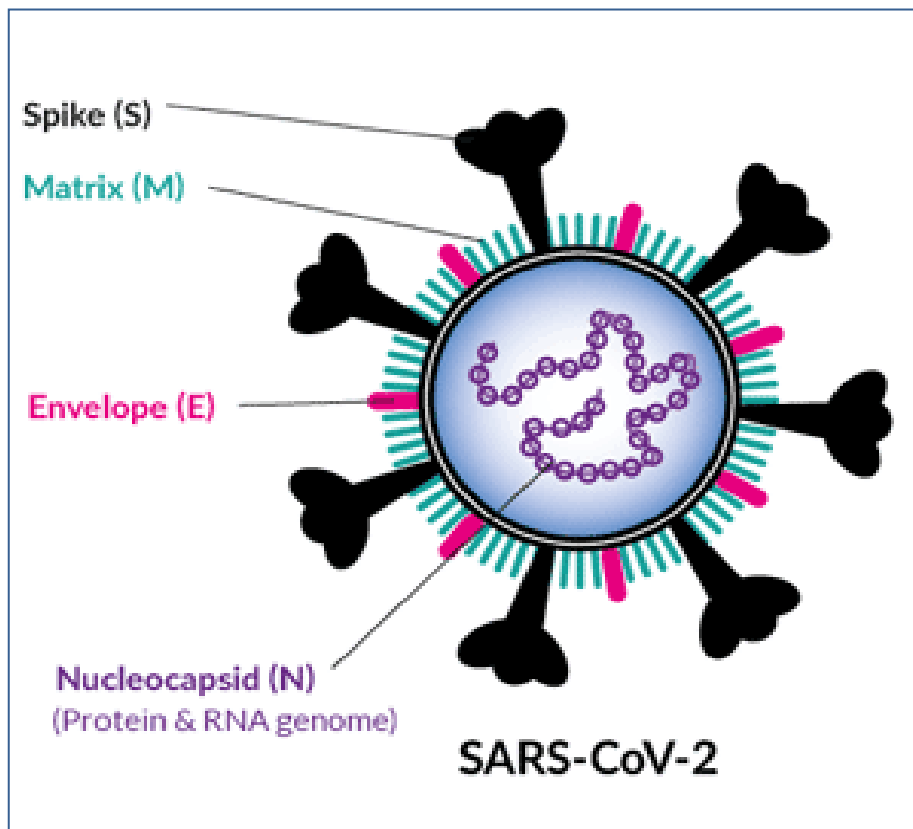
Les coronavirus sont des virus enveloppés à enveloppe pléomorphe de taille de 80 à 200 nanomètres (nm). Le microscope électronique permet de distinguer des projections d'environ 20 nm à la surface du virion. Ces projections sont constituées de spike ou protéine de surface ( S ). Ces projections sont constituées de spike ou protéine de surface ( S ). Celle-ci est ancrée dans la membrane virale et confère au virus l' aspect de couronne. Cet aspect est à l'origine du nom «corona», qui signifie «couronne» en latin. En plus

de la protéine (S), la particule virale se compose de 3 autres protéines structurales: la protéine d'enveloppe (E), la protéine de membrane ou de matrice(M),la protéine de noyau (N) . De plus, les Betacoronavirus contiennent une cinquième protéine structurale, l'hémagglutinine estérase HE (figure 11) (26).

Spike (S) forme de grandes structures trimères qui sont essentielles pour l'entrée dans les cellules hôtes lors de la liaison au récepteur et de la fusion membranaire. Les protéines de pointe sont ciblées par des anticorps neutralisant l'hôte (27).

- L'enveloppe (E) n'est présente qu'en petites quantités et forme très probablement des canaux ioniques. Les protéines E ne sont pas nécessairement nécessaires pour la réplication virale mais sont essentielles pour l'infectivité et la pathogenèse (27)

- La matrice / membrane (M) est la protéine structurelle la plus abondante du virus. Les protéines M sont responsables de la courbure membranaire de l'enveloppe virale, notamment par leur interaction avec les protéines E (27).
- La nucléocapside (N) se lie au génome de l'ARN viral et assure le maintien de l'ARN dans une conformation «perles-sur-une-chaîne» (27).



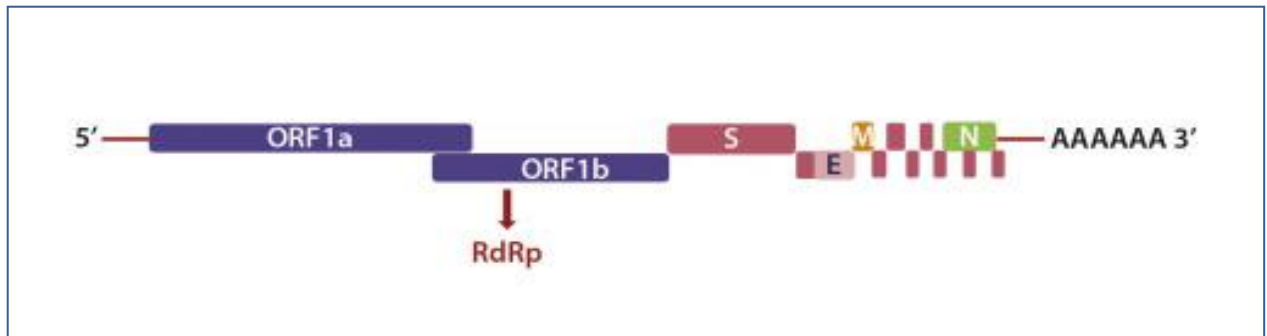
**Figure 3:** Schéma de la structure de sars-cov-2 (27)..

*La protéine S forme de larges projections à la surface. Les protéines M et E sont les constituant de l'enveloppe. La protéine N forme une nucléocapside hélicoïdale en interaction avec l'ARN.*

## b. Structure du génome :

L'isolat de SARS-CoV-2 Wuhan-Hu-1 a été l'un des premiers génomes complets des souches virales à être séquencé et comprend un ARN de 29 903 pb. Il est coiffé en 5'et 3'-polyadénylé, se compose de 2 régions non traduites (UTR) flanquantes et contient plusieurs cadres de lecture ouverts (orfs) qui codent pour plusieurs protéines. Le génome est arrangé dans l'ordre des gènes 5'-UTR-réplicase non codants (orf1ab) -protéines structurales (S, E, M et N) et des protéines accessoires-3'-UTR non codantes (28) ( figure 10 D au dessus, Tableau 3). Il lui manque notamment le gène de l'hémagglutinine-estérase, qui est une caractéristique commune des *Betacoronavirus* de la lignée A (29). L'orf1a / b, situé à l'extrémité 5' du génome, est le plus grand orf et il code 15 nsps (nsp1–10 et nsp12 – nsp16) (30). Autrement dit , l'orf1a / b a des orfs chevauchants et produit 2 polypeptides, pp1a et pp1ab, en raison du décalage de cadre ribosomal. Le génome du virus code pour 2 cystéine protéases, une protéase de type papaine (PL2pro) ou nsp3 et une protéase de type 3C (3CLpro) ou nsp5. Ces protéases clivent les polypeptides pp1a et pp1ab en 15 nsps. Plus précisément, PL2pro est responsable du clivage entre les sites nsp1 | 2, nsp2 | 3 et nsp3 | 4, et le 3CLpro clive sur les sites LQ ↓ SAG pour produire nsp4 à nsp16 (29) (31). L'ARN polymérase ARN-dépendante (nsp12) en complexe avec nsp7, nsp8, hélicase (nsps13) et exonucléase (nsp14) sont des enzymes critiques parmi ces nsps responsables de la transcription et de la réplication de l'ARN viral.

L'extrémité 3'-terminale du génome du SRAS-CoV-2 contient 4 protéines structurales( S , E , M , N) qui sont responsables de la liaison virus-récepteur de la cellule hôte, de l'assemblage du virion, de la morphogenèse et de la libération des particules virales de la cellule hôte (Figure 12).



**Figure 4:** Organisation génomique du Sars-CoV-2 (32).

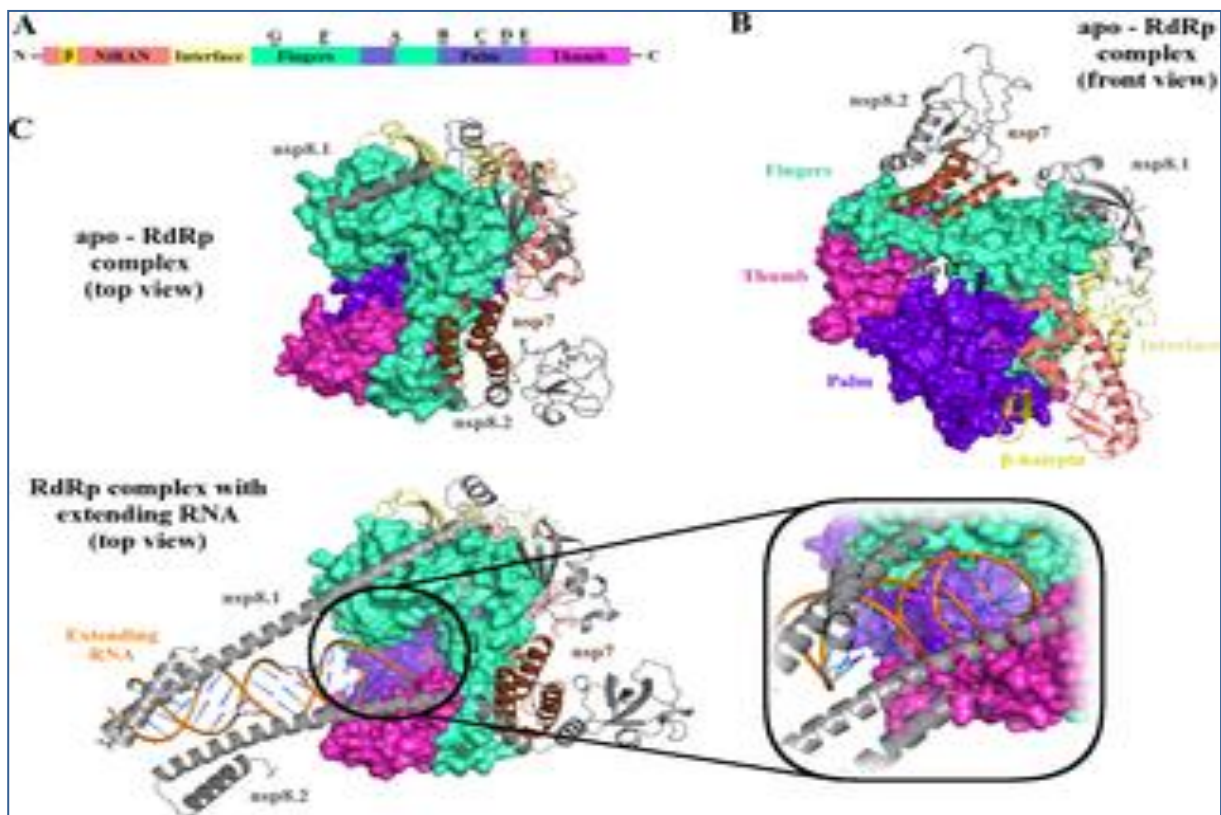
*ORF: cadre de lecture ouvert; RdRp: gène codant l'ARN polymérase ARN-dépendante; S, E, M, N: gènes codant les protéines de structure (S [surface], E [enveloppe], M [membrane], [nucléoprotéine]).*

**Tableau 2:** Protéines non structurales des coronavirus et leur fonction (33) (34).

<b>Protéine non structurale (nsp)</b>	<b>Fonction</b>
<b>nsp 1 et 3</b>	Inhibition de la signalisation IFN et blocage de la réponse immunitaire innée de l'hôte par la promotion de la dégradation cellulaire et bloque la traduction de l'ARN de l'hôte
<b>nsp 2</b>	Liaison à la protéine d'interdiction
<b>nsp3 et 5</b>	Promouvoir l'expression des cytokines et le clivage de la polyprotéine virale
<b>nsp 4 et 6</b>	Contribuer à la structure des DMV en tant que protéine d'échafaudage transmembranaire (formation de DMV)
<b>complexe nsp 7/8</b>	Pince de processivité pour l'ARN polymérase par le complexe hexadécamérique des bras
<b>nsp9</b>	Protéine de liaison à l'ARN phosphatase
<b>nsp 10, 16 et 14</b>	Stimulation de l'activité ExoN et 2'-O-MT
<b>nsp 12</b>	Enzyme de réplication (ARN polymérase ARN-dépendante)
<b>nsp 13</b>	ARN hélicase, 5' triphosphatase
<b>nsp 14</b>	Relecture du génome viral
<b>nsp 15</b>	Endoribonucléase virale et protéase de type chymotrypsine
<b>nsp 16</b>	Éviter la reconnaissance de MDA5 et inhiber la régulation de l'immunité innée

### **c. Structure du complexe ARN polymérase dépendant de l'ARN SARS-CoV-2 :**

Les coronavirus utilisent un complexe ARN polymérase ARN-dépendant (RdRp) pour la réplication de leur génome et la transcription de leurs gènes (35). Le complexe SARS-CoV-2 RdRp est composé d'une sous-unité catalytique nsp12 et de deux sous-unités accessoires nsp7 et nsp8, qui augmentent la liaison et la processivité du modèle RdRp (36). Le mécanisme de réplication et d'inhibition du SARS-CoV-2 RdRp a été élucidé par plusieurs groupes utilisant les structures cryo-EM du complexe RdRp – nsp7 – nsp8 (37), son complexe avec l'ARN (38) , et le Remdesivir (39). La structure globale du complexe SARS-CoV-2 nsp12 – nsp7 – nsp8 ressemble beaucoup à celle du SARS-CoV, avec une déviation moyenne quadratique globale (RMSD) d'environ 1 Å pour les atomes de carbone  $\alpha$  (37) (40). La structure complexe SARS-CoV-2 RdRp révèle que la sous-unité catalytique du noyau nsp12 est liée à un hétérodimère de nsp7 – nsp8 et une sous-unité nsp8 supplémentaire à un site de liaison différent ( figure 13A – 13C ) (40). L'extrémité N-terminale de nsp12 contient le domaine nucléotidyltransférase associé au nidovirus RdRp (NiRAN) suivi d'un domaine d'interface et d'un domaine RdRp C-terminal ( figure 13B ) (40). Le domaine RdRp comprend 7 motifs conservés (A – G), qui sont répartis dans les sous-domaines du doigt, de la paume et du pouce ( Figure 13A et 13C).



**Figure 5:** Structure Cryo-EM de RdRp de SARS-CoV-2 (12) .

#### 1.4 Variabilité antigénique :

Les coronavirus présentent une grande diversité génétique liée à la plasticité de leur génome. Ainsi, au cours de leur évolution, ils ont pu acquérir un certain nombre de gènes codant des protéines leur permettant d'enrichir leur potentiel d'adaptation. Cette diversité génétique est liée à plusieurs facteurs: apparition et sélection de mutations lors de la réplication du génome ARN, insertions ou délétions ayant pour conséquence une modification des régions codantes, recombinaisons facilitées par la nature discontinue de la transcription

du génome, présence de quasi- espèces. La région du génome qui subit la plus forte sélection est le gène codant la protéine de surface S qui s'attache au récepteur cellulaire et qui est l'épitope des anticorps neutralisants (41) (42) .

## **1.6 Voies de transmissions :**

### **a. Gouttelettes :**

Le SARS-CoV-2 se transmet essentiellement par l'émission de gouttelettes respiratoires. Ces gouttelettes chargées de particules virales pourraient infecter un sujet susceptible soit par contact direct avec une muqueuse (transmission directe) soit par contact avec une surface infectée par les muqueuses nasales, buccales ou conjonctivales (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 (43), il n'existe à ce jour aucune donnée montrant la transmission par aérosols du SARS-CoV-2. En revanche, le virus peut survivre plusieurs jours sur des surfaces inertes (44).

### **b. Autres voies transmission :**

En dehors des prélèvements respiratoires, l'ARN viral a également été détecté dans les selles-(45)et le sang des patients infectés-(46) (47) (48) (49). Si certains virus ont pu être cultivés vivants à partir des selles et que le SARS-CoV-2 est capable d'infecter les entérocytes humains (50) , 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 (51). Enfin l'isolement de l'ARN viral dans les urines reste à ce jour très peu décrit (49).

## 1.7 Epidémiologie

En Décembre 2019, un nouveau coronavirus dénommé SARS-CoV-2 est apparu à Wuhan

en Chine. Il était à l'origine de l'émergence d'une nouvelle infection respiratoire aiguë connue désormais sous le nom de « Covid-19 ». Elle a été déclarée comme une pandémie par l'organisation mondiale de la santé (OMS) le 11 Mars 2020 (52) (53). A la date le 04/05/2020, elle avait atteint près de trois millions de personnes et causé le décès de plus de 200.000 d'entre eux (54).

## 1.8 Clinique

Pour la présentation clinique de l'infection au Sars-CoV-2 est très polymorphe. La proportion de formes asymptomatiques est encore débattue, elle se situe probablement autour de 15 % (55). Chez les patients symptomatiques, la période d'incubation suivant la contamination dure moins de quatorze jours (médiane cinq jours) (56). Il s'agit d'une durée comparable à celle retrouvée avec d'autres virus dits respiratoires où la porte d'entrée de l'agent infectieux et le site définitif de réplication virale sont similaires. Les périodes d'incubation des autres présentations, notamment cutanées, neurologiques et digestives, sont moins connues et pourraient être plus longues, car impliquant une étape virémique intermédiaire. Les manifestations classiques de la maladie sont celles d'une virose respiratoire, allant d'une atteinte respiratoire haute bénigne à une pneumonie sévère. Les symptômes le plus fréquemment rapportés sont la toux (75 %), plutôt sèche, la fièvre (50 %) et la dyspnée (30 %) (57). Des signes digestifs (diarrhées) et des céphalées peuvent les accompagner.

La proportion exacte de chacune de ces manifestations dépend de la sévérité de la forme clinique. La pneumonie présente au scanner thoracique un aspect particulier en plages de verre dépoli périphériques (crazy paving). Enfin, un des signes les plus évocateurs est la survenue de troubles du goût (dysgueusie) et de l'odorat (anosmie, hyposmie), réversibles la plupart du temps dans les trente jours. Ils pourraient être en lien avec une atteinte du rhinencéphale (58).

Les atteintes extra respiratoires font toute la particularité de l'infection au Sars-CoV-2 sont plus rares, mais maintenant bien décrites.

Les symptômes dermatologiques sont le reflet du tropisme du virus pour l'ACE2 exprimé à la surface des cellules endothéliales. Une réaction inflammatoire lymphocytaire cluster de différenciation 8 périvasculaire est responsable de manifestations de type vascularite des petits vaisseaux (59). Les patients présentent alors des engelures, parfois caractérisées par des évolutions bulleuses, dont la guérison est la règle en quelques jours à quelques semaines.

Les atteintes digestives peuvent être présentes de manière isolée, notamment chez le sujet âgé ou le jeune enfant, ou associées à d'autres manifestations. Elles ne sont pas graves en soi, mais difficiles à repérer. De plus, elles complexifient la démarche diagnostique en augmentant de manière importante le nombre de cas suspects.

Des manifestations neurologiques, plus rares, ont été décrites, prenant la forme d'encéphalites ou de polyradiculonévrites. Elles correspondent à une atteinte encéphalitique directe du virus ou à des symptômes inflammatoires postinfectieux aspécifiques (60) .

Chez le sujet âgé, l'infection est fréquemment responsable de complications non spécifiques, tels un état confusionnel ou une chute.

Pour les signes paracliniques les patients présentent en fonction de leur réponse immunitaire des signes biologiques et radiologiques variables (61) :

➤ Examens biologiques

- Examens recommandés aux urgences : NFS, ionogramme sanguin, fonction rénale, bilan hépatique, D-Dimères, LDH, CPK, CRP et hémocultures si fièvre.
- Lymphopénie, éosinopénie, élévation des LDH et des D-Dimères.
- La PCT normale à l'admission des pneumonies, peut s'élever dans les cas les plus sévères.
- Tests de diagnostic rapide, biologie moléculaire par rt-PCR par écouvillonnage nasal ou lavage nasopharyngé. Sa sensibilité varie en fonction du mode de recueil (de l'ordre de 75 % en nasopharyngé, de 95 % par lavage broncho-alvéolaire).

➤ Imagerie

- La TDM sans injection en coupes fines est l'examen de référence : images en verre dépoli, bilatérales, prédominant en périphérie dans les lobes inférieurs avec possible pleurésie et lymphadénopathies ; syndrome interstitiel :
- pas d'indication à des fins de dépistage chez des patients sans signes de gravité et sans comorbidités ;
- indiquée chez les patients ayant un diagnostic suspecté ou confirmé et des signes de gravité clinique (dyspnée, désaturation...) initiaux ou secondaires relevant d'une prise en charge hospitalière.

- RX de thorax : moins sensible effectuée par défaut et n'ayant de valeur que si elle montre des anomalies ;
- L'échographie pulmonaire semble présenter un intérêt dans le screening des patients suspects au SAU : condensation pulmonaire sub-pleural en particulier dans la partie postero-inférieure des poumons, des larges lignes B et parfois un épaissement pleural irrégulier .

## 1.9 Traitement et prévention

### Prévention

La prophylaxie repose sur les mesures d'hygiène classiques. Cependant jusqu'à ce jour, il n'existe pas de vaccin ou d'immunoglobuline spécifique contre les coronavirus. Cependant, plusieurs études sont en cours utilisant différentes approches. L'immunisation passive est une solution efficace à court terme, par exemple pour la protection des proches de la personne infectée ou du personnel médical. La protéine de surface S qui forme les spicules du virus est une cible permettant de générer des anticorps neutralisants qui bloquent l'attachement du virus à son récepteur. Ce type d'anticorps a démontré une grande efficacité dans un modèle murin. Plusieurs travaux de recherche sur le développement de vaccins contre ce type de virus ont été mis sur pied suite à l'épidémie de 2002-2003 .

Pour le SARS-CoV2 depuis que le taux de mortalité causé par le COVID 19 est assez élevé, des méthodes d'atténuation doivent être développées, dont l'une consiste à développer des vaccins spécifiques qui pourraient être utilisés pour initier la formation d'anticorps spécifiques contre le virus SARS-CoV2. Ce développement est temporairement développé dans diverses parties du monde et est au centre des efforts mondiaux d'aujourd'hui. En fait, selon un communiqué de presse de Jakarta Globe du 27 mars 2019, le G20 a mis de côté environ 4 milliards de dollars pour le développement du vaccin (62) (63) .

Le vaccin à base de protéines S ou Spike est une approche de développement de vaccins qui a attiré l'attention de nombreux chercheurs dans la découverte du vaccin contre le coronavirus. La protéine S a un RBD situé dans la sous-unité S1 du virus qui facilite l'entrée du virus dans la cellule hôte en

se liant à ses récepteurs sur la cellule hôte, ACE2. De plus, l'existence de la cartographie et de la caractérisation génomique de ces protéines a de plus en plus répondu au puzzle du développement de ce vaccin (64) (65). Les recherches de Yang et al. qui a utilisé l'ADN combiné a démontré que la protéine S pouvait activer la réponse immunitaire par la production de cellules T qui forment ensuite des anticorps qui peuvent neutraliser le virus chez la souris. Une autre étude a montré que cette stratégie était efficace pour susciter une immunité protectrice produisant des anticorps neutralisants chez la souris (66) (67). D'autres études avec des résultats très similaires menées par Gao et al. et He et al. qui utilisait un vaccin reconstruit qui provenait du fragment S1 du SRAS-CoV a révélé qu'il pouvait stimuler la réponse immunitaire et induire des anticorps neutralisants très puissants pour bloquer la liaison à la protéine S et empêcher l'entrée du SRAS-CoV (68) (69) .

### **Traitement**

Lors de l'épidémie de SRAS en 2002-2003, aucun médicament ne s'est avéré utile pour guérir les infections respiratoires causées par ce virus. Depuis ce temps, des recherches ont été effectuées pour trouver une drogue efficace contre cette infection grave.. Quelques études ont montré que les stéroïdes pourraient améliorer la condition des patients atteints d'infections à coronavirus comme leur taux d'oxygénation et la fièvre. Une autre avenue concerne les petits ARN interférents (siARN) qui sont des ARNs double-brin qui peuvent se coller à leurs séquences complémentaires sur les ARN messagers des cellules de mammifères et les dégrader (62). Il est également possible que ces siARN puissent interférer spécifiquement avec l'ARN viral. Des siARN ciblant la région 1A de la réplicase du coronavirus SRAS ont démontré une grande inhibition de la replication virale in vitro. Aucune étude in vivo n'a cependant été effectuée jusqu'à maintenant (63).



*Outils du diagnostic  
virologique*

## **I. Le PRELEVEMENT**

L'échantillon de choix pour diagnostiquer une infection respiratoire est le lavage/aspiration nasale avec un dispositif stérile. Un écouvillonnage nasal est une alternative, cependant, la sensibilité à la détection des virus respiratoires serait légèrement inférieure avec cette technique . Le virus peut également être recherché dans les échantillons pulmonaires, en particulier les liquides de lavage bronchoalvéolaire ou les fragments de biopsie.

## **II. METHODES DE DIAGNOSTIC**

### **1. La culture cellulaire**

C'est La technique de diagnostic la plus courante , mais également la plus lente et la plus coûteuse.Elle consiste à ensemencer les échantillons respiratoires sur une couche de cellules et à observer l'apparition d'un effet cytopathogène associé à la prolifération des virus. Cet effet survient quelques jours voire quelques semaines après l'inoculation et retarde encore le diagnostic. Chaque virus a son propre tropisme cellulaire, il n'y a pas de système de culture universel et le laboratoire doit maintenir plusieurs lignées pour maintenir un grand nombre de virus en réplication. Par exemple, les virus grippaux se multiplient sur les cellules MDCK (rein canin), les RSV et les adénovirus sur les fibroblastes pulmonaires embryonnaires d'origine humaine et les virus parainfluenza sur les cellules Hep-2. Pour une bonne sensibilité de la culture cellulaire, l'échantillon doit être rapidement transporté au laboratoire ou collecté dans un milieu de transport pour éviter l'inactivation des virus .

## 2. Sérologie

test des anticorps sériques est peu utile pour le diagnostic des infections respiratoires virales (70). Des tests sont disponibles pour les anticorps dirigés contre les virus grippaux A et B, le RSV ,l'adénovirus,et le virus parainfluenza 1, 2,3 . Ces tests ne sont pas omniprésents car ils ne ciblent pas tous les virus susceptibles de provoquer des infections des voies respiratoires. De plus, le test doit être effectué sur deux sérums consécutifs, l'un au jour 0 et l'autre au quinzième jour, de sorte que le résultat est obtenu environ quinze jours après le premier échantillon, sauf si l'échantillon était positif lors du premier prélèvement, ce qui retarde le diagnostic . Cependant, ces tests ne sont pas très sensibles et les adultes peuvent être porteurs d'anticorps contre ces virus dès l'enfance. L'augmentation de la quantité d'anticorps spécifiques de l'infection actuelle (IgM) est donc difficile à mettre en évidence.

## 3. Détection directe des antigènes viraux

Ces techniques reposent sur la détection de protéines virales directement dans les échantillons. Le principal avantage de ces techniques par rapport à la culture cellulaire est qu'elles peuvent être effectuées sur un échantillon dans lequel les virus sont inactivés, de sorte que le délai de livraison au laboratoire est moins limité.

Deux types de techniques sont les plus couramment utilisés (71):

**L'immunofluorescence directe**, dans laquelle la présence d'antigènes viraux dans les échantillons est détectée par des anticorps monoclonaux spécifiques liés à la fluorescéine. Dans cette technique, les cellules respiratoires

obtenues après centrifugation de l'échantillon sont déposées dans les différents puits de glissement, puis les anticorps monoclonaux spécifiques du virus respiratoire recherché sont déposés dans ces puits. Des enceintes vertes se trouvent dans les cellules infectées lorsque les lames sont lues au microscope fluorescent. Cette technique doit être réalisée par un technicien expérimenté, car les lames sont souvent difficiles à lire, nécessitent l'utilisation de la microscopie à fluorescence et sont réservées à des laboratoires spécialisés. La sensibilité de la technique d'immunofluorescence directe est généralement légèrement inférieure à celle de la culture cellulaire

**L'immunochromatographie membranaire** consiste à détecter les antigènes viraux à l'aide d'anticorps spécifiques (anti-RSV ou anti-grippe) adsorbés sur la membrane. Le fabricant produit des bandelettes dans lesquelles un anticorps monoclonal spécifique du virus souhaité est pré-absorbé. Cet anticorps est marqué avec une enzyme. L'opérateur mélange l'échantillon avec quelques gouttes d'un tampon de lyse contenu dans le kit de diagnostic. Ce tampon tue les cellules respiratoires et libère des antigènes viraux. Le mélange est déposé sur la bande avec le substrat enzymatique. Si un virus est présent dans l'échantillon, un complexe antigène-anticorps se formera et une bande colorée apparaîtra sur la bande qui est liée à la réaction enzyme-substrat.

Ces tests rapides donnent un résultat en 10 à 30 minutes et peuvent être réalisés par un expérimentateur non spécialiste dans le laboratoire médico-biologique ou directement chez le médecin («test du médecin»).

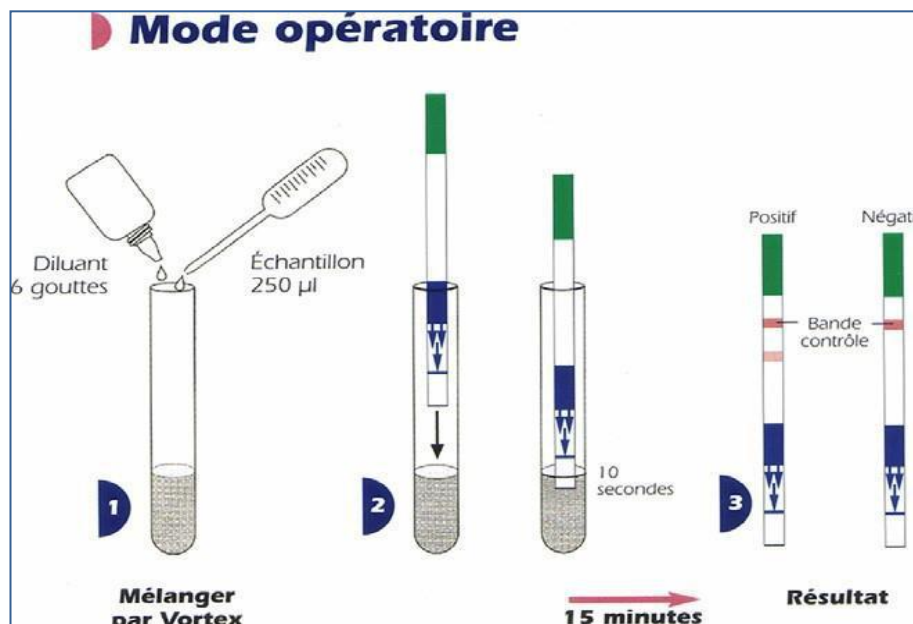
- Il existe trois principaux tests rapides disponibles pour diagnostiquer la grippe (Directigen Flu A + B (Becton Dickinson); Now FluA - Now FluB (Binax, vendu par Oxoid); Quick Vue (Quidel, vendu par Argene).
- Six tests rapides sont disponibles pour le diagnostic de l'infection par le RSV: ImmunoCard STAT! RSV (Mérieux), Now RSV (Binax, distribué par Oxoid), Directigen RSV (Becton Dickinson), Respir Syncytial Virus AG (J2L), RSV Stick (Novamed, BMD) (Tableaux 4 et 5) (71) (72) (73) (74) (76) (77).

**Tableau 4:** Les tests de détection rapide du VRS.

Tests	Industriels	Sensibilité/ immunofluorescence (%)	Sensibilité/ culture (%)	Sensibilité/ PCR (%)	Spécificité (%)
Directigen RSV [2,3]	Becton-Dickinson		80,8	69,6	100
Now RSV [1]	Binax Oxoid		89		100
RSV Stick (Freymuth, communication personnelle)	BMD	87,5			100
RSV Respi-Strip (Freymuth, communication personnelle)	Elitech	96	90		93-100

**Tableau 5:** Les tests de détection rapide des virus grippaux

Tests	Industriel	Lieu du test	Sensibilité/culture (%)	Sensibilité/PCR (%)	Spécificité (%)
Directigen Flu A + B [4,7,8]	Becton-Dickinson		43-95	55-85	76-83
Now FluA – FluB	Binax-Oxoid		82		94
Quick Vue [4,5]	Quidel Argène	Labo	74-95	55-80	7-83
		Cabinet Lit		36-44	97
				74	



**Figure1 .** Exemple d'un test rapide d'immunochromatographie. (71)

## 4. La biologie moléculaire : détection du génome viral

### ❖ . La détection du génome viral par la technique de PCR (Polymerase Chain Reaction) (71).

Les techniques d'amplification du génome impliquent la copie d'un segment du génome à l'aide d'amorces spécifiques. Les amorces s'hybrident à la séquence nucléotidique homologue et l'enzyme Taq polymérase présente dans le milieu réactionnel copie le fragment d'ADN. Les étapes d'hybridation et d'amplification sont répétées 30 à 40 fois, ce qui permet d'obtenir un grand nombre de copies du segment nucléotidique cible. Dans un deuxième temps, la présence des produits de PCR est rendue plus fréquemment visible sur un gel de polyacrylamide. Ces techniques de PCR sont très sensibles, mais il existe un risque de faux positifs du fait de la contamination des échantillons, notamment au niveau de la deuxième étape de divulgation. En effet, à ce stade, lorsque des tubes contenant un grand nombre de produits PCR (jusqu'à des millions) sont ouverts, des microaérosols de produits PCR sont générés et la pièce peut être contaminée.

### ❖ La détection de génome viral par la technique des puces à ADN (71).

Cette technique repose sur l'utilisation de « puces » ou « chips » qui sont des cartes contenant une membrane sur laquelle sont déposées des sondes à ADN spécifiques des micro-organismes recherchés. On peut déposer sur une puce de très nombreuses sondes marquées (jusqu'à plusieurs milliers). Une lyse et une extraction des acides nucléiques sont réalisées à partir de l'échantillon

biologique à analyser. Les acides nucléiques extraits sont ensuite déposés sur la puce, une hybridation a lieu entre le génome viral et l'ADN de la sonde spécifique prédéposée sur la membrane de la chip. La présence de l'hybridation est révélée après lecture informatisée de la puce. Cette technologie est très prometteuse, elle permettrait en effet de rechercher en une seule analyse la présence de l'ensemble des micro-organismes connus pour être responsables de pathologie respiratoire en utilisant une puce comprenant des sondes spécifiques de chacun de ces microorganismes . Actuellement, la réalisation de puces est très onéreuse et leur utilisation en diagnostic médical n'est pas validée mais cette technologie semble promise à un bel avenir.





*Partie 2 :*  
*Partie Pratique*



## *Matériels et Méthodes*



## **I. TEST RAPIDE D'ORIENTATION DIAGNOSTIQUE ( STANDARD F COVID-19 AG FIA )**

### **A. TYPE ET CADRE DE L'ÉTUDE**

Il s'agit d'une étude observationnelle, rétrospective, et monocentrique d'une cohorte de 49 patients réalisée au laboratoire de virologie (Centre de virologie des maladies infectieuses et tropicales) de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat entre le 5 Juin et le 30 Aout 2020. Les échantillons étudiés appartiennent à des patients confirmés positifs pour le virus SARS-CoV-2. Du fait du caractère observationnel et rétrospectif de l'étude, il n'a pas été nécessaire de recueillir de consentement auprès des patients.

### **B. OBJECTIFS**

Le but de cette étude était d'évaluer les performances analytiques (sensibilité et spécificité) des TROD (test **STANDARD F COVID-19 Ag FIA**) pour la détection des anticorps contre le SRAS-CoV-2 au sein de laboratoire de virologie de l'HMIM .

### **C. PRINCIPE**

Principe du test est basé sur la technologie d'immunofluorescence avec l'analyseur STANDARD F pour détecter Nucléoprotéines COVID-19. Le STANDARD F COVID-19 Ag FIA a une ligne de test qui est enduite d'anticorps monoclonal antiCOVID-19. L'échantillon du patient est appliqué dans le puits d'échantillon du dispositif de test et l'échantillon migre à travers la membrane. Si l'antigène viral COVID-19 est présent dans l'échantillon de brevet, il réagira avec l'euporium anticorps monoclonal conjugué anti-COVID-

19 dans le tampon de conjugaison et forme une fluorescence anticorps-antigène complexe de particules. Ce complexe se déplace vers la membrane pour être capturé par l'anticorps anti-COVID-19 sur la ligne de test et faire un signal de fluorescence. L'intensité de la lumière fluorescente générée sur la membrane est analysée par l'analyseur STANDARD F fabriqué par SD BIOSENSOR. L'analyseur STANDARD F peut analyser présence du COVID-19 dans l'échantillon clinique en traitant les résultats à l'aide d'algorithmes préprogrammés et afficher le résultat du test à l'écran

#### **D. CRITÈRE D'INCLUSION**

Tous les prélèvements des patients ayant une RT-PCR COVID-19 positive sont inclus. ces patients ont été hospitalisés soit en soins intensifs soit au service de maladies infectieuses de l' HMIM.

#### **E. PRÉLÈVEMENTS**

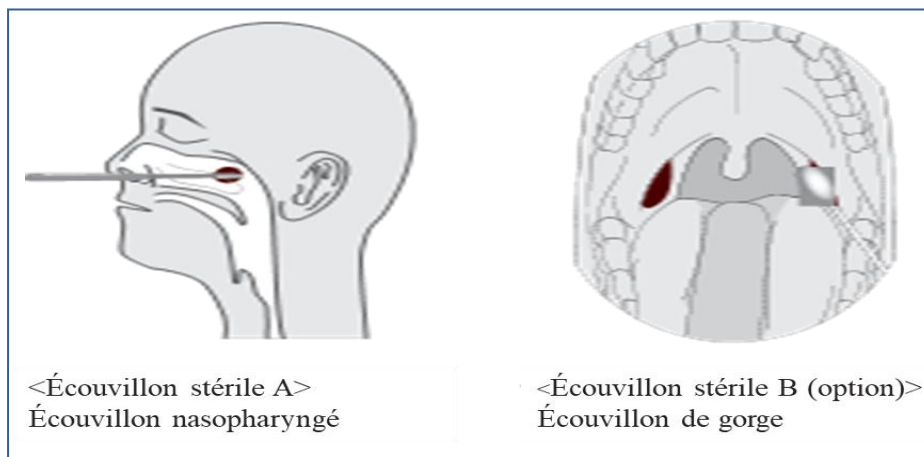
##### **✚ Écouvillon nasopharyngé**

1. Pour prélever un échantillon sur écouvillon nasopharyngé, insérez l'écouvillon stérile A dans la narine qui présente le plus de sécrétion sous contrôle visuel.
2. En effectuant une rotation douce, poussez l'écouvillon stérile A jusqu'à ce que la résistance soit rencontrée au niveau du cornet.
3. Faites tourner l'écouvillon stérile A plusieurs fois contre la paroi nasopharyngée.
4. Retirez soigneusement l'écouvillon stérile A de la narine.
5. L'échantillon doit être testé dès que possible après le prélèvement.

6. . Les échantillons peuvent être conservés à température ambiante jusqu'à 24 heures ou à 2-8 ° C / 36-46 ° F jusqu'à 48 heures dans un endroit propre et sec, le contenant fermé avant le test

#### ✚ Écouvillon de gorge (option)

1. Ouvrez largement la bouche.
2. Appuyez sur la langue avec une base de langue ou une cuillère.
3. . Insérez complètement l'écouvillon stérile B de la bouche dans la gorge.
4. Frottez le pharynx postérieur, les amygdales et les autres zones enflammées 3 fois avec une force modérée.
5. Retirez l'écouvillon stérile B, évitez de toucher la langue et les dents avec l'écouvillon.
6. l'écouvillon stérile B peut être conservé à température ambiante jusqu'à 24 heures ou à 2-8 ° C / 36-46 ° F jusqu'à 48 heures après collecte dans un tube en plastique propre et sec.



## II. REALISATION

### **Préparation**

1. Laisser le dispositif d'essai et l'échantillon collecté à température ambiante (15-32 ° C / 59-86 ° F) avant l'essai
2. Lisez attentivement les instructions d'utilisation du STANDARD F COVID-19 Ag FIA.
3. Ouvrez la pochette en aluminium et vérifiez le dispositif de test et le déshydratant.

### **Extraction de l'échantillon :Écouvillon nasopharyngé / gorge (option)**

1. Insérez un écouvillon nasopharyngé / écouvillon de gorge du patient dans un tube tampon d'extraction. Tourbillonner l'écouvillon au moins cinq fois.
2. Retirez l'écouvillon tout en pressant les côtés du tube pour extraire le liquide de l'écouvillon.
3. Vissez fermement le capuchon du filtre sur le tube.

### **Analyse de l'échantillon : Utilisation d'un mode 'TEST STANDARD' - Analyseurs STANDARD F100, F200 et F2400**

1. Préparez un analyseur STANDARD F et sélectionnez le mode «Test standard» conformément au manuel de l'analyseur. En cas de Analyseur STANDARD F2400, accédez à «Workplace» dans l'écran principal. Et sélectionnez «Exécuter le test».
2. Dans le cas des analyseurs STANDARD F200 et F2400, saisissez l'ID patient et / ou l'ID opérateur sur l'analyseur.

3. Sortez le dispositif de test de la pochette en aluminium.
4. Insérez le dispositif de test dans la fente de test de l'analyseur. Quand en insérant le dispositif de test dans l'analyseur, l'analyseur lit les données du code-barres et vérifie que le dispositif de test est valide.
5. Appliquez 4 gouttes d'échantillon mélangé dans le puits d'échantillon dans le appareil de test.
6. Après avoir appliqué l'échantillon, appuyez immédiatement sur le bouton «TEST Bouton START.
7. L'analyseur affichera automatiquement le résultat du test dans les 30 minutes.

### III. INTERPRETATION DE RESULTAT

Le résultat du test d'un échantillon est donné soit comme positif (+) / Pos (+) soit négatif (-) / Neg (-) avec un COI (cut off index) valeur. Le COI est une représentation numérique du signal de fluorescence mesuré.

Résultat	Valeur COI (Cutoff index)	Interprétation
Positif	COI $\geq$ 1.0	Positif pour COVID-19 A
Négatif	COI < 1.0	Négatif pour COVID-19 Ag
Invalide	La valeur COI n'est pas affichée	Un nouveau test doit être effectué avec un nouveau dispositif de test et un nouvel échantillon de patient



# *Résultats*



## DETERMINATION DES PERFORMANCES DU KIT DE TDR

### ➤ Définitions

#### La sensibilité

La sensibilité (Se) est la probabilité qu'un test réalisé sur une personne soit positif sachant que la personne est malade. Elle correspond au nombre de personnes malades et positives au test ( $V_p$  = vrais positifs) parmi l'ensemble des personnes malades.

$$Se = [V_p / (V_p + F_n)] \times 100$$

#### La spécificité

La spécificité (Sp) est la probabilité qu'un test réalisé sur une personne soit négatif sachant que la personne n'est pas malade. Elle correspond donc au nombre de personnes non-malades et négatives au test ( $V_n$  = vrais négatifs) parmi l'ensemble des personnes non malades.

$$Sp = [V_n / (V_n + F_p)] \times 100$$

#### La valeur prédictive de test positif

La valeur prédictive positive (VPP) est la probabilité que le patient, dont le test est positif, soit effectivement malade. Elle correspond donc au nombre de personnes malades et positives au test ( $V_p$ ) parmi l'ensemble des personnes positives au test.

$$VPP = [V_p / (V_p + F_p)] \times 100$$

## **La valeur prédictive de test négatif**

La valeur prédictive négative (VPN) est la probabilité que le patient, dont le test est négatif, ne soit pas malade. Elle correspond donc au nombre de personnes non-malades et négatives au test (Vn) parmi l'ensemble des personnes négatives au test.

$$VPN = [Vn / (Vn + Fn)] \times 100$$

### ➤ **Résultat**

La totalité des prélèvements positifs par TROD sont aussi positifs par RT-PCR ce qui nous a permis de déduire 100% comme **valeur prédictive positive (VPP)** pour le TROD. La RT-PCR étant considérée comme technique de référence.

Cependant parmi les 82 prélèvements naso-pharyngés dont le TROD été négatif, 32 prélèvements se sont révélés positifs par RT-PCR, ce qui nous a permis de déduire 60,97% comme **valeur prédictive négative (VPN)** pour le TROD utilisé dans notre étude.(Tableau 7)

La sensibilité du test **STANDARD F COVID-19 Ag FIA** était de 78.57% , 28.57%et 0% pour les échantillons prélevés entre les jours 2 et 5, entre les jours 6 et 10, et après 10 jours après l'apparition des symptômes .

		<b>Test de confirmation (RT-PCR)</b>		
		<b>Positif</b> <b>49</b>	<b>Négatif</b> <b>50</b>	
<b>Test de dépistage</b>	<b>Positif</b> <b>17</b>	<b>Vrai positif</b> <b>17</b>	<b>Faux positif</b> <b>0</b>	<b>VPP</b> <b>100%</b>
	<b>Négatif</b> <b>82</b>	<b>Faux négatif</b> <b>32</b>	<b>Vrai négatif</b> <b>50</b>	<b>VPN</b> <b>60,97%</b>
		<b>Sensibilité</b> <b>34,69%</b>	<b>Spécificité</b> <b>100%</b>	

**Tableau 7** : Performance du test STANDARD F COVID-19 Ag FIA.



## *Discussion*



Cette étude s'est déroulée au **laboratoire de virologie HMIMV-Rabat**. Le but de notre étude était d'évaluer la performance du test **STANDARD F COVID-19 Ag FIA** en termes de sensibilité et de spécificité dans les conditions de laboratoire de recherche.

L'évaluation de la performance de test de dépistage a été faite selon le schéma suivant : Tous les échantillons ont été testés au **STANDARD F COVID-19 Ag FIA** .Et tous les échantillons ont été confirmés par La RT-PCR selon la stratégie diagnostique dans notre étude.

#### ❖ Paramètres d'appréciation du test évalué

En terme de sensibilité, et à l'échelle mondiale, certaines études se sont intéressées à l'analyse de la performance du test rapide **STANDARD F COVID-19 Ag FIA** .

Dans une étude menée par **Flora Marzia Liotti** et **Giulia Menchinelli** durant cette année , à l'institut nationale des maladies infectieuses à Roma , en Italie . Evaluant le même test étudié dans notre travail. L'étude a été effectuée sur 359 échantillons . Les performances du Test **STANDARD F COVID-19 Ag FIA** ont été évaluées et les résultats ont montré une sensibilité de **47,1%** .(77)

Dans un rapport publié par la **HAS** ( la haute autorité de santé ) en Septembre 2020 d'une méta-analyse combinant plusieurs études évaluant les performances des tests antigéniques dont l'une concerne le même test évalué par notre étude . Les performances du test **STANDARD F COVID-19 Ag FIA** ont été évaluées en utilisant un panel de 556 échantillons, la sensibilité du test était de **71%** .(78)

Toutes ces études ont montré une sensibilité inférieure à celle mentionnée par le fabricant, qui est de 80.02% .(79)

Concernant notre étude, le test STANDARD F COVID-19 Ag FIA a été utilisé sur 99 échantillons dont les résultats étaient comme suit :

- 17 échantillons avec résultats positifs soit 17.17% et;
- 82 échantillons négatifs soit 82.82%.

La sensibilité retrouvée du test était à l'ordre de 34.69%. Cette valeur est largement inférieure à celles démontrées dans les études suscitées.

Il ressortait également des données de notre étude que la sensibilité était plus élevée pour les prélèvements effectués au cours des 5 premières jours d'apparition des symptômes avec une perte rapide de la sensibilité au-delà du 6<sup>ème</sup> jour . Même résultat obtenu par la revue « Diagnostic du COVID-19 par détection de l'antigène N » réalisée par le laboratoire médical de l'Hôpital général du Théâtre central Command ,à Wuhan qui a inclus une cohorte de 239 participants avec suspicion d'infection par le SRAS-CoV-2 pour l'évaluation des performances d'un test immunochromatographique par fluorescence pour détecter la protéine de la nucléocapside du SRAS-CoV-2 dans l'échantillon d'écouvillon nasopharyngien ( même principe du test évalué par notre étude ) .(80)

En terme de **spécificité**, le test **STANDARD F COVID-19 Ag FIA** dans notre étude a disposé d'une spécificité élevée à **100 %**.

Dans l'étude publiée par **la HAS** en septembre 2020, celle menée par **Flora Marzia Liotti** et **Giulia Menchinelli** et selon l'étude du fabricant, la spécificité du test **STANDARD F COVID-19 Ag FIA** était respectivement de **94%**, **98,4%** et **97,9%** ; donc légèrement inférieure au résultat de notre étude. (80) (79) (81)

**Les valeurs prédictives positive et négative** du **STANDARD F COVID-19 Ag FIA** dans notre étude étaient respectivement de **100%** et **60,97%**, Ces valeurs sont différentes à celles de l'étude de **Flora Marzia Liotti** et **Giulia Menchinelli** où elles étaient à l'ordre de : **92.5%** pour la valeur prédictive positive, et à **82%** pour la valeur prédictive négative. (77)

Il est important de noter que les estimations statistiques disponibles actuellement et dont nous avons discuté notre test sont médiocres. Car elles portent sur des échantillons relativement limités de dossiers médicaux de patients, et les études épidémiologiques à grande échelle jusqu'à présent font défaut, dans le monde entier vu le caractère émergent et très récent du virus.



# *Limites*



Ce travail présente en effet quelques biais, étant donné que l'étude est basée sur l'évaluation des performances d'un seul TROD, ce qui ne permet pas de trancher sur l'efficacité analytique de tous les TROD présents sur le marché. Ces résultats devront donc être confirmés dans une large étude et avec une cohorte plus représentative de la population générale.

- Concernant les tests évalués :

un résultat négatif n'exclue pas l'infection par le sars cov-2. Un résultat faussement négatif peut être obtenu en cas de prélèvement tardif au-delà de 5<sup>ème</sup> jour du début des symptômes.

Pour des performances optimales du test il faut le strict respect de la procédure de chaque test. Des écarts peuvent conduire à des résultats incorrects.

Comme pour tous les tests de diagnostic, un diagnostic clinique définitif ne doit pas être basé sur le résultat d'un seul test mais doit être effectué par le médecin uniquement après que toutes les conclusions cliniques et de laboratoire ont été évalués.



# *Conclusion*

Le diagnostic des infections virales respiratoires communautaires est important. Il est pertinent pour la prise en charge du patient, car il permet d'apporter une réponse claire et documentée à des situations cliniques fréquentes. En s'appuyant sur les résultats, le praticien pourra expliquer rationnellement la stratégie thérapeutique proposée au patient (absence de prescription d'antibiotiques, une éventuelle prescription d'antiviraux .....), ainsi que l'évolution prévisible de la maladie (durée et intensité des symptômes, risque de contagion pour l'entourage). Pour la pratique de médecine communautaire, seule la mise au point de tests de proximité (à l'instar des TDOR) permettrait aux praticiens de faire le diagnostic des infections communautaires en temps réel.

Notre travail était une étude transversale rétrospective allant du 05 Juin au 30 Aout 2020 dans le laboratoire de virologie HMIMV-Rabat. Elle a concerné 99 patients . L'objectif principal de ce travail était d'évaluer la performance du test rapide : **STANDARD F COVID-19 Ag FIA** en terme de sensibilité et de spécificité utilisés dans les conditions de laboratoire de recherche.

Au terme de cette étude le test **STANDARD F COVID-19 Ag FIA** présente une sensibilité de 34,69%, ainsi qu'une spécificité de 100%. Les valeurs prédictives positive et négative respectives sont de 100 % et 60,97 % pour le **test STANDARD F COVID-19 Ag FIA**.

Ce test présente généralement une spécificité élevée mais une sensibilité plus au moins modeste par rapport aux techniques moléculaires. Il est donc surtout un test de dépistage et sa négativité ne permet pas d'exclure le diagnostic et les résultats de ces tests doivent toujours être interprétés avec prudence et doivent s'intégrer dans une démarche médicale cohérente dans laquelle l'expertise clinique prime.



# *Recommandations*

En ce qui concerne le dépistage du sars cov-2, les TROD présentent l'intérêt de leur rapidité et d'une bonne spécificité. En cas de positivité, le sujet peut être considéré comme infecté et orienté en conséquence. Ces TROD peuvent donc être utilisés dans les établissements d'hébergement des personnes âgées, les services d'urgence, de pédiatrie, de réanimation etc. Il importe cependant que les patients négatifs soient contrôlés en deuxième intention par un test moléculaire beaucoup plus sensible.

Il faut donc investir dans la recherche pour trouver des tests encore plus performants ; garantir la qualité des tests avant leur mise sur le marché et accompagner l'évaluation des tests une fois mis sur le marché ainsi que de développer des tests rapides de discrimination de qualité.

## RÉSUMÉ

**Titre :** Performances du test rapide **STANDARD F COVID-19 Ag FIA** dans le diagnostic de l'infection SARS-CoV-2 (Etude rétrospective au laboratoire de virologie de l'H.M.I.M.V)

**Auteur :** Hajar ZELMATI

**Encadrant :** Pr RACHID ABI

**Mots clés :** Virus – SARS cov2 -Dépistage- Evaluation – Performance.

**Patients et méthodes :** il s'agit de d'une étude rétrospective réalisée au laboratoire de virologie de l'HMIMV pendant une période de trois mois du 05 Juin au 30 Aout 2020 .

Il s'agissait d'une enquête transversale rétrospective portée sur 99 échantillons des patients testés pour COVID-19.

L'algorithme de diagnostic de cette infection dans notre étude était le dépistage de 99 échantillons par le test **STANDARD F COVID-19 Ag FIA** , suivi d'une confirmation de tous les échantillons par La RT-PCR .

**Résultats :** Après analyse des données, le test **STANDARD F COVID-19 Ag FIA** donne une sensibilité de 34,69%,une spécificité de100% .

Il ressortait dans notre étude que ce test possède une bonne spécificité mais une sensibilité plus au moins modeste par rapport aux techniques moléculaires. Il est donc surtout un test de dépistage et sa négativité ne permet pas d'exclure le diagnostic.

## SUMMARY

**Title :** Performance of the rapid test **STANDARD F COVID-19 Ag FIA** in the diagnosis of SARS-CoV-2 infection (Retrospective study at the H.M.I.M.V virology laboratory )

**Author :** HAJAR ZELMATI

**supervisor :** Pr RACHID ABI

**Keywords :** Virus - SARS cov2 - Screening - Evaluation - Performance.

**Patients and methods:** this is a retrospective study carried out at the HMIMV virology laboratory for a period of three months from June 5th to August 30th, 2020.

It was a retrospective cross-sectional survey carried out on 99 samples of patients tested for COVID-19.

The diagnostic algorithm for this infection in our study was the screening of 99 samples by the STANDARD F COVID-19 Ag FIA test, followed by confirmation of all samples by RT-PCR.

**Results:** After analysis of the data, the STANDARD F COVID-19 Ag FIA gave a sensitivity of 34.69%, specificity of 100%, PPV of 100% and NPV of 60.9%.

Our study showed that this test has a good specificity but a more or less modest sensitivity compared to molecular techniques. It is therefore above all a screening test and its negativity does not rule out diagnosis.

## ملخص

**العنوان :** الاداء التحليلي للاختبار التشخيصي السريع في الكشف عن الاصابة بفيروس كورونا ( دراسة رجعية في مختبر علم الفيروسات في المستشفى العسكري بالرباط )

**المؤلف :** هاجر الزلماطي

**المشرف :** الاستاذ رشيد عابي

**الكلمات المفتاحية:** فيروس- فيروس كورونا - الفرز- التقييم -أداء .

**طبيعة الدراسة و هدفها:** هذه دراسة بأثر رجعي أجريت في مختبر علم الفيروسات على مدى ثلاث اشهر من 5 يونيو الى 30 غشت و الهدف منها هو تحديد الأداء . ل

**المرضى و الطرق:** لقد قمنا بتقييم أداء الاختبار في ظروف المختبر. كان هذا مسحا مقطوعيا بأثر رجعي متبوعا بتأكيد جميع العينات بواسطة RT-PCR ل 99 عينت RT-PCR اختبار

**النتائج:** بعد تحليل البيانات، أظهر الاختبار حساسية بنسبة 34.96% ونوعية 100% تظهر دراستنا أن الاختبار له أداء تحليلي جيد

اتضح في دراستنا أن هذا الاختبار له نوعية جيدة ولكن حساسية متواضعة إلى حد ما مقارنة بالتقنيات الجزيئية. لذلك فهو في المقام الأول اختبار فحص ولا تستبعد سلبية التشخيص.



# *Bibliographie*

- [1] **Bulletin de l'Organisation mondiale de la Sante**, 59 (5): 677-698 (1981) Maladies 'a virus des voies respiratoires: vaccins et agents antiviraux\*.EDWIN H. LENNETTE1. [En ligne]
- [2] **Modification d'après des donnée de Douglas, R.G. Jr, In: Galasso, G. J. et al.** Antiviral agents and viral diseases of man. New York, Raven Press, 1979. Reproduit avec l'autorisation de Raven Press. [En ligne]
- [3] **Vabret A, Dina J, Brison E, Brouard J & Freymuth F, 2009.** Human coronavirus. *PathologieBiologie*, 57(2):149-160. [En ligne]
- [4] **Li W, Shi Z, Yu M, Ren W, Smith C et al.** Les chauves-souris sont des réservoirs naturels de coronavirus de type SRAS. *Science*. 2005 et 16195424, 310: 676–679. pmid:.. [En ligne]
- [5] **Lau SK, Woo PC, Li KS, Huang Y, Tsoi HW, et al.** Virus de type coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère chez les fer à cheval chinois. *Proc Natl Acad Sci US A*. 2005 et 16169905, 102: 14040-14045. pmid:.. [En ligne]
- [6] **<https://www.who.int/emergencies/mers-cov/en/>**, QUI. Coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV) [Internet]. 2019 [cité le 27 juin 2020]. Disponible sur:.. [En ligne]
- [7] **Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B et coll.** Un nouveau coronavirus provenant de patients atteints de pneumonie en Chine, 2019. *N Engl J Med*. 2020 et 31978945, 382: 727–733. pmid:.. [En ligne]
- [8] **Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L et al.** Une épidémie de pneumonie associée à un nouveau coronavirus d'origine probable de

chauve-souris. *La nature*. 2020 et 32015507, 579: 270-273. pmid:.. [En ligne]

- [9] **Chan JF, Kok KH, Zhu Z, Chu H, To KK, et al.** Caractérisation génomique du nouveau coronavirus pathogène humain de 2019 isolé d'un patient atteint de pneumonie atypique après une visite à Wuhan. *Les microbes émergents infectent*. 2020 et 221-236., 9:.. [En ligne]
- [10] **Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, et al.** Caractérisation génomique et épidémiologie du nouveau coronavirus 2019: implications pour les origines du virus et la liaison aux récepteurs. *Lancette*. 2020 et 32007145, 395: 565-574. pmid:.. [En ligne]
- [11] **[https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus), QUI.** Nommer la maladie à coronavirus (COVID-19) et le virus qui la cause. 2020 [cité le 27 juin 2020]. Disponible sur:.. [En ligne]

- [12] **Ou X, Liu Y, Lei X, Li P, Mi D, et al.** Caractérisation de la glycoprotéine de pointe du SRAS-CoV-2 à l'entrée du virus et de sa réactivité immunitaire croisée avec le SRAS-CoV. *Nat Commun.* 2020 et 32221306, 11: 1620. pmid:. [En ligne]
- [13] **Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, et al.** L'origine, la transmission et les thérapies cliniques sur l'épidémie de maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) - une mise à jour sur la situation. *Mil Med Res.* 2020 et 11., 7:. [En ligne]
- [14] **Pandémie COVID-19:** Aperçu de la structure, de la fonction et de la reconnaissance des récepteurs hACE2 par le SRAS-CoV-2 <https://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1008762>. [En ligne]
- [15] **Cui J, Li F, Shi ZL.** Origine et évolution des coronavirus pathogènes. *Nat Rev Microbiol.* 2019 et 30531947, 17: 181–192. pmid:. [En ligne]
- [16] **2020, Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of V** The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol.* et pmid:32123347, 5: 536–544. [En ligne]
- [17] **Fung TS, Liu DX. Human Coronavirus: Host-Pathogen Interaction.** *Annu Rev Microbiol.* 2019 et pmid:31226023, 73: 529–557. [En ligne]

- [18] **Woo PC, Lau SK, Lam CS, Lau CC, Tsang AK, et al.** Discovery of seven novel Mammalian and avian coronaviruses in the genus deltacoronavirus supports bat coronaviruses as the gene source of alphacoronavirus and betacoronavirus and avian coronaviruses as the. [En ligne]
- [19] **Hamre D, Procknow JJ.** A new virus isolated from the human respiratory tract. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1966 et pmid:4285768, 121: 190–193. [En ligne]
- [20] **Kahn JS, McIntosh K.** History and recent advances in coronavirus discovery. *Pediatr Infect Dis J.* 2005 et 24: S223–227, discussion S226. pmid:16378050. [En ligne]
- [21] **Tyrrell DA, Bynoe ML.** Cultivation of viruses from a high proportion of patients with colds. *Lancet.* 1966 et pmid:4158999, 1: 76–77. [En ligne]
- [22] **Fouchier RA, Hartwig NG, Bestebroer TM, Niemeyer B, de Jong JC, et al.** A previously undescribed coronavirus associated with respiratory disease in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004 et pmid:15073334, 101: 6212–6216. [En ligne]
- [23] **van der Hoek L, Pyrc K, Jebbink MF, Vermeulen-Oost W, Berkhout RJ, et al.** Identification of a new human coronavirus. *Nat Med.* 2004 et pmid:15034574, 10: 368–373. [En ligne]
- [24] **Lau SK, Woo PC, Yip CC, Tse H, Tsoi HW, et al.** Coronavirus HKU1 and other coronavirus infections in Hong Kong. *J Clin Microbiol.* 2006 et pmid:16757599, 44: 2063–2071. [En ligne]
- [25] **from:, WHO.** Coronavirus never before seen in humans is the cause of SARS [Internet]. 2003 [cited 2020 Jun 27]. Available. [En ligne]

- [26] **2003, Holmes KV.** SARS-associated coronavirus. *N Engl J Med.* et pmid:12748314, 348: 1948–1951. [En ligne]
- [27] **Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus AD, Fouchier RA.** Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med.* 2012 et pmid:23075143, 367: 1814–1820. [En ligne]
- [28] **Siddell S, Wege H, ter Meulen V.** The structure and replication of coronaviruses. *Curr Top Microbiol Immunol* 1982 et 99:131–63. [En ligne]
- [29] **[https://www.invivogen.com/sars2-structure-expression-vectors?gclid=EAIaIQobChMI8dKSrJvR7QIVAEztCh2sNA03EAMYASAAEgKq-\\_D\\_BwE](https://www.invivogen.com/sars2-structure-expression-vectors?gclid=EAIaIQobChMI8dKSrJvR7QIVAEztCh2sNA03EAMYASAAEgKq-_D_BwE)**, Gènes structuraux duSRAS-CoV-2. [En ligne]
- [30] **Wang C, Liu Z, Chen Z, Huang X, Xu M, et al.** The establishment of reference sequence for SARS-CoV-2 and variation analysis. *J Med Virol.* 2020 et pmid:32167180, 92(6): 667–674. [En ligne]
- [31] **Chan JF, Kok KH, Zhu Z, Chu H, To KK, et al.** Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg Microbes Infect.* 2020 et 221–236., 9:. [En ligne]

- [32] . **Wu A, Peng Y, Huang B, Ding X, Wang X, et al.** Genome Composition and Divergence of the Novel Coronavirus (2019-nCoV) Originating in China. *Cell Host Microbe*. 2020 et pmid:32035028., 27: 325–328. [En ligne]
- [33] **Harcourt BH, Jukneliene D, Kanjanahaluethai A, Bechill J, Severson KM, et al.** Identification of severe acute respiratory syndrome coronavirus replicase products and characterization of papain-like protease activity. *J Virol*. 2004 et pmid:155, 78: 13600–13612. [En ligne]
- [34] **Aspects virologiques et diagnostic du coronavirus Sars-CoV-2** Aspects virologiques et diagnostic du coronavirus SRAS-CoV-2 Caroline Lefeuvre a Émilie Przyrowski. [En ligne]
- [35] **Fehr AR, Perlman S.** Springer, Coronavirus, New York: 2015. Coronavirus: un aperçu de leur réplication et de leur pathogenèse. et 1–23., pp. [En ligne]
- [36] **Chen Y., Liu Q., Guo D.** Coronavirus émergents: structure du génome, réplication et pathogenèse. *J Med Virol*. 2020. [En ligne]
- [37] **Snijder EJ, Decroly E, Ziebuhr J.** The Nonstructural Proteins Directing Coronavirus RNA Synthesis and Processing. *Adv Virus Res*. 2016 et pmid:27712628, 96: 59–126. [En ligne]

- [38] **Subissi L, Posthuma CC, Collet A, Zevenhoven-Dobbe JC, Gorbalenya AE, et al.** One severe acute respiratory syndrome coronavirus protein complex integrates processive RNA polymerase and exonuclease activities. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014 et E3900–3909., 111:.. [En ligne]
- [39] **Gao Y, Yan L, Huang Y, Liu F, Zhao Y, et al.** Structure of the RNA-dependent RNA polymerase from COVID-19 virus. *Science.* 2020 et pmid:32277040, 368: 779–782. [En ligne]
- [40] **Wang Q, Wu J, Wang H, Gao Y, Liu Q, et al.** Structural Basis for RNA Replication by the SARS-CoV-2 Polymerase. *Cell.* 2020 et pmid:32526208, 182(2): 417–428.e13. [En ligne]
- [41] **Yin W, Mao C, Luan X, Shen DD, Shen Q, et al.** Structural basis for inhibition of the RNA-dependent RNA polymerase from SARS-CoV-2 by remdesivir. *Science.* 2020 et pmid:32358203, 368(6498):1499–1504. [En ligne]
- [42] **Peng Q, Peng R, Yuan B, Zhao J, Wang M, et al.** Structural and Biochemical Characterization of the nsp12-nsp7-nsp8 Core Polymerase Complex from SARS-CoV-2. *Cell Rep.* 2020 et pmid:32531208, 31: 107774. [En ligne]
- [43] **T. Mourez, S. Burrel , D. Boutolleau , S. Pillet** *Traité de virologie médicale Société française de microbiologie , Paris ( 2019 )*793 p. [En ligne]
- [44] **ZW Ye, S. Yuan , KS Yuen , et al.** Origines zoonotiques des coronavirus humains *Int J Biol Sei , 16 ( 10 ) ( 2020 ) , pp. 1686 - 1697.* [En ligne]

- [45] **Paris-Créteil**<http://arbre-des-connaissances-apsr.org/2020/05/29/le-cycle-viral-de-sars-cov-2/>, Le cycle viral de SARS-CoV-2 Par Matthew Borok. Institut Mondor de Recherche Biomédicale – Université. [En ligne]
- [46] (2015)., **Fehr and Perlman Meth Mol Biol 1282** 1. [En ligne]
- [47] **van Doremalen N., Bushmaker T., Morris D.H., Holbrook M.G., Gamble A., Williamson B.N.** Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med.* 2020 et 382(16):1564–1567. [En ligne]
- [48] **Wölfel R., Corman V.M., Guggemos W., Seilmaier M., Zange S., Müller M.A.** Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature.* 2020 DOI : 10.1038/s41586-020-2196-x. [En ligne]
- [49] **Lescure F.-X., Bouadma L., Nguyen D., Parisey M., Wicky P.-H., Behillil S.** Clinical and virological data of the first cases of COVID-19 in Europe: a case series. *Lancet Infect Dis.* 2020 DOI : 10.1016/S1473-3099(20)30200-0. [En ligne]
- [50] **Wang W., Xu Y., Gao R., Lu R., Han K., Wu G.** Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *JAMA.* 2020:e203786. DOI : 10.1001/jama.2020.3786. [En ligne]
- [51] **Zheng S., Fan J., Yu F., Feng B., Lou B., Zou Q.** Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January-March 2020: retrospective cohort study. *BMJ.* 2020:m1443. [En ligne]

- [52] **Lamers M.M., Beumer J., van der Vaart J., Knoops K., Puschhof J., Breugem T.I.** SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes. *Science*. 2020 DOI : 10.1126/science.abc1669. [En ligne]
- [53] **Dong L., Tian J., He S., Zhu C., Wang J., Liu C.** Possible vertical transmission of SARS-CoV-2 from an infected mother to her newborn. *JAMA*. 2020:e204621. DOI : 10.1001/jama.2020.4621. [En ligne]
- [54] **Christian MD, Poutanen SM, Loutfy MR, Muller MP & Low DE,** 2004. Severe acute respiratory syndrome. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 38(10):1420-1427. [En ligne]
- [55] **Lu H, Stratton CW, Tang Y-W.** Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: The mystery and the miracle. *J Med Virol* 2020 et 92:401–402. [En ligne]
- [56] **Sohrabi C, Alsafi Z, O’Neill N, et al.** World Health Organization declares global emergency: A review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19). *Int J Surg* 2020 et 71–76., 76:. [En ligne]
- [57] **Coronavirus Update (Live): 3, 088,104 Cases and 212,795 Deaths from COVID-19 Virus Pandemic -Worldometer,** [https://www.worldometers.info/coronavirus/?utm\\_campaign=homeAdUOA?Si](https://www.worldometers.info/coronavirus/?utm_campaign=homeAdUOA?Si) (accessed 26 April 2020). [En ligne]

- [58] **Byambasuren O, Cardona M, Bell K, et al.** Estimating the extent of asymptomatic COVID-19 and its potential for community transmission: systematic review and meta-analysis. MedRxiv. [www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.10.20097543v2.full.pdf+html](http://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.10.20097543v2.full.pdf+html). [En ligne]
- [59] **He W., Yi G.Y., Zhu Y.** Estimation of the basic reproduction number, average incubation time, asymptomatic infection rate, and case fatality rate for COVID-19: meta-analysis and sensitivity analysis. *J Med Virol.* 2020 10.1002/jmv.26041. [En ligne]
- [60] **Pascarella G., Strumia A., Piliago C.** COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *J Intern Med.* 2020 10.1111/joim.13091. [En ligne]
- [61] **Covid-19.** <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7441978/>, Elsevier Public Health Emergency Collection. Caractéristiques cliniques et épidémiologiques de la. [En ligne]
- [62] **Mahieu R., Tillard L., Le Guillou-Guillemette H.** No antibody response in acral cutaneous manifestations associated with COVID-19? *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020 10.1111/jdv.16688. [En ligne]
- [63] **Bridwell R, Long B, Gottlieb M.** Neurologic complications of COVID-19. *Am J Emerg Med* 2020 et 38(7):1549.e3–1549.e7. [En ligne]
- [64] **Coronavirus disease 2019 (COVID-19 )** Dominique Pateron<sup>1</sup>, Maurice Raphaël<sup>2</sup> et Albert Trinh-Duc<sup>3</sup> <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/aru/covid-19-diagnostic-therapeutique-urgences>. [En ligne]

- [65] **Cascella M., Rajnik M., Cuomo A., Dulebohn SC, Di Napoli R.** StatPearls Publishing et 2020. Caractéristiques, évaluation et traitement du coronavirus (COVID-19) StatPearls. [En ligne]
- [66] **Globe, Yasmin N. Jakarta et Globe., Jakarta: 2020.** Le G20 recueillera 4 milliards de dollars pour le développement d'un vaccin contre le covid-19. Jakarta. [En ligne]
- [67] **Zhu X., Liu Q., Du L., Lu L., Jiang S.** Domaine de liaison au récepteur comme cible pour le développement de vaccins contre le SRAS. J Thorac Dis. 2013 et S142., 5 :. [En ligne]
- [68] **Lu R., Zhao X., Li J., Niu P., Yang B., Wu H.** Caractérisation génomique et épidémiologie du nouveau coronavirus 2019: implications pour les origines du virus et la liaison aux récepteurs. Lancette. 2020 et 565–574., 395 :. [En ligne]
- [69] **Yang Zy, Kong Wp, Huang Y., Roberts A., Murphy BR, Subbarao K.** Un vaccin à ADN induit la neutralisation du coronavirus du SRAS et une immunité protectrice chez la souris. La nature. 2004 et 561–564., 428 :. [En ligne]
- [70] **Du L., He Y., Zhou Y., Liu S., Zheng B.-J., Jiang S.** La protéine de pointe du SRAS-CoV - une cible pour le développement d'un vaccin et thérapeutique. Nat Rev Microbiol. 2009 et 226-236., 7 :. [En ligne]
- [71] **Gao W., Tamin A., Soloff A., D'Aiuto L., Nwanegbo E., Robbins PD** Effets d'un vaccin contre le coronavirus associé au SRAS chez les singes. Lancette. 2003 et 1895-1896., 362 :. [En ligne]

- [72] **He Y., Zhou Y., Liu S., Kou Z., Li W., Farzan M.** Le domaine de liaison au récepteur de la protéine de pointe SRAS-CoV induit des anticorps neutralisants très puissants: implication pour le développement d'un vaccin sous-unitaire. *Biochem Biophys Res Comm.* [En ligne]
- [73] **Cascella M., Rajnik M., Cuomo A., Dulebohn SC, Di Napoli R.** StatPearls Publishing et 2020. Caractéristiques, évaluation et traitement du coronavirus (COVID-19) StatPearls. [En ligne]
- [74] **connaissances, L'arbre des, SARS-CoV-2, Le cycle viral de et Paris-Créteil, Par Matthew Borok.** Institut Mondor de Recherche Biomédicale – Université. [En ligne]
- [75] **Siddell S, Wege H, ter Meulen V.** The structure and replication of coronaviruses. *Curr Top Microbiol Immunol* 1982 et 99:131–63. [En ligne]
- [76] **Brierley I, Bournsnel ME, Binns MM, Bilimoria B, Blok VC, Brown TD, et al.** An efficient ribosomal frame-shifting signal in the polymeraseencoding region of the coronavirus IBV. *EMBO J* 1987 et 6:3779–85. [En ligne]
- [77] **Performance of a novel diagnostic assay for rapid SARS-CoV-2 antigen detection in nasopharynx samples Flora Marzia Liotti 1, 2, y , Giulia Menchinelli 1, 2, y , Eleonora Lalle 3, y , Ivana Palucci 2 , Simona Marchetti 2 , Francesca Colavita 3 , Marilena La Sorda 2 , Giuseppe Sberna 3 , Licia Bordi 3 , Maurizio Sanguinetti 1, 2, \* , Paola Cattani 1, 2 , Maria Rosaria Capobianchi 3 , Brunella Posteraro 1, 4.**

- [78] **Antigen-detection in the diagnosis of SARS-CoV-2 infection using rapid immunoassays** Interim guidance 11 September 2020.
- [79] **FIND Evaluation of SD Biosensor, Inc. STANDARD™ F COVID-19 Ag FIA External Report Version 1.0**, 16 October 2020.
- [80] **Diagnosis of Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection by Detection of Nucleocapsid Protein** running title: **Diagnosis of COVID-19 by N antigen detection** Bo Diao<sup>1#</sup>, Kun Wen<sup>2#</sup>, Jian Chen<sup>3#</sup>, Yueping Liu<sup>1</sup> , Zilin Yuan<sup>1</sup> ,Chao Han<sup>3</sup> , Jiahui Chen<sup>2</sup> , Yuxian Pan<sup>2</sup>, Li Chen<sup>4</sup>, Yunjie Dan<sup>5</sup> , Jing Wang<sup>6</sup> , Yongwen Chen <sup>3</sup> , Guohong Deng<sup>5\*</sup>, Hongwei Zhou<sup>2\*</sup>, Yuzhang Wu<sup>3\*</sup>  
<https://doi.org/10.1101/2020.03.07.20032524>

# Serment d'Hippocrate

*Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.*

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

# قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلا صحة مريضى هدفي الأول.
- وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله.

والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية  
جامعة محمد الخامس بالرباط  
كلية الطب والصيدلة  
الرباط



جامعة محمد الخامس بالرباط  
Université Mohammed V de Rabat

أطروحة رقم: 370

سنة: 2020

# الاداء التحليلي للاختبار التشخيصي السريع في الكشف عن الاصابة بفيروس كورونا ( دراسة رجعية في مختبر علم الفيروسات في المستشفى العسكري بالرباط )

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: 2020 / /

من طرف

السيدة هاجر الزلماطي

المزداة في 04 يوليوز 1994 بالقنيطرة

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية: فيروس- فيروس كورونا- تحري- أداء.

## أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد ميمون زوهدي

مشرف

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيد رشيد عابي

عضو

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيد ياسين سخسوخ

عضو

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيد أحمد كاوزي

أستاذ في طب الأطفال