

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

UNIVERSITE de TLEMCCEN
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et Sciences de la Terre et de
l'Univers
Département De Biologie

MEMOIRE

Présenté par

Bouriche abderrahim
Berradia sisi mohamed

MÉMOIRE EN VUE DE L'OPTENTION DU DIPLOME DE MASTER EN
BIOLOGIE

OPTION : «Microbiologie fondamentale »

THÈME

CONTRIBUTION À UNE ÉTUDE ÉPIDÉMIOLOGIQUE DU VIRUS CORONA COV-19 DANS LA RÉGION DE TLEMCCEN

Soutenu le 12 /09/2020, devant le jury composé de :

Président	Mme Bellifa Samia	MCB	Université de Tlemcen
Encadreur	Mme Brahimi-Kholkhal Wahiba	MCB	Université de Tlemcen
Examineur	Mme Bouafia-Amamou Fouzia	MCB	Université de Tlemcen

Année universitaire 2019/2020

Remerciement

AVANT TOUT ON REMERCIE le bon DIEU, le tout puissant pour nous avoir donné la santé, le courage, la patience et la foi pour réaliser ce travail dans les conditions les plus favorables.

Nos vifs remerciements et gratitude à Mme Brahimi-Kholkhal Wahiba (Maitre de conférences « B » Université de Tlemcen) Pour son aide, sa disponibilité sa patience, conseils et ses orientations en dépit de son temps fort chargé et ses multiples occupations. On tient également à exprimer nos profondes gratitude à Mme Bellifa Samia (Maitre de conférences « B » Université de Tlemcen) Pour l'honneur qu'il nous a fait en acceptant la présidence de ce jury.

Nous souhaitons tout particulièrement remercier Mme Bouafia-Amamou Fouzia (Maitre de conférences « b » Université de Tlemcen) pour avoir voulu examiner ce travail.

On tient également à remercier tous les enseignants du département de biologie qui nous ont accompagnés pendant notre cursus universitaires.

Dédicaces

Avec l'aide de dieux on a pu réaliser ce modeste travail qu'on le dédie:

À nos chers parents Pour leurs précieux conseils, leur patience et leurs encouragements. À nos frères et sœurs et neveux ... à tous nos proches et nos amies ; qui nous ont accompagnés, aidé et soutenus tout au long de la réalisation de ce mémoire.

Liste des tableaux

Tableau n°1 : Les symptômes de covid-19.....	15
Tableau n°2 : Tableau des protocoles ou formulaires standardisés D'OMS pour investigations précoces.....	31
Tableau n°3 : Statistiques de la pandémie COV19 en CHINE.....	34
Tableau n°4 : Statistiques de la pandémie COV19 en Italie.....	37
Tableau n°5 : Statistiques de la pandémie COV19 aux Etats Unis Américains.....	40
Tableau n°6 : Statistiques de la pandémie COV19 en Algérie.....	43

Liste des figures

Figure n°1 : Schéma de cycle viral.....	5
Figure n°2 : Types de virus.....	6
Figure n°3 : Représentation de la classification de Baltimore.....	12
Figure n°4 : Aspect d'un coronavirus en microscopie électronique.....	13
Figure n°5 : structures des coronavirus.....	13
Figure n°6 : Cycle de réplication du SRAS-CoV-2.....	14
Figure n°7 : Explication du mode de transmission de covid19.....	17
Figure n°8 : Traitements pharmacologiques du COVID.....	19
Figure n°9 : Des courbes de résultats de test RT-qPCR	24
Figure n°10 : Schéma de la charge viral chez la population allemande.....	24
Figure n°11 : Test préparatoire réalisés dans le laboratoire.....	27
Figure n°12 : Testes immunochromatographique de covid 19.....	28
Figure n°13 : Statistique du Cov 19 en Chine.....	36
Figure n°14 : Statistique du Cov 19 en Italie.....	38
Figure n°15 : Statistique du COV19 aux Etats Unis Américains.....	42
Figure n°16 : Statistique du Cov 19 en Algérie.....	44

Abréviations

SRAS : Syndrome Respiratoire Aigu Sévère

ADN : Acide Désoxyribonucléique

ATP : Adénosine-Triphosphate

ARN : Acide Ribonucléique

ICTV : Comité International De Taxonomie Des Virus

SRAS-COV : Le Coronavirus Du Syndrome Respiratoire Aigu Sévère

MERS : Syndrome Respiratoire Du Moyen-Orient

HLA : Antigène Leucocytaire Humain

ACE : Enzyme De Conversion De L'angiotensine-I

FFP : Pièce Faciale Filtrante

OPEP : Organisation Des Pays Exportateurs De Pétrole

CAHB : Confédération Africaine De Handball

USI : Unités De Soins Intensifs

AFP : Agence France-Presse

IL : Interleukine

S : Spike

M : Membrane

Nc : Nucléocapside

E : Enveloppe

ORF : Open Reading Frame

COVID-19 : CoronaVirus Infectious Disease 2019

ملخص

يتألف عملنا من إجراء بحث حول عدد الحالات، عدد الوفيات وعدد حالات الشفاء من فيروس كورونا حول العالم (إيطاليا والصين والولايات المتحدة الأمريكية) والجزائر تحديدا في تلمسان من الحالة الأولى حتى 15 أبريل. تظهر النتائج التي تم الحصول عليها أن المرض بدأ في الصين. لكن العدد الأكبر من الحالات كان في إيطاليا. من ناحية أخرى، بدأ المرض في الولايات المتحدة الأمريكية بعد شهرين من ظهوره في الصين وشهر واحد بعد إيطاليا، لكن الأرقام انفجرت بسرعة. تختلف الأرقام من بلد إلى آخر ويعود هذا الاختلاف لبعض الظروف مثل سطح البلد، عدد السكان، عمر السكان، المناخ، مناعة الشعب في الجزائر الأرقام صغيرة جدا مقارنة بإيطاليا والولايات المتحدة الأمريكية والصين. في تلمسان، حاولت السلطات إبقاء الأرقام منخفضة قدر الإمكان باتباع الإجراءات الصحية التي وضعتها الحكومة. بسبب الوضع الصحي وخطر هذا المرض، لم ننهي من بروتوكولنا التجريبي للتحقيق من الجائحة في منطقة تلمسان من خلال بحثنا، يمكننا القول أن العمر والمنطقة و الالتزام بالإجراءات الصحية تلعب دورا كبيرا في انتقال فيروس كورونا

الكلمات المفتاحية: كوفيد-19 , حالات ، شفاء ، وبناء ، وفيات.

Résumé

Notre travail consiste à effectuer des recherches sur le nombre des cas ; des morts, des guéries de Covid 19 dans le monde (Italie, Chine et USA), l'Algérie et spécifiquement Tlemcen entre le premier cas jusqu'au 15 avril.

Les résultats obtenus montrent que la maladie a commencé dans la Chine. Mais le nombre de cas le plus élevé était dans l'Italie. Par contre, en USA la maladie a commencé deux mois après la Chine et 1 mois après l'Italie mais les chiffres ont s'explorés rapidement. Les chiffres sont différents d'un pays à un autre peut être sont liés à des conditions tel la surface du pays, le nombre de population, l'âge de la population, le climat, l'immunité des gens En Algérie les chiffres sont trop petits en comparaison avec l'Italie, l'USA et la Chine. En Tlemcen les autorités ont essayé de garder les chiffres le plus bas possible en suivant les mesures sanitaire misent par le gouvernement.

En raison de la situation sanitaire, on n'a pas terminé notre protocole expérimental concernant l'enquête pandémique dans la région de Tlemcen.

D'après notre recherche, on peut dire que l'âge, la région et le respect des mesures sanitaire jouent un grand rôle dans la transmission du virus cov19.

Les mots clés: Covid-19, Morts, Cas, guéries, Pandémie.

Summary

Our work consists in researching the number of cases; deaths, cures of Covid 19 in the world (Italy, China and USA), Algeria and specifically Tlemcen between the first case until April 15.

The results obtained show that the disease started in China. But the highest number of cases was in Italy. On the other hand, in the USA the disease started 2 months after China and 1 month after Italy but the numbers exploded rapidly. The numbers are different from one country to another and may be related to conditions such as the size of the country, the number of population, the age of the population, the climate, the immunity of the people.... In Algeria the numbers are too small compared to Italy, USA and China. In Tlemcen the authorities have tried to keep the numbers as low as possible by following the sanitary measures put in place by the government.

Due to the sanitary situation, we have not finished our experimental protocol concerning the pandemic investigation in the region of Tlemcen.

According to our research, it can be said that age, region and compliance with health measures play a big role in the transmission of the cov19 virus.

Key words: Covid-19, Deaths, Cases, Cured, Pandemic.

Table des matières

Introduction.....	1
Première partie : synthèse bibliographique	
Chapitre I : généralité sur les virus	
1. Découverte.....	3
2. Définition.....	5
3. cycle viral	5
4. Structure des virus	6
4.1. Les capsides.....	6
4.2. Génomes des virus	8
5. Classification des virus.....	8
5.1. Généralités	8
5.2. Chapitre II : le virus corona cov-19	
1. Découverte.....	11
2. Définition et structure.....	12
3. Cycle viral	13
4. Les symptômes.....	14
5. Mode de transmission.....	15
6. Traitement	17
7. prévention.....	19
Chapitre III : la Pandémie en Algérie	
1. Covid19 en Algérie.....	22
2. Chronologie.....	22
3. Prévention.....	22
4. Les techniques de détection de covid19.....	23
.LA RT-qPCR.....	23
.L'ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, littéralement « dosage d'immunoabsorption par d'enzyme liée »).....	25.
.Les tests rapides immunochromatographiques sur bandelette de nitrocellulose (aussi appelés communément « Lateral Flow Assay » ou « LFA »).....	25
.Les tests rapides de détection des antigènes du virus SARS-CoV-2	27
.Évolution des anticorps sériques	28
.Puissance et persistance de la réaction immunitaire	28
Deuxième partie :	
1. Matériels et méthodes :	
1.1. La pandémie dans le monde	31
1.2. La pandémie en Algérie.....	31
1.3. La pandémie en Tlemcen.....	31
1.4. Enquête pandémique.....	31
2. Résultats et discussion :	
1. La pandémie dans le monde.....	34
1.1. La pandémie en chine.....	34
1.2. La pandémie en Italie.....	37
1.3. La pandémie aux étas unis américains	40
2. La pandémie en Algérie.....	43

3. la pandémie à Tlemcen	44
3.1. Les statistiques de la pandémie	44
3.2. Les mesures sanitaires.....	45
3.3. . Enquête pandémique.....	46
Conclusion.....	47
Références bibliographiques.....	48

Introduction

Les virus sont des microorganismes qui existent depuis des millions d'années. Mais il y a seulement près de 4500 ans que les chinois ont identifié la maladie de la variole ainsi que son caractère infectieux. Cependant, la découverte, l'isolement et la visualisation des virus n'ont été possible que grâce à des innovations techniques, dont la première remonte à la fin du XIX^{ème} siècle (**Berche, 2007; Lwoff, 1957**). Jusqu'à aujourd'hui il y a, 4 Domaines, 9 Règnes, 16 Phylums, 2 Sous-Phylum, 36 Classes, 55 Ordres, 8 Sous-Ordres, 168 Familles, 103 Sous-Familles, 1421 Genres, 6590 Espèces de virus ont été définis par l'ICTV (**ICTV, 2020**). Parmi ses virus définis on a la famille des corona virus qui sont des virus sphériques enveloppés, de 60 à 220 nm de diamètre, dont la structure, en partie encore hypothétique. Ils ont été nommés d'après leur aspect en couronne en microscopie électronique (**Vabret et al.,1998**).(**Risco et al., 1996**). Depuis son premier rapport à Wuhan (Chine) en décembre 2019, la nouvelle maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) a rapidement se propager à travers le monde générant une pandémie (**Gupta et al., 2020**). Le nombre de cas dans le monde est à 19.9 millions et le nombre de morts est à 732 000. (**OMS, 2020**).L'Algérie, comme d'autres pays du monde, n'a pas échappé à cette maladie respiratoire pandémique. L'actuelle situation montre un certain nombre de 35 160 cas positifs et 1 302 décès.

Alors c'est quoi le COVID 19 ? Son cycle viral ? Pour quoi la maladie de covid 19 se propage rapidement ? c'est quoi ses symptômes ? Pourquoi certains pays sont touchés plus que l'autre ? et plusieurs questions se posent à propos de ce sujet.

Notre travail a pour objectif d'essayer de répondre à ces questions et de faire une contribution à une étude épidémiologique du virus corona cov-19 dans la région de Tlemcen.

Le mémoire comporte 2 parties : la première partie étant une synthèse bibliographique qui comporte 3 chapitres : les virus ; le corona virus ; la pandémie covid19 en Algérie.

La deuxième partie un protocole expérimentale qui comporte méthodologie, résultats et discussion tous ces derniers englobent la présentation de nos résultats obtenus.

Le document est clôturé par une conclusion et les perspectives proposées.

SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE

Chapitre I : Généralité sur les virus

Chapitre I : *Généralité sur les virus*

1. Découverte :

Il y a près de 4500 ans, les chinois avaient identifié la maladie de la variole ainsi que son caractère infectieux. De même, des écrits de l'antiquité grecque relatent la maladie causée par le virus de la rage. Cependant, la découverte, l'isolement et la visualisation des virus n'ont été possibles que grâce à des innovations techniques, dont la première remonte à la fin du XIX^{ème} siècle (**Lwoff, 1957 ; Berche, 2007**).

Les scientifiques isolaient les agents infectieux à travers des filtres de porcelaine, comme le filtre Chamberland mis au point en 1884, dont les pores de petite taille étaient utilisés pour filtrer les bactéries en suspension dans les liquides, et ainsi les « purifier ».

En 1892, Dimitri Ivanovsky démontre que des extraits de tabacs atteints de la mosaïque du tabac, filtrés à travers un filtre de Chamberland, peuvent transmettre la maladie à des plants de tabac sains.

En 1898, Martinus Willem Beijerinck dilua la sève de plants de tabac infectés et l'inocula à des plantes saines qui développèrent la maladie.

Réitérant la manipulation de multiples fois il put transmettre la maladie, et démontra ainsi que la sève de la dernière plante infectée était aussi virulente que la première, effet qu'une toxine après tant de dilutions n'aurait pu produire. De ces travaux émergeait le concept d'agents infectieux de très petite taille, invisibles au microscope et capables de se multiplier dans les cellules vivantes.

Ces agents furent appelés « virus », terme signifiant « poison » en latin. La même année, Friedrich Loeffler et Paul Frosch identifièrent le premier virus animal: l'agent de la fièvre aphteuse des bovidés.

En 1901, Walter Reed et James Carrol identifièrent le premier virus humain : le virus de la fièvre jaune.

Ils montrèrent également que ce virus était transmis par piqûres de moustiques. De nombreux virus pathogènes de l'homme furent découverts dans les années qui suivirent, comme le virus de la rage en 1903, celui de la poliomyélite en 1908, et celui de la rougeole en 1911.

Durant la première guerre mondiale, Frederick William Twort et Félix d'Hérelle mirent en évidence indépendamment et par les mêmes processus de filtration et de dilution, la lyse de colonies bactériennes que d'Hérelle nommera « bactériophages » en 1917 (**Berche, 2007**).

Chapitre I : *Généralité sur les virus*

En 1926, Theodor Svedberg mit au point la cristallisation de virus par ultracentrifugation d'un tube contenant des virus en solution.

Les protéines virales concentrées peuvent alors former des cristaux analysables par diffraction des rayons X, Permettant de déduire leur structure tridimensionnelle.

Le premier virus cristallisé fut celui de la mosaïque du tabac, en 1935. La découverte de la microscopie électronique par Ernst Ruska et Max Knoll en 1932 permit enfin de visualiser les virus, d'abord des poxvirus en 1938, puis le virus de la mosaïque du tabac en 1939 et le virus de la grippe en 1943 (**Berche, 2007**).

La mise au point des cultures de cellules eucaryotes durant le XXème siècle a permis de caractériser de nombreux virus, d'abord le virus du sarcome de Rous en 1926 par Alexis Carrel.

La culture sur oeufs de poule embryonnés, mise au point par Alice Miles Woodruff et Ernest William Goodpasture a permis notamment de cultiver des virus de la grippe entre 1931 et 1933.

Après la seconde guerre mondiale, de nombreux nouveaux virus furent alors découverts, comme les herpèsvirus, le virus de la rubéole et les entérovirus.

Enfin, dans les années 1980, la découverte des interleukines, molécules stimulant la croissance des lymphocytes, a permis la découverte de virus ne se multipliant que dans ces cellules, comme les rétrovirus, dont le virus responsable du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) découvert en 1983 (**Barré-Sinoussi et al., 1983; Berche, 2007**). L'avènement de la biologie moléculaire a permis l'identification de virus restant incultivables.

Le génome de l'hépatite C a notamment été caractérisé par clonage dans des bactéries suivi de séquençage, mis au point indépendamment en 1977 par les équipes de Walter Gilbert et de Frederick Sanger.

D'autre part, depuis 1986, l'utilisation de la technique de la polymérisation en chaîne (PCR), puis en 1995 celle des puces à ADN contenant des séquences virales synthétiques (microarrays), requérant toutes deux des connaissances préalables sur les séquences d'acides nucléiques recherchées, ont permis de découvrir de nombreux virus, variants de virus connus. Le virus de l'hépatite E en 1990, l'herpèsvirus responsable du syndrome de Kaposi en 1998 et le virus du SARS en 2003 ont ainsi été découverts (**Berche, 2007; Mokili et al., 2012**).

Cependant, ces méthodes ne permettraient pas de détecter des virus divergents de formes déjà connues (**Mokili et al., 2012**).

Aujourd'hui, ces méthodes moléculaires traditionnelles de découverte virale ont été substituées par des méthodes moléculaires sans a priori sur les séquences génomiques par des

Chapitre I : *Généralité sur les virus*

amplifications aléatoires des matrices génétiques couplées aux nouvelles technologies de séquençage à haut débit mises en place à partir de 2005.

Cependant, ces deux types d'approches, avec et sans a priori, jouent des rôles complémentaires dans l'isolation, l'identification et la caractérisation des virus (**Mokili et al., 2012**).

2. Définition :

Le terme « virus » regroupe l'ensemble des entités biologiques constituées d'un génome composé d'une ou de plusieurs molécules d'acide nucléique (ADN et/ou ARN) ne contenant pas l'information nécessaire à la synthèse de l'ensemble protéique ribosomal ni des protéines permettant la synthèse d'énergie (ATPase).

Le matériel génétique viral est protégé par une coque protéique (capside) (**Lwoff, 1953; Lwoff, 1957; Wolkowicz et Schaechter, 2008**).

3. Cycle viral :

Les virus sont des parasites intracellulaires obligatoires qui se répliquent en détournant la machinerie cellulaire des cellules infectées. Le cycle de multiplication des virus implique une alternance entre décapsidation (sortie du génome viral de la capsid) et recapsidation (recouvrement du génome viral par autoassemblage des éléments formant la capsid) (figure n°1) (**Lwoff, 1957; Wolkowicz et Schaechter, 2008 ; Holmes, 2009**).

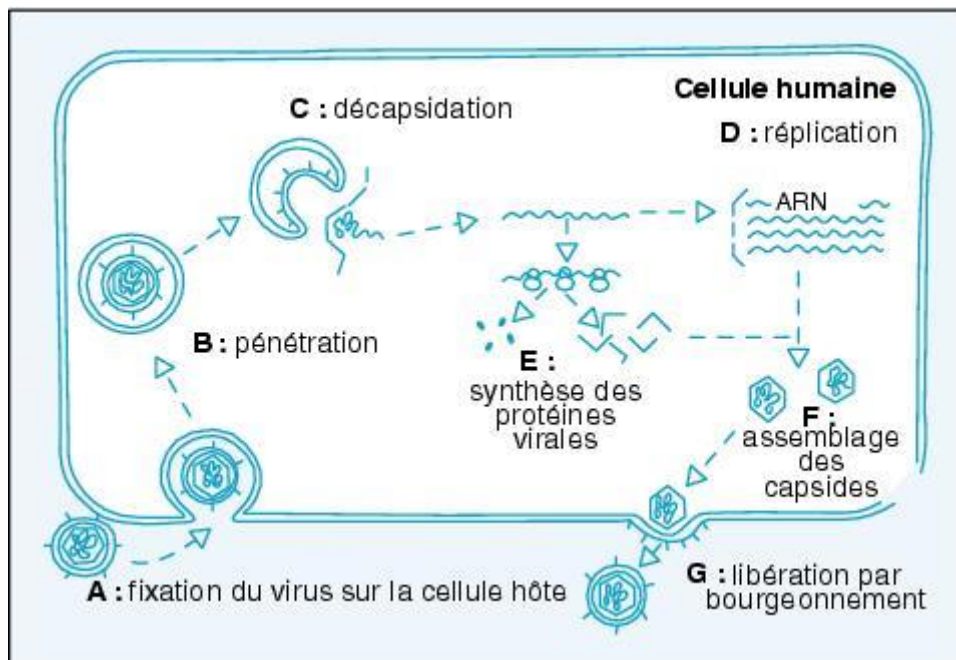


Figure n°1 : Schéma de cycle viral

4. Structure des virus :

D'une manière systématique, le virus est composé d'un génome et d'une capside, une coque qui entoure l'acide nucléique viral. Elle est constituée par l'assemblage de sous-unités protéiques répétitives parfois appelées capsomères. (Ackermann, 2007 ; Abrescia et al., 2012).

4.1. Les capsides :

Se présentent sous plusieurs formes (figure n°2), mais elles prennent souvent l'une des formes suivantes (ou une variation de ces formes):

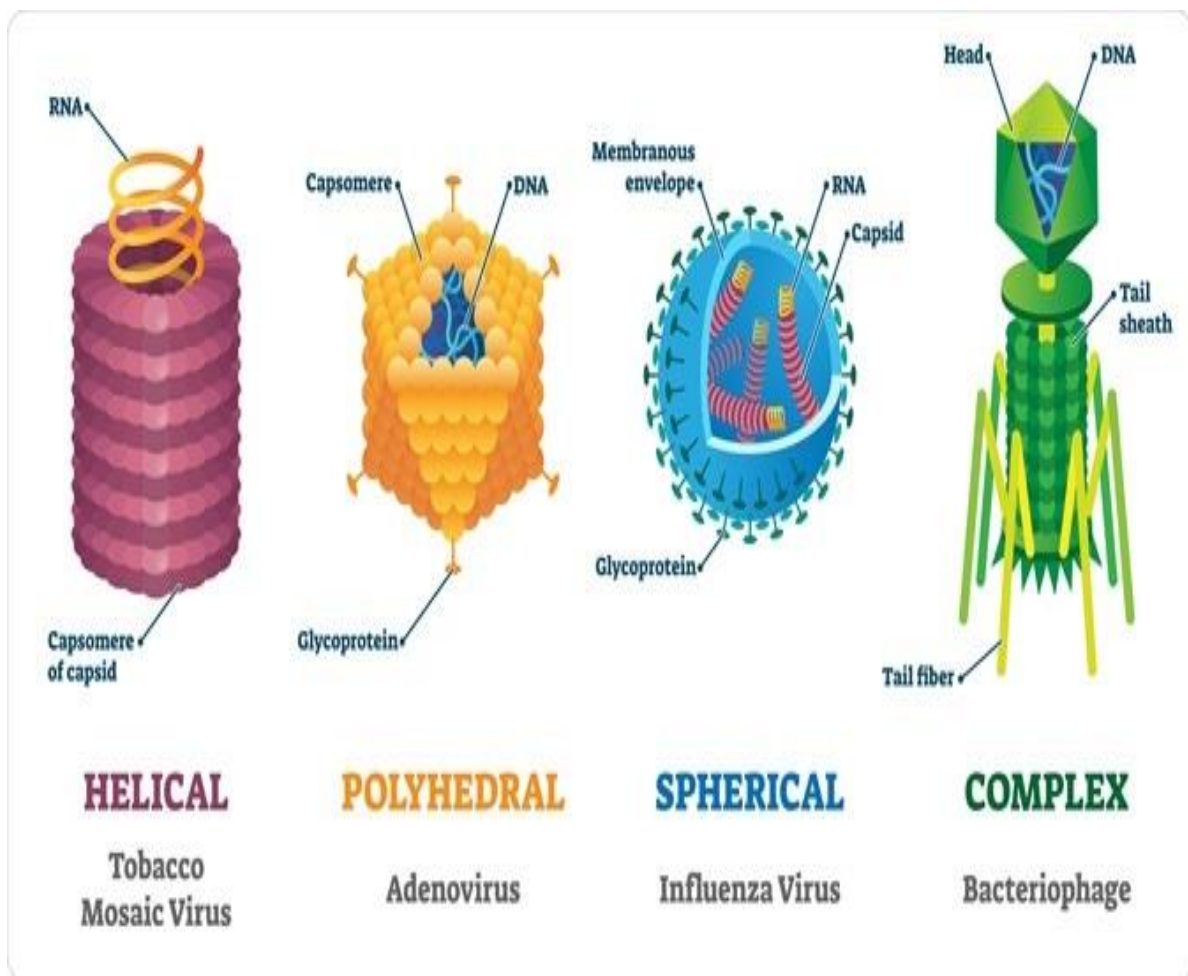


Figure n°2 : Types de virus. Modèle hélicoïdal ou filamenteux (helical), modèle icosaédrique (polyhedral), modèle sphérique (enveloppée) et de structure complexe.

➤ Icosaèdre :

Les capsides icosaédriques ont vingt faces et sont nommées d'après la forme à vingt côtés appelée icosaèdre. (Stockley, 2008)

Chapitre I : *Généralité sur les virus*

➤ **Filamenteux :**

Les capsides filamenteuses doivent leur nom à leur apparence linéaire, mince et filiforme. Ils peuvent également être appelés en forme de tige ou hélicoïdaux. (**Bath et Dyall-Smith, 1998; Häring et al. 2005; Porter et al. 2005; Ackermann et Prangishvili, 2012**).

➤ **Complexe :**

Ces capsides sont une sorte d'hybride entre les formes filamenteuses et icosaoédriques. Ils consistent essentiellement en une tête icosaoédrique attachée à une queue filamenteuse (**Bath et Dyall-Smith, 1998; Häring et al., 2005; Porter et al., 2005; Ackermann et prangishvili, 2012**).

Outre la capside et l'acide nucléique viral, certains virus sont entourés d'une enveloppe de nature lipidique, dérivé d'une membrane cytoplasmique de la cellule hôte, parfois appelée peplos (manteau) : on parle alors de virus «enveloppés». Par contre, en l'absence d'enveloppe, on évoque des virus «nus». (**Julien et al., 2012; Roine et bamford, 2012**)

4.2. Génomes des virus :

Les génomes viraux arborent une grande diversité de structure. En effet, contrairement aux génomes cellulaires uniquement constitués d'ADN double brin, il existe chez les virus deux formes de support de l'information). De plus, le génome viral peut être linéaire ou circulaire, monocaténaire ou segmenté. Enfin, les virus présentent une grande diversité de stratégies de réplication. Des processus réplcatifs alternatifs comme la réplication de l'ARN et la transcription inverse sont couramment utilisés par les virus. (**François, 2017**)

5. Classification des virus :

5.1. Generalités :

Le premier système de classement des virus date des années 1920. Il reposait sur les symptômes occasionnés par l'agent pathogène chez son hôte (animal, homme ou plante). Puis, avec l'apparition du microscope électronique, c'est la forme et la taille du virion qui deviennent les critères majeurs de classification trente ans plus tard (**Fauquet, 2002**).

En 1962, A. Lwoff proposa un système répartissant les virus en sous-phylum, classes, ordres, sous-ordres et familles. La hiérarchisation se fit alors suivant des critères bien particuliers, à savoir la nature de l'acide nucléique (ADN ou ARN) et sa structure (monocaténaire, bicaténaire, linéaire ou circulaire), la symétrie de la capside (binaire, cubique

Chapitre I : Généralité sur les virus

ou hélicoïdale), la présence ou l'absence d'enveloppe et le mode de répllication (**Lwoff et al., 1962**).

En 1971, Baltimore proposa une autre solution qui consistait à classer les virus en fonction de la stratégie de répllication, directement liée à la structure du génome (figure n°3).

Ainsi, six groupes viraux furent définis:

- ✚ Le groupe I (virus à ADN double brin)
- ✚ Le groupe II (virus à ADN simple brin positif)
- ✚ Le groupe III (les virus à ARN double brin)
- ✚ Le groupe IV (les virus à ARN simple brin positif)
- ✚ Le groupe V (les virus à ARN simple brin négatif)
- ✚ Le groupe VI (les Rétrovirus)
- ✚ Le groupe VII (les pararétrovirus) (Baltimore, 1971).

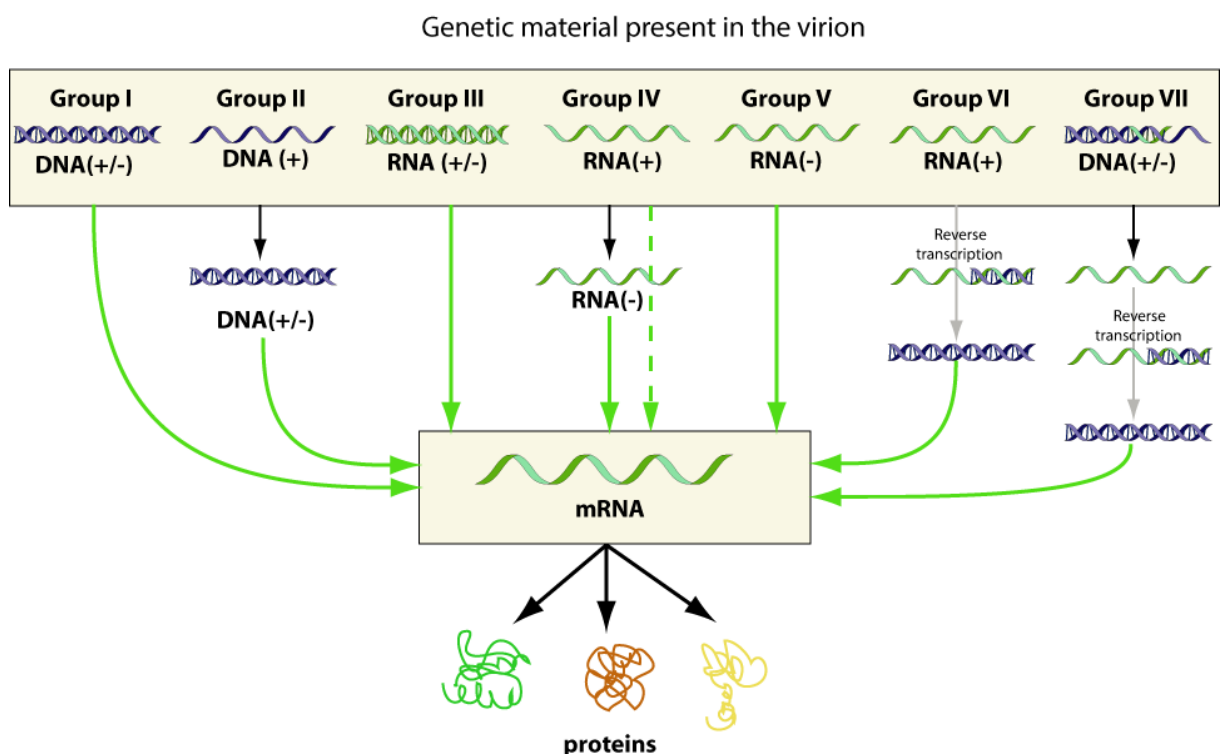


Figure n° 3 : Représentation de la classification de Baltimore. Tirée du site ViralZone,2017.

La classification actuelle des virus repose sur un mélange des classifications d'A. Lwoff et D. Baltimore (**Büchen-Osmond, 2003a**). Elle est dirigée par la Comité International de Taxonomie des Virus (ICTV) créé en 1966. Celui-ci émet régulièrement des rapports faisant état de la classification virale réactualisée (8th ICTV Report, 2005). Il a également élaboré une

Chapitre I : *Généralité sur les virus*

base de données universelle référençant tous les virus décrits (**Büchen-Osmond, 2003b**). La nomenclature utilisée en taxonomie virale est très codifiée : les noms d'ordres se terminent par (virales), ceux de familles par (viridae) et ceux de genres par (virus). Dans le monde viral, la notion d'espèce a souvent été soumise à la controverse. Depuis 1991, l'ICTV a retenu comme définition celle de M. H. van Regenmortel : « L'espèce virale est une classe de virus polythétiques qui constituent une lignée répliquative et qui occupent une niche écologique particulière. » (**Van Regenmortel, 1999 ; Büchen-Osmond, 2003a**).

En 2020, 4 Domaines, 9 Règnes, 16 Phylums, 2 Sous-Phylum, 36 Classes, 55 Ordres, 8 Sous-Ordres, 168 Familles, 103 Sous-Familles, 1421 Genres, 6590 Espèces de virus ont été définis par l'ICTV (**ICTV, 2020**).

Chapitre2

Coronavirus (covid-19)

Chapitre3 : La pandémie en Algérie

1. Découverte :

Le premier signalement d'un coronavirus humain remonte à 1965 lorsque Tyrrell et Bynoe (1965) ont isolé un virus des lavages nasaux d'un enfant de sexe masculin. L'enfant présentait des symptômes et des signes typiques d'un rhume et le lavage s'est révélé capable d'induire un rhume chez des volontaires soumis à une provocation intranasale. Le virus, appelé B814 (d'après le nombre de lavages nasaux), pouvait être cultivé dans des tissus d'organes trachéaux d'embryon humain, mais pas dans des lignées cellulaires utilisées à l'époque pour la croissance d'autres agents étiologiques connus du rhume. **(Tyrrell et Bynoe, 1965).**

En même temps, Hamre et Procknow (1966) caractérisaient cinq «Nouveaux» agents isolés des voies respiratoires des étudiants en médecine atteints de rhume. L'un de ces agents, la souche 229E, a été adapté pour croître dans les cellules WI-38.

Par la suite, Almeida et Tyrrell (1967) ont montré que ces isolats étaient morphologiquement identiques aux virus de la bronchite aviaire et de l'hépatite de souris. !

Mcintosh et ses collègues (1967a), travaillant aux National Institutes of Health de Bethesda, ont ensuite isolé six virus morphologiquement apparentés qui ne pouvaient pas être adaptés à la culture monocouche cellulaire mais qui se développaient dans des cultures d'organes. Deux de ces isolats, OC (pour la culture d'organes) 38 et 43 ont ensuite été adaptés pour croître dans le cerveau de souris allaitantes.

Le terme «coronavirus», qui décrit la morphologie caractéristique de ces agents, a été accepté en 1968 **(Tyrrell et al., 1968a).**

Sept coronavirus peuvent infecter l'homme. Celui qui cause le SRAS est apparu dans le sud de la Chine en 2002 et s'est rapidement propagé à 28 autres pays. Plus de 8 000 personnes ont été infectées en juillet 2003 et 774 sont décédées. Une petite épidémie en 2004 n'a impliqué que quatre cas supplémentaires. Ce coronavirus provoque de la fièvre, des maux de tête et des problèmes respiratoires tels que la toux et l'essoufflement **(Zhong et al., 2003 ; Chinese SMEK, 2004).**

Le syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS) est un trouble respiratoire aigu causé par le coronavirus MERS ou MERS-CoV. Elle est responsable de la mort de plus de 587 personnes dans le monde entre 2012 à 2015 dans 24 pays ; et dont les pays du Moyen-Orient sont au sommet. Le plus grand nombre de cas a été signalé en Arabie saoudite **(Bermingham et al., 2012 ; Zaki et al., 2012 ; MOH, 2015).**

Chapitre3 : La pandémie en Algérie

2. Définition et structure :

Les coronavirus sont des virus sphériques enveloppés, de 60 à 220 nm de diamètre, dont la structure, en partie encore hypothétique, comporterait une nucléocapside hélicoïdale à l'intérieur d'une capsid de structure icosaédrique, elle-même entourée d'une enveloppe membranaire. Ils ont été nommés d'après leur aspect en couronne en microscopie électronique (Figure n°4) provient de l'aspect des spicules formés par la protéine S à la surface de l'enveloppe virale (**Risco et al., 1996 ; Vabret et al., 1998**).

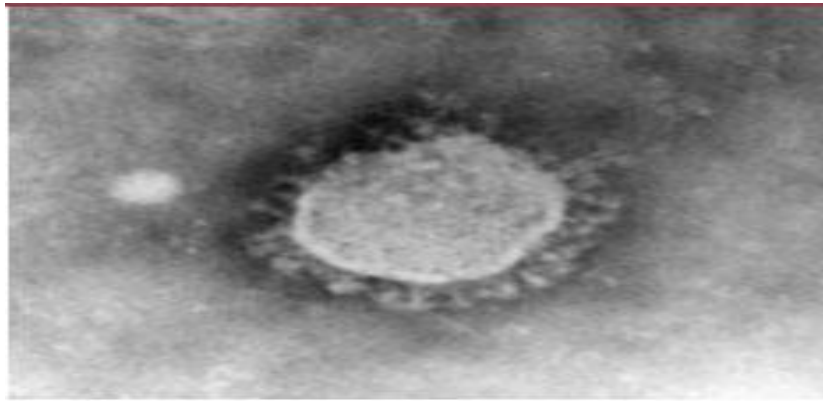


Figure n°4 : Aspect d'un coronavirus en microscopie électronique.

L'enveloppe des coronavirus est formée des protéines S (spike), M et M' (membranaires) et E (enveloppe). La nucléocapside (NC), formée par l'ARN génomique associé à la protéine N, est contenue dans la capsid, elle-même entourée de l'enveloppe (Figure n°5A). L'ARN génomique (brin +) code pour les protéines d'enveloppe et de nucléocapside ainsi que pour la réplicase, transcrite à partir de l'ORF (open reading frame) 1a puis de l'ORF 1b par changement de phase de lecture. La polyprotéine produite par l'ORF 1a/1b est ensuite protéolysée en diverses protéines qui forment le complexe répliatif. Les protéines structurales S, M, N et E sont traduites à partir de la première phase de lecture (en vert) des ARNm initiés en aval dans la séquence génomique du coronavirus. À l'extrémité 5' des ARN, une séquence 5'-leader est présente, identique à l'extrémité 5' de l'ARN génomique (boîte rouge). AAA = polyadénylation (Figure n°5B). (**Enjuanes et al., 2001**)

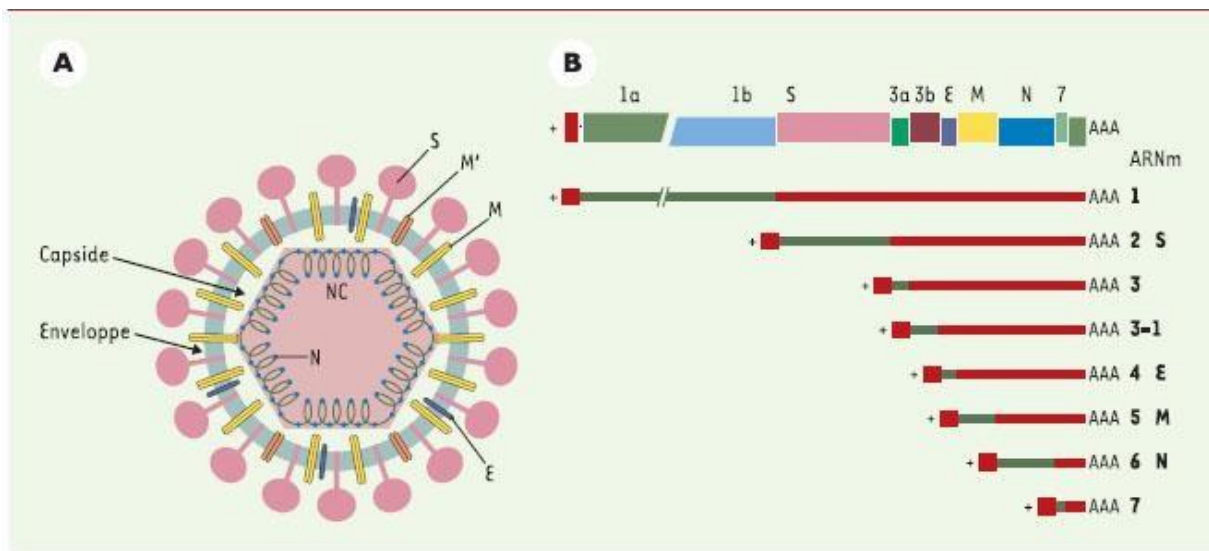


Figure n°5: Structures des coronavirus. A. Représentation schématique d'une particule virale. B. Structure schématique de l'ARN génomique et des ARN subgénomiques d'un coronavirus prototype

3. CYCLE VIRAL :

La stratégie de réplication des coronavirus implique un ensemble imbriqué d'ARN messagers à 3 extrémités polyadénylées communes. Seule la partie unique de l'extrémité 5 est traduite. Les mutations sont de nature courante. De plus, les coronavirus sont capables de recombinaison génétique si 2 virus infectent la même cellule en même temps. (**Lai et Holmes, 2001**).

Tous les coronavirus se développent dans le cytoplasme des cellules infectées, bourgeonnant en vésicules cytoplasmiques à partir du réticulum endoplasmique. Ces vésicules sont extrudées ou libérées de la cellule dans le même délai, puis la cellule est détruite.

Tous les coronavirus du groupe I, y compris le 229E, utilisent l'aminopeptidase N humaine comme récepteur cellulaire. Le virus de l'hépatite de souris, un coronavirus du groupe II, utilise un membre de la famille des antigènes carcinoembryonnaires comme récepteur. Le récepteur de l'OC43 n'est pas connu, mais il peut être l'une de plusieurs molécules de surface cellulaire, y compris l'acide neuraminique 9-O-acétylé et la molécule HLA-I. Le coronavirus du SRAS utilise l'enzyme II de conversion de l'angiotensine comme récepteur cellulaire (Figure n°6)(**Williams et al., 1991 ; Collins, 1994 ; Li et al., 2003 ; Li et al., 2005**).

Chapitre3 : La pandémie en Algérie

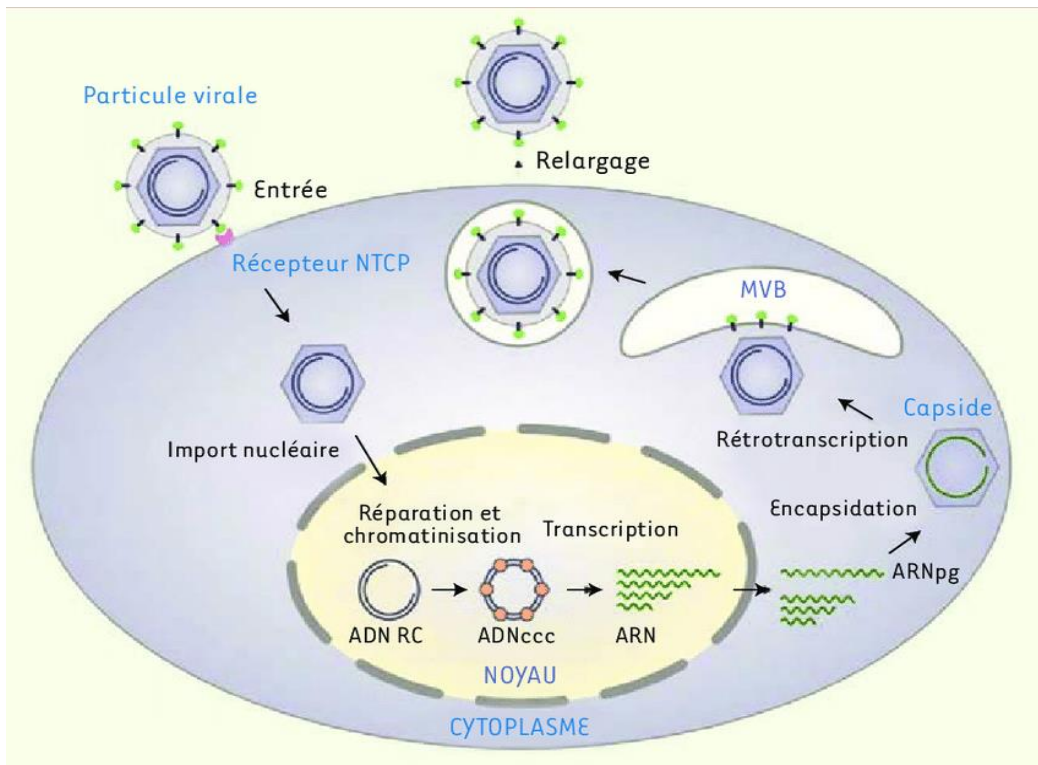


Figure n°6 : Cycle de réplication du SRAS-CoV-2

4. Les symptômes :

La société américaine Web MD, qui fournit des informations de santé, a repris une analyse de l'Organisation Mondiale de la Santé. Celle-ci a été menée auprès de 55 924 cas confirmés (cov 19) en Chine, pour en savoir plus sur le virus et ses symptômes. Voici les signes les plus fréquents et le pourcentage de personnes qui ont souffert, d'après l'étude (tableau n°1)

Chapitre3 : La pandémie en Algérie

Tableau n °1 : les symptômes de covid-19

Les symptômes	Les pourcentages
Fièvre	88%
Toux sèche	68%
Fatigue	38%
Expectorations ou flegme épais des poumons	33%
Essoufflement	19%
Douleurs osseuses ou articulaires	15%
Maux de gorge	14%
Maux de tête	14%
Frissons	11%
Nausées ou vomissements	5%
Nez bouché	5%
Diarrhée:	4%
Toux de sang	1%

Chapitre3 : La pandémie en Algérie

5. Mode de transmission :

Le SRAS-CoV-2 est essentiellement transmis par les voies respiratoires, par les gouttelettes, les sécrétions respiratoires et le contact direct avec la muqueuse buccale ou nasale. Par conséquent, le virus peut être détecté dans des écouvillons buccaux et nasaux. **(Guo et al., 2020).**

Les surfaces oculaires peuvent être une possibilité de transmission, par contamination de l'épithélium conjonctival humain par des gouttelettes contaminées. **(Lu et al., 2020).**

Zhang et al ont proposé que l'expression considérable d'ACE2 dans l'œsophage, l'iléon et le côlon puisse indiquer que le tube digestif est une voie d'infection alternative et potentielle. **(Zhang et al., 2020).**

Guan et al 2020 ont détecté le SRAS-CoV-2 dans le système gastro-intestinal ; des échantillons de tractus, à savoir dans les écouvillons des selles et du rectum. Aussi, ils ont trouvé chez les patients atteints d'une ulcère gastro-duodéal sévère, dans l'œsophage sites d'érosion et de saignement. Ils ont également signalé le SRAS-CoV-2 dans des échantillons de salive et d'urine. **(Guan et al., 2020).**

Zhang et al 2020, ont détecté le virus dans les écouvillons anaux et le sang. Ils ont rapporté que ces échantillons peuvent être positifs même lorsque l'écouvillon oral est négatif. Ces observations suggèrent des fluides fécaux-oraux et corporels comme voies alternatives de transmission. **(Zhang et al., 2020).**

Bien que cette hypothèse soit encore être confirmée, il a été recommandé de tester des échantillons de matières fécales et d'urine afin d'exclure d'autres voies de transmission. (Figure n°7)**(Rothan et Byrareddy, 2020).**

Chapitre3 : La pandémie en Algérie

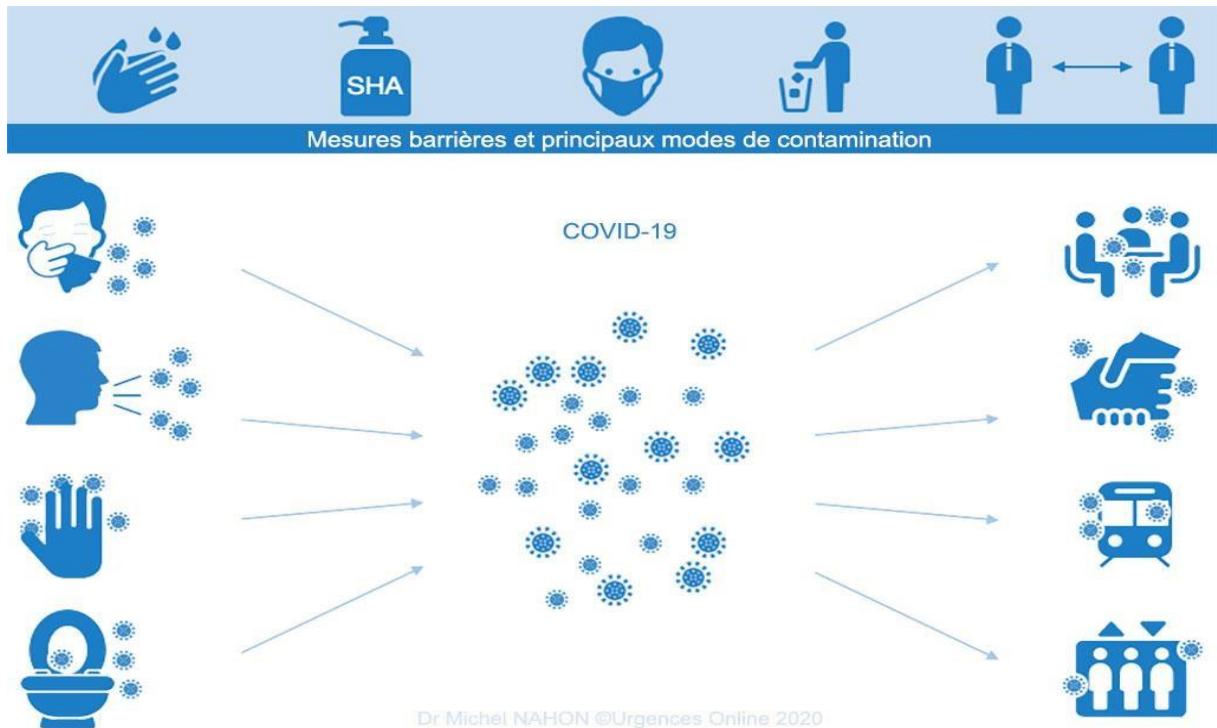


Figure n°7 : Explication du mode de transmission de covid19.

6. Traitement :

Il n'existe actuellement aucun traitement ni vaccin spécifique pour COVID-19. Les traitements utilisés contre Le SRAS-CoV-2 sont basé sur son efficacité sur le SRAS-CoV, le MERS-CoV et d'autres souches antérieures de coronavirus.

Les options de traitement actuellement disponibles comprennent l'hydroxychloroquine, les macrolides, les analogues nucléosidiques et les médicaments anti-inflammatoires. **(Jin et al., 2020 ; Rismanbaf, 2020 ; Rothan et Byrareddy, 2020) .**

La chloroquine et l'hydroxychloroquine ont des effets immunomodulateurs et anti-inflammatoires. Des études *in vitro* ont rapporté que la chloroquine peut inhiber l'infection par le SRAS-CoV-2. Le mécanisme d'action contre le SRAS-CoV-2 implique l'inhibition de la liaison virale aux récepteurs cellulaires, du cycle viral et de la maturation des protéines virales. De plus, ils affectent la signalisation cellulaire et la production des cytokines pro-inflammatoires. Les premières études cliniques disponibles ont montré des résultats prometteurs d'utilisation de ces médicaments dans COVID-19. Cependant, l'existence de problèmes méthodologiques considérables dans ces études ont mis en doute le rôle réel de l'hydroxychloroquine et de la chloroquine dans COVID-19. De plus, les doses de l'hydroxychloroquine recommandée pour COVID-19 est plus élevée que celles généralement utilisées pour les affections chroniques et peut être associée à une toxicité cardiaque

Chapitre3 : La pandémie en Algérie

potentiellement mortelle. Par conséquent, bien que des expériences *in vitro* suggèrent que ces médicaments peut avoir un rôle dans le traitement au COVID-19, les données cliniques actuelles ne soutiennent pas leur utilisation dans cette maladie (**Zhang et al., 2020**) (**Gao et al., 2020**) (**Yao et al., 2020**) (**Sanders et al., 2020**) (**Shukla et al., 2020**) (**Yavuz et al., 2020**).

Comme les macrolides ont une activité antibactérienne et des effets immunomodulateurs et anti-inflammatoires, Gautret et *al*, 2020 ont rapporté que le traitement à l'hydroxychloroquine chez les patients atteints de COVID-19 était associé à une clairance virale et que cet effet était renforcé par co-administration d'azithromycine. Cependant, cette étude avait plusieurs limites, telles que la petite taille de l'échantillon et le suivi limité des patients. De plus, l'hydroxychloroquine et l'azithromycine sont indépendamment associées à l'allongement de l'intervalle QT et la torsade de pointes. Alors, ils doivent être utilisés judicieusement. (**Gautret et al., 2020 ; Ohe et al., 2020**) .

Le remdésivir est un analogue nucléosidique doté d'une activité antivirale étendue qui peut inhiber la réplication de plusieurs coronavirus dans les voies respiratoires. Ce médicament a inhibé l'infection par le SRAS-CoV-2 dans une lignée cellulaire humaine *in vitro*. L'efficacité et l'innocuité du remdésivir n'ont pas été établies dans les essais cliniques (**Cao et al., 2020 ; Wang et al., 2020**).

Le favipiravir est un inhibiteur de l'ARN polymérase dépendant de l'ARN qui peut avoir une activité potentielle contre le SRAS-CoV-2, cependant, des études supplémentaires sont nécessaires avant qu'il puisse être recommandé comme traitement pour COVID-19.

Le lopinavir est un inhibiteur de protéase qui a montré une capacité inhibitrice contre le SRAS-CoV *in vitro*. Il a été utilisé en association avec le ritonavir pour augmenter sa demi-vie plasmatique. Cao et al 2020 ont mené une étude qui n'a montré aucune différence significative concernant le délai d'amélioration clinique, la clairance virale ou les taux de mortalité entre le groupe de patients atteints de COVID-19 ont reçu du lopinavir-ritonavir et celui recevant des soins standard. Les données actuelles montrent que le lopinavir-ritonavir et des études supplémentaires sont nécessaires pour soutenir leur utilisation dans COVID-19 (**Cao et al., 2020 ; Dong et al., 2020**).

Étant donné l'importance du système immunitaire dans la pathogenèse du COVID-19, plusieurs médicaments anti-inflammatoires ont été étudiés comme traitement de cette maladie.

Xu et *al*, 2020 ont signalé que le tocilizumab, un anticorps monoclonal humain recombinant IL-6, était associé à des améliorations radiologiques chez les patients atteints de

Chapitre 3 : La pandémie en Algérie

COVID-19 sévère, suggérant que ce médicament peut être une stratégie thérapeutique pour cette maladie.

Le plasma convalescent ou les immunoglobulines hyperimmunes pourraient être utilisés comme traitement d'appoint, étant donné que les anticorps des patients guéris peuvent aider à la clairance virale chez les personnes infectées. De plus, les immunoglobulines intraveineuses (IgIV) peuvent être utiles dans l'état hyperinflammatoire.

Aucun consensus n'a été atteint concernant l'utilisation de glucocorticoïdes dans COVID-19. Généralement, les corticostéroïdes sont déconseillés dans le traitement de COVID-19 car ils peuvent retarder l'élimination du virus et augmenter le risque des infections secondaire (Mehta et al. 2020).

Galy et al, 2020 ont démontré que l'ivermectine, un agent anti-parasitaire utilisé en toute sécurité chez l'homme, avait une activité antivirale contre le SRAS-CoV-2 *in vitro*, probablement par inhibition de l'importation nucléaire de protéines virales. Les médicaments antiviraux, tels que l'oseltamivir, inhibiteur de la neuraminidase, le ganciclovir, l'acyclovir et la ribavirine ne sont pas recommandés pour COVID-19 (figure n°8) (Galy et al., 2020 ; Guo et al., 2020).

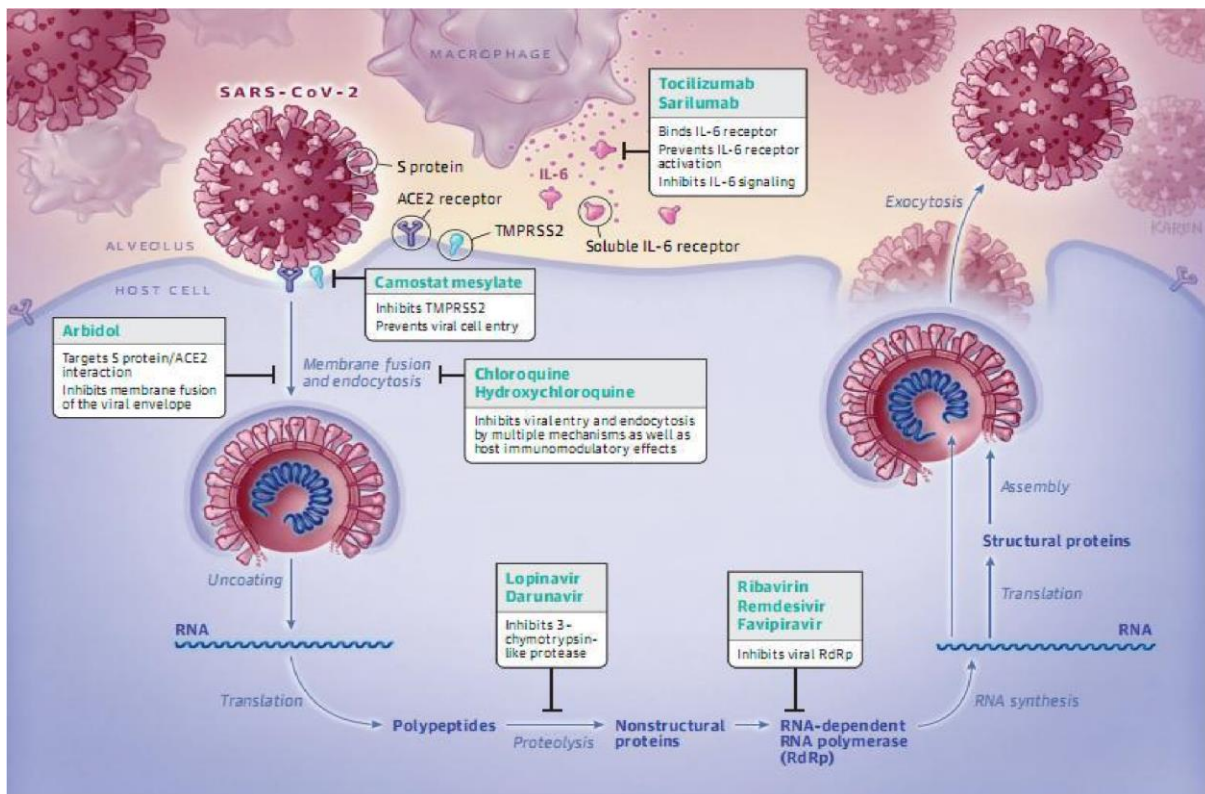


Figure n°8: Traitements pharmacologiques du COVID.

Chapitre3 : La pandémie en Algérie

7. Prevention :

On sait que le coronavirus peut survivre neuf jours sur des surfaces inanimées telles que le plastique ou le métal et, par conséquent, il est recommandé d'utiliser de l'éthanol et de l'hypochlorite de sodium pour les nettoyer (**Rabi et al., 2020**).

Mesures de protection, telles que l'hygiène personnelle, l'utilisation de masques médicaux et la ventilation de la pièce sont également indiquées pour prévenir l'infection et la transmission du SRAS-CoV-2. (**Sun et al., 2020**).

L'éloignement social, l'isolement, la mise en quarantaine à domicile et la fermeture de plusieurs établissements tels que les écoles, les universités et des endroits public sont des mesures supplémentaires pour empêcher la propagation de l'infection (**Agrawal et al., 2020**).

La déclaration précoce de l'infection par le SRAS-CoV-2, le diagnostic et la prise en charge rapides des patients sont des mesures essentiels pour réduire la mortalité et prévenir la diffusion du COVID-19. (**Guan et al., 2020**).

Les travailleurs de la santé doivent utiliser des respirateurs de qualité N95 / FFP, des combinaisons de protection et des lunettes / écrans faciaux et prendre des précautions dans les procédures telles que l'endotrachéale et la succion pour éviter la transmission aérienne du SRAS-CoV-2. (**Singhal, 2020**).

Cependant, l'un des plus grands défis dans le contrôle de la propagation du COVID-19 c'est les personnes asymptomatiques et la sa sensibilité limitée des tests d'acides nucléiques pour le diagnostic de COVID-19 (**Jin et al., 2020 ; Zheng, 2020**).

Chapitre III
La pandémie en
Algérie

Chapitre3 : La pandémie en Algérie

1. Covid19 en Algérie :

Avant l'apparition du COVID-19 dans le pays, l'Algérie était considérée comme l'un des trois pays africains présentant le risque d'importation le plus élevé de COVID-19 en provenance de Chine avec l'Égypte et l'Afrique du Sud (**Gilbert et al., 2020**).

En outre, il faisait partie des 13 pays prioritaires identifiés par l'Organisation mondiale de la santé sur la base de leurs liens directs et du volume de leurs voyages en Chine (**W.H.O, 2020**)

Cependant, comme dans le pays frontalier du Maroc (**El Baz et Boudjemaa, 2020**) ; les premiers cas sont tous venus d'Europe (notamment de France, d'Italie et d'Espagne) (**Lounis, 2020**).

2. Chronologie :

Cependant et malgré le retard de voyage ou de restriction de vol vers la Chine le 3 février 2020, les premiers cas ne sont pas venus de ce pays mais d'Europe (France Italie et Espagne). Le premier cas de Covid 19 a été signalé le 25 février 2020, un ressortissant italien testé positif dans la wilaya d'Ouargla au sud du pays. Le 1er mars 2020, deux cas ont été signalés dans la wilaya de Blida au nord de l'Algérie, à la suite de leurs contacts avec deux ressortissants algériens venus de France qui ont été détectés positifs après leur retour en France. Depuis, une épidémie de covid 19 a commencé dans cette région (Blida). D'autres wilayas ont également déclaré qu'ils étaient affectés par différentes origines importées, en particulier Alger, Oran, Sétif, Bejaia, Tipaza, Aïn Defla, Tizi Ouzou, Skikda et Souk Ahras. Le 15 avril sur 48 wilayas ont enregistré au moins un cas positif. En revanche, le séquençage génomique de la souche algérienne a montré une homologie de 96 à 97% avec la souche française et le virus a été classé dans un groupe génétique qui contient des souches françaises, italiennes et espagnoles renforçant l'hypothèse de son origine importée (**Derrar, 2020**).

3. Prévention :

Peu de temps après la détection des premiers cas, le gouvernement algérien a commencé à mettre en œuvre un ensemble de mesures préventives pour accroître la distanciation sociale et limiter la propagation du virus.

Ces mesures consistent en l'annulation du voyage et l'isolement des citoyens rapatriés, la restriction de tous les rassemblements publics par la fermeture des écoles, des universités et de tous les établissements d'enseignement, des mosquées et des lieux de culte et la suspension des prières collectives, la suspension de tous les transports en commun privés et publics , le

Chapitre3 : La pandémie en Algérie

trafic ferroviaire et enfin une fermeture totale de la wilaya de Blida et un confinement partiel de tous les autres wilayas .

Ces mesures d'abord adoptées temporairement jusqu'au 5 avril ont été reportées à 19, puis 29 et plus tard jusqu'au 14 mai 2020.

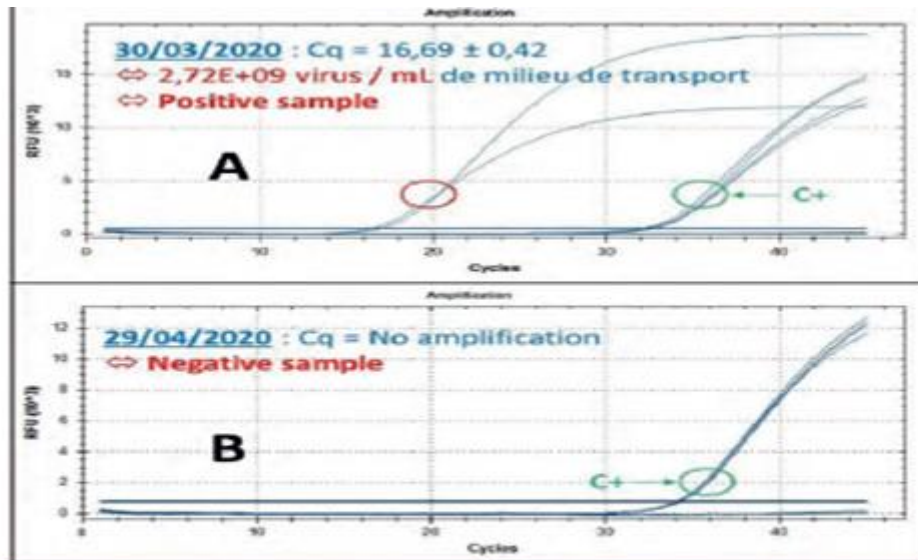
Les résultats de ces mesures ont été jugés satisfaisants par le gouvernement algérien. Cependant, le nombre de cas positifs ces derniers jours à côté des capacités croissantes de tests réalisés est inquiétant. Ce nombre «élevé» est associé à la décision du gouvernement d'alléger ces mesures pour des raisons économiques et sociales puisque ces jours coïncident avec le début du mois sacré du Ramadan. Par conséquent, un relâchement apparent a été observé qui pourrait conduire à un deuxième pic de la courbe pandémique dans les prochains jours (**Lounis, 2020**).

4. Les techniques de détection de covid19 :

4.1. LA RT-qPCR :

En plus de la présentation clinique, des marqueurs biologiques et de l'imagerie qui contribuent également au diagnostic du COVID, la confirmation de cette maladie virale est faite par l'identification de l'ARN du SARS-CoV-2 dans des échantillons biologiques. Dans ce contexte de diagnostic précoce impératif mais très difficile, la détection du génome viral (ARN) dans les voies aériennes supérieures (i.e. le nasopharynx ou l'oropharynx) est l'un des piliers du diagnostic de l'infection provoquée par SARS-CoV-2. Elle se fait concrètement en analysant la présence du virus au sein d'un écouvillon nasopharyngé prélevé chez un patient suspect. Au laboratoire, nous utilisons le «protocole de Berlin» qui a été développé et mis à disposition dans le monde entier à la mi-janvier 2020 par le professeur Christian Drosten, directeur de l'Institut de virologie de l'hôpital de la Charité à Berlin. Ce test cible le gène E et RdRp du SARS-CoV-2 (Figure n° 9)(**Gala et al., 2020**)

Chapitre 3 : La pandémie en Algérie



Résultat RT-qPCR sur le gène E du SARS-CoV-2: A, test positif (Ct = 20) ; B, test négatif (absence de fluorescence)

Figure n° 9 : Des courbes de résultats de test RT-qPCR

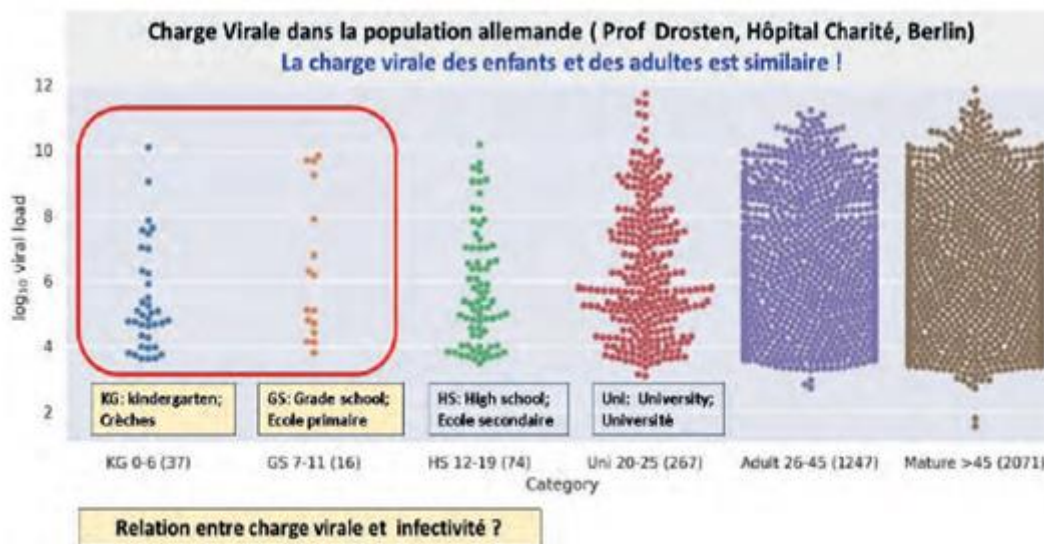


Figure n°10 : Schéma de la charge virale chez la population allemande

La RT-qPCR permet de quantifier la charge virale dans un échantillon et de mesurer l'évolution au cours du temps (Figure 10).

L'analyse par RT-qPCR vient toutefois en complément d'autres investigations (cliniques, biologiques, et radiologiques). Bien que la spécificité de la RT-qPCR pour le diagnostic de la COVID soit élevée, sa sensibilité dépend largement du type d'échantillon, du moment du prélèvement, de la technique d'échantillonnage et de la qualité du test et de l'équipe de test. Ce résultat doit donc être interprété à la lumière de l'ensemble des résultats : trop

Chapitre3 : La pandémie en Algérie

précoce ou trop tardif, il peut ne pas être informatif parce que le patient est dans la phase présymptomatique dans le premier cas, ou déjà en voie de guérison dans le second cas, avec dans ces deux cas une « charge virale indétectable ». Celle-ci est notoirement plus élevée la veille et les premiers jours de l'apparition des symptômes.

Il faut également rappeler qu'un test parfait, spécifique et sensible à 100%, n'existe tout simplement pas, et que le prélèvement lui-même peut être source de résultat négatif, par exemple en raison d'un prélèvement non conforme, car effectué à l'entrée des fosses nasales et non pas en site profond (au contact de la muqueuse du nasopharynx) tel que recommandé. Le rendement de cette analyse dépend donc de facteurs multiples incluant le stade de l'infection, l'expérience du médecin qui pratique l'écouvillonnage nasopharyngé mais aussi la qualité de la méthode PCR utilisée.

Si l'écouvillon nasal est le prélèvement habituel et le meilleur pour confirmer la présence du CoV-2 du SARS dans un «cas suspect», il est utile de rappeler que certains patients le supportent mal. Il requiert donc une certaine compétence de la part du médecin qui prélève l'échantillon. A cet égard, et sur la base de notre propre expérience avec la collecte ce type d'échantillons nasopharyngés, nous pensons qu'un échantillonnage inapproprié peut, en partie, expliquer des résultats qualifiés de «PCR faux négatif» (jusqu'à ~30% dans certaines séries).

Notons aussi que, lorsque l'écouvillon nasopharyngé est difficile à obtenir, un échantillon oropharyngé est une alternative valable, celui-ci étant d'ailleurs la méthode de choix adoptée dans d'autres pays. A l'heure actuelle, on ne dispose de données comparatives de qualité suffisante permettant de comparer la sensibilité des deux méthodes et de juger si l'une est préférable à l'autre. Chez les patients hospitalisés, les échantillons des voies respiratoires inférieures (par exemple, les échantillons de lavage bronchoalvéolaire (BAL), les aspirations endotrachéales, et les expectorations peuvent également être analysées par RT-qPCR. Les échantillons des voies respiratoires inférieures sont toutefois réservés à certains cas d'hospitalisation ou de soins intensifs.

Pour mémoire, la RT-qPCR a également été utilisée sur d'autres types d'échantillons, notamment des échantillons de sang ou de matières fécales, mais ceux-ci ne sont jamais utilisés pour le bilan diagnostique(Gala et al., 2020)

4.2. Tests immunologiques ou tests sérologiques :

Des tests immunologiques permettent de mesurer des anticorps (IgM et IgG circulants) de patients atteints de COVID. On distingue les tests dit tests ELISA et les tests

Chapitre3 : La pandémie en Algérie

immunochromatographiques. Ces derniers incluent les tests rapides de détection d'anticorps et les tests rapides de détection d'antigène.

La question qui se pose est celle de l'utilisation de ces tests comme outil épidémiologique. La réponse à cette question dépend de leur fiabilité en termes de spécificité (éviter les faux positifs) et de sensibilité (éviter les faux négatifs). A ce jour, de très nombreux tests sont proposés, dont de nombreux tests chinois, avec des spécificités et des sensibilités variables mais globalement élevées. La variabilité des résultats dépend de la fenêtre immunitaire. Elle doit être adéquate, ni trop tôt ni trop tard, afin de générer un résultat qui soit interprétable. (Gala et al., 2020)

4.3. L'ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, littéralement « dosage d'immunoabsorption par d'enzyme liée ») :

C'est une technique immuno-enzymatique de détection qui se fait en laboratoire et qui permet de visualiser une réaction antigène-anticorps grâce à une réaction colorée produite par l'action sur un substrat d'une enzyme préalablement fixée à l'anticorps. L'utilisation d'anticorps monoclonaux rend la détection spécifique et la réalisation d'une gamme en parallèle (droite de référence réalisée en diluant de manière sériée avec un contrôle positif) permet de quantifier les anticorps du patient présents dans le sang. Plusieurs tests sont commercialisés dont anti-SARS-CoV-2 ELISA IgG, Euroimmun, Germany, EDI New Coronavirus COVID-19 IgG ELISA, Epitope Diagnostics (EDI), USA, et recomWell SARS-CoV-2 IgG ELISA, Mikrogen, Germany . Une réaction enzymatique rend toutefois cette technique dépendante de la température, du pH et de l'éclairement. Concrètement, l'ELISA nécessite la réalisation de différentes étapes successives : antigène spécifique du virus SARS-CoV-2 (la protéine N contenue dans la nucléocapside virale ou le récepteur de liaison du virus dit RBD (Receptor Binding Domain) est fixé pendant une nuit dans le fond d'un puit d'une plaque 96 puits (« coating ») ; les anticorps présents dans l'échantillon de plasma du patient vont se fixer spécifiquement sur l'antigène. Un anticorps de détection va ensuite fixer les anticorps humains à doser. Ces anticorps de détection sont couplés à une enzyme qui en présence de son substrat le transforme en produit de réaction détectable et mesurable grâce à l'apparition d'une coloration L'intensité de celle-ci est proportionnelle à la quantité d'enzyme présent et donc à la concentration d'anticorps recherché (Figure 11). (Gala et al., 2020)

Chapitre3 : La pandémie en Algérie



Figure n°11 : Test ELISA : A :test préparatoire réalisés dans le laboratoireB-LiFE(CTMA/UCLouvain). B : droite de calibration. C :paque multipuits :échantillons positifs(puits de couleur bleue).

Certaines de ces étapes (dont le coating) prennent plusieurs heures. Le test ELISA ne peut être effectué sur une goutte de sang. Ce n'est donc pas un test rapide et il ne peut être réalisé au lit du malade !

4.4. Les tests rapides immunochromatographiques sur bandelette de nitrocellulose (aussi appelés communément « Lateral Flow Assay » ou « LFA ») :

Par opposition au test ELISA, ce sont des tests rapides qui permettent d'établir un diagnostic en quelques minutes (<15 minutes). Une réaction chimique, enzymatique ou immunologique fait apparaître une coloration particulière permettant d'interpréter immédiatement le résultat. En Belgique, nous disposons du test fabriqué par la firme Zentech dont la spécificité est de 100% et la sensibilité ~98.8% (Figure 12). Ce test détecte la présence d'anticorps humains anti-SARS-CoV-2 dans les échantillons de sérum. La validation sur le plasma et la goutte de sang est en cours d'évaluation. (Gala et al., 2020).

Chapitre3 : La pandémie en Algérie

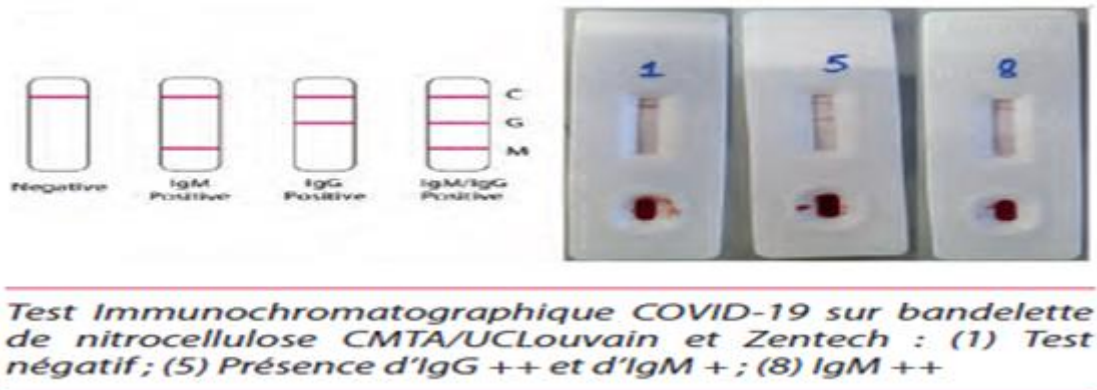


Figure n°12 : Testes immunochromatographique de covid 19.

4.5. Évolution des anticorps sériques :

La plupart des virus à ARN avec un tropisme respiratoire confèrent de fait une bonne immunité protectrice sur le long terme. Les SARS-CoV-2 stimulent une réponse immunitaire. Dans la phase précoce de la maladie, les anticorps IgM commencent à apparaître, de manière inconstante, dans les 5 à 7 premiers jours suivant l'apparition des symptômes avec un temps moyen de séroconversion de 10 à 11 jours. Ils sont habituellement bien détectables après 15 jours, avec un taux de séroconversion proche de 100%, mais ils diminuent ensuite assez rapidement pour disparaître après 6 à 7 semaines (notons qu'au 15ème jour post-infection, le taux de positivité de la RT-qPCR est de moins de 50%). Les IgG sont généralement détectables plus tardivement, habituellement bien détectables 15 jours après le début de l'infection, et leur taux s'accroît progressivement jusqu'à la 5ème ou 6ème semaine après début des symptômes.

Les données sur la séroconversion dans les cas asymptomatiques et modérément symptomatiques sont forcément peu nombreuses car ce type de patients ne fait que très rarement l'objet de tests sérologiques. Lorsqu'ils sont présents, les IgM et/ou IgG sont être un marqueur fiable d'infection silencieuse ou à bas bruit dans cette cohorte peu ou pas symptomatique. Toutefois, le titre en anticorps est très variable d'un patient à l'autre. Les patients d'âge moyen ou très âgés ont des taux plasmatiques significativement plus élevés que les patients jeunes. A l'inverse, le taux d'anticorps est généralement élevé chez les patients ayant présenté un COVID sévère mais leur caractère neutralisant n'est pas fréquemment évalué. (Gala et al., 2020)

4.6. Puissance et persistance de la réaction immunitaire :

Chez certains de ces patients, aucun anticorps n'est détecté, justifiant l'hypothèse que l'immunité anti-SARS-CoV-2 sera de courte durée, et que cette faiblesse apparente de la réponse immunitaire sera associée à un risque réel de réinfections, mais c'est sans compter sur le rôle probable de l'immunité mucoale et cellulaire dans la réponse globale anti-SARS-CoV-

Chapitre3 : La pandémie en Algérie

2 de l'organisme. A titre de comparaison, les anticorps anti-SARS-CoV, cousin proche du SARS-CoV-2, persistaient pendant au moins 1 à 2 ans puis diminuaient rapidement.

Il est intéressant de noter qu'aucune réactivité croisée n'est rapportée entre les anticorps anti-SARS-CoV-2 et les autres types de coronavirus responsables de rhumes banals. Il est également important de noter qu'en raison d'un recul insuffisant, la durée persistance des anticorps après le COVID est actuellement inconnue. Aucune corrélation n'a pu être établie entre les taux d'anticorps et la clairance virale.

Néanmoins, plusieurs questions-clé persistent et nécessitent un recul de longue durée - actuellement insuffisant- par rapport la date des premiers symptômes et la mise en place d'études de population permettant d'apporter une réponse robuste aux nombreuses interrogations dont celles qui suivent :

- Les tests sérologiques sont-ils suffisamment fiables ou interprétables pour en faire un outil épidémiologique d'estimation de l'immunité collective?

Les anticorps sont-ils neutralisants et quel est le délai d'apparition de ces anticorps ?

- Quelle est la corrélation entre les niveaux d'anticorps et la protection contre la réinfection ?

- Quelle est la puissance de cette protection contre une réinfection par le SARS-CoV-2 et sa persistance (en jours, semaines, mois) ?

- Pourquoi certains patients guéris du COVID n'ont-ils pas d'anticorps détectables? Sont-ils à risque de réinfection et si oui dans quel délai?

- Quel est le rôle de l'immunité mucoale (IgA) et de l'immunité cellulaire (cellules NK et lymphocytes T CD-8+ ?

- La réponse humorale prend-elle le relais lorsque l'immunité cellulaire est déficiente ?

(Gala et al., 2020)

Matériels et Méthodes

Matériels et Méthodes

1. La pandémie dans le monde :

On a choisi les trois premiers pays dans les statistiques mondiales du covid 19 : la CHINE, l'Italie, les ETATS UNIS AMERICAINS et cela du 1er cas jusqu'au 15 avril. on a regroupé le nombre de cas positifs, le nombre de décès cumulatif, le nombre de décès par jour et le nombre de guérissons dans un tableau. On a ensuite les représentées sous forme des histogrammes en utilisant Excel 2013.

2. La pandémie en ALGERIE :

On a regroupé le nombre de cas positifs, le nombre de décès cumulatif, le nombre de décès par jour et le nombre de guérissons dans un tableau. On a ensuite les représentées sous forme d'un histogramme en utilisant Excel 2013 et cela du 1er cas jusqu'au 15 avril.

3. La pandémie à Tlemcen :

On a fait l'enregistrement des cas covid19 positifs et des décès chaque jour indiquée par la presse jusqu'au 15 Avril.

4. Enquête pandémique :

Cette enquête était programmée pour se réaliser au niveau de CHU Tlemcen durant le mois d'Avril (tableau n°2).

Tableau n°2 : Tableau des protocoles ou formulaires standardisés D'OMS pour investigations précoces.

Quelles premières enquêtes?	Pour qui?	Pourquoi?	Adresse e-mail générique
Protocole de transmission des premiers cas COVID-19 et de leur contacts étroits (FFX (FFX))	Cas et contacts étroits dans la population générale, ou restreints aux environnements plus « clos » (comme les foyers familiaux, les établissements de santé, les écoles, etc)..	Transmission dans la communauté principalement (ou environnements plus « clos »)	Earlyinvestigations-2019-nCoV@who.int.
Protocole d'étude de transmission du COVID-19 dans les foyers familiaux	Cas et contacts étroits dans les foyers familiaux	Transmission dans les foyers familiaux	Earlyinvestigations-2019-nCoV@who.int.

Matériels et Méthodes

(HH)			
Protocole d'évaluation des facteurs de risque COVID-19 pour le protocole des personnels de santé (HW)	Pour les personnels de santé dans des établissements de soins ou un cas a été confirmé	Transmission sans les établissements de soins	Earlyinvestigations-2019-nCoV@who.int.
Echantillonnages des surfaces pour le COVID-19: un protocole pratique "comment faire" pour les professionnels en santé publiques et en établissement de soins	Pour les surfaces environnementales	Contamination et transmission par les surfaces de contact	Earlyinvestigations-2019-nCoV@who.int
Formulaire et plateforme de caractérisation clinique globale du COVID-19	Pour les cas hospitalisés	Caractérisation clinique	EDCARN@who.int

Résultats et Discussion

Résultats et discussion

1. La Pandémie dans le monde.

1.1. La pandémie en Chine :

Le tableau et la figure présentent les statistiques de la pandémie COV19 en CHINE du 22 Janvier jusqu'aux 15 Avril 2020.

Tableau n°3 : Statistiques de la pandémie COV19 en CHINE

Date	Total cas cumulés	Total des décès cumulés	Nombre décès du jour	Guérisons cumulées
22/01	571	17		
23/01	830	25	8	34
24/01	1287	41	16	38
25/01	1975	56	15	49
26/01	2744	80	24	51
27/01	4515	106	26	60
28/01	5974	132	26	103
29/01	7711	170	38	132
30/01	9692	213	43	172
31/01	11791	259	46	251
01/02	14380	304	45	336
02/02	17250	361	57	483
03/02	20440	425	64	640
04/02	24324	490	65	900
05/02	28018	563	73	1161
06/02	31161	636	73	1548
07/02	34546	722	86	2058
08/02	37198	811	89	2657
09/02	40171	908	97	3289
10/02	42638	1016	108	4004
11/02	44653	1113	97	4757
12/02	58761	1259	146	5919
13/02	63851	1380	121	6731
14/02	66492	1523	143	8104
15/02	68500	1665	142	9427
16/02	70548	1770	105	10852
17/02	72436	1868	98	12560
18/02	74185	2004	136	14384
19/02	74576	2118	114	16165
20/02	75465	2236	118	18316

Résultats et discussion

21/02	76288	2345	109	20667
22/02	76936	2442	97	22409
23/02	77150	2592	150	24742
24/02	77658	2663	71	27238
25/02	78064	2715	52	29757
26/02	78497	2744	29	32503
27/02	78824	2788	44	36125
28/02	79251	2835	47	39010
29/02	79824	2870	35	41833
01/03	80026	2912	42	44506
02/03	80151	2943	31	47212
03/03	80270	2981	38	49874
04/03	80409	3012	31	52052
05/03	80552	3042	30	53734
06/03	80651	3070	28	54410
07/03	80695	3097	27	57073
08/03	80735	3119	22	58608
09/03	80754	3136	17	59905
10/03	80778	3158	22	61492
11/03	80793	3169	11	62801
12/03	80813	3176	7	64121
13/03	80824	3189	13	65555
14/03	80844	3199	10	66920
15/03	80860	3213	14	67762
16/03	80881	3226	13	68696
17/03	80894	3237	11	69609
18/03	80928	3245	8	70428
19/03	80967	3248		71158
20/03	81008	3255	7	71748
21/03	81054	3261		72448
22/03	81093	3270	9	72711
23/03	81171	3277	7	73167
24/03	81218	3281		73658
25/03	81285	3287	6	74059
26/03	81340	3292	5	74596
27/03	81394	3295		74979
28/03	81439	3300	5	75456
29/03	81439	3300		75456
30/03	81518	3305	5	76060
31/03	81554	3312	7	76246
01/04	81589	3318		76416
02/04	81620	3322	4	76579

Résultats et discussion

03/04	81639	3326	4	76763
04/04	81669	3329		76972
05/04	81708	3331		77086
06/04	81740	3331		77175
07/04	81802	3333		77287
08/04	81865	3335		77378
09/04	81907	3336		77463
10/04	81953	3339		77533
11/04	82052	3339		77583
12/04	82160	3341		77671
13/04	82249	3341		77746
14/04	82295	3342		77824
15/04	82341	3342		77900

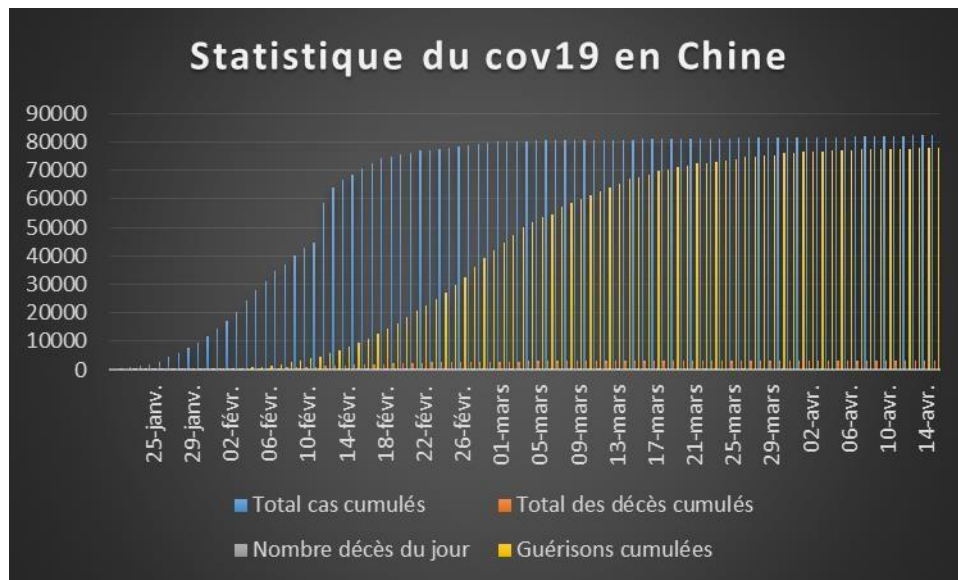


Figure n°13 : Statistique du Cov 19 en Chine

D'après le tableau n°3 et la figure n°13, on constate que le nombre de cas cumulés continue à augmenter progressivement du 22 Janvier jusqu'au 18 Février où il a atteint le pic (74185). Après ce jour, l'augmentation du nombre n'était pas significative. Cependant, le nombre de décès par jour a continué d'élever jusqu'au 23 Février (150), ensuite il a diminué à la fin du mois de mars jusqu'à l'absence total des décès du 4 Avril aux 15 Avril. Le nombre de guérisons cumulées a augmenté progressivement. Par ailleurs, le nombre de décès cumulés était presque stable (≈ 3000).

En effet, les premières infections par ce coronavirus ont été reconnues en décembre 2019 à Wuhan, en Chine et depuis lors, plus de 80000 personnes en Chine ont contracté le COVID19, avec plus de 3000 décès (Zhou et al., 2020).

Résultats et discussion

1.2. La pandémie en Italie :

Le tableau et la figure présentent les statistiques de la pandémie COV19 en Italie du 19 Février jusqu'aux 15 Avril 2020.

Tableau n°4 : Statistiques de la pandémie COV19 en ITALIE

Date	Total cas cumulés	Total décès cumulés	Nbre décès du jour	Guérisons cumulées
19/02	3			
20/02	3			
21/02	20			
22/02	79	1		
23/02	152	2	1	
24/02	229	7	5	
25/02	322	7	0	
26/02	400	12	5	
27/02	650	14	2	
28/02	888	17	3	
29/02	1128	21	4	
01/03	1694	34	13	
02/03	2036	52	18	
03/03	2502	79	27	
04/03	3089	107	28	
05/03	3858	148	41	
06/03	4636	197	49	
07/03	5883	233	36	
08/03	7375	366	133	
09/03	9172	463	97	
10/03	10149	631	168	
11/03	12464	827	196	
12/03	15113	1016	189	
13/03	17660	1266	250	
14/03	21157	1441	175	
15/03	24747	1809	368	
16/03	27980	2158	349	
17/03	31506	2503	345	
18/03	35713	2978	475	1000
19/03	41035	3405	427	1300
20/03	47021	4032	627	1587
21/03	53578	4825	793	2200
22/03	59158	5476	651	7024
23/03	63927	6077	601	7432

Résultats et discussion

24/03	69176	6820	743	8328
25/03	74386	7503	683	9362
26/03	80539	8165	662	10350
27/03	86498	9134	969	10950
28/03	92472	10023	889	12384
29/03	97689	10779	756	13000
30/03	101739	11591	812	14620
31/03	105792	12428	837	15729
01/04	110574	13155	727	16847
02/04	115242	13915	760	18278
03/04	119827	14681	766	19388
04/04	124632	15362	681	20996
05/04	128948	15887	525	21815
06/04	132547	16523	636	22837
07/04	135586	17127	604	24392
08/04	139422	17669	542	26491
09/04	143626	18279	610	28470
10/04	147577	18849	570	30455
11/04	152271	19468	619	32534
12/04	156363	19899	431	34211
13/04	159516	20465	566	35435
14/04	162488	21067	602	37130
15/04	165 155	21645	578	38092

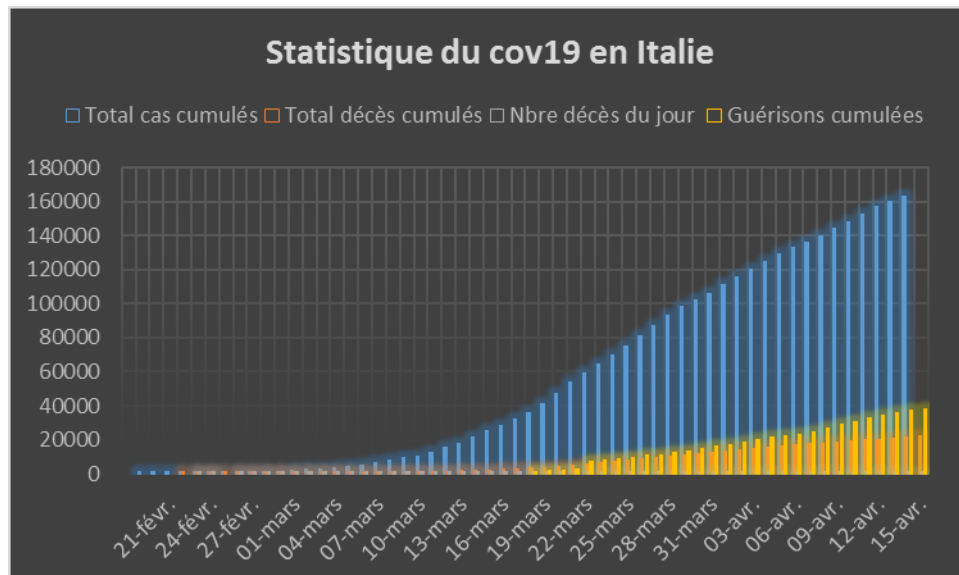


Figure n°14 : Statistique du Cov 19 en Italie.

D'après le tableau n°4 et la figure n°14, on remarque que le nombre de cas cumulés augmente progressivement du 19 Février jusqu'au 15 Avril pour atteindre (165 155). La même chose pour le nombre de décès cumulatif(21645) et les guérisons(38092). Cependant, le nombre

Résultats et discussion

de décès par jour a continué de s'élever jusqu'au 27 Mars avec un taux lourd (969), ensuite il a diminué. Le nombre de guérisons cumulées a augmenté progressivement du 18 Mars, dont on a remarqué les premiers guérisons(1000).

D'après, les médias, les premiers 3 cas était le 19/02. Après, il y avait une explosion des chiffres des cas, car le nombre a commencé de se multiplier avec des % énorme chaque jour (40 à 50 %) jusqu'au 01/03, et le chiffre a augmenté de 3 à 1694.

Après cette phase les chiffres continue toujours de s'explorer avec des % de (20 / 25 %) par jour entre le 2/03 et 14/03. Donc, le chiffre a augmenté de 1694 jusqu'à 21 157.

La 3ème phase de 15/03 jusqu'à le 21/03, le chiffre continue à s'alourdir (15 % par jour) et devient 53 578.

En 4ème phase (22/03 et 29/03), un pourcentage moyen était noté entre 8 et 6% et le chiffre total se transforme de 63927 à 97689.

En dernier, la 5ème phases de 30/03 jusqu'à 15/04, le pourcentage de cumul par jour est diminué (04 à 02%). Mais le nombre continue toujours à s'amplifié, car il était déjà énorme et devient 165155 cas

Les premiers décès était le 22/02 et le chiffres a commencé de se multiplier de manière horrible (40 ... 50 ...70 % jusqu'à 100% par jour le 15/03). Ensuite, le taux commence à se diminuer dès le 28/03 (-8% ...-15% ...-23%).

Le nombre de guérison depuis le 18/09 (1000) n'arrêtait pas de s'améliorer avec des moyennes importants (1000 à 8000 en une semaine), et puis de 8000 à 16847 dans la 2eme semaine.

L'Italie est maintenant deuxième derrière la Chine en termes de cas et avec plus du double du nombre de décès. L'Italie a l'une des populations les plus anciennes du monde, avec 23% de 65 ans ou plus, ce qui explique en partie pourquoi son taux de létalité (7,2%) est tellement plus élevé qu'en Chine (2,3%) et dans d'autres pays (**Onder et al., 2020**). Les États-Unis ont également connu une augmentation spectaculaire du nombre de cas et se classent désormais au troisième rang, la grande majorité des décès survenant chez des personnes âgées de 65 ans ou plus. Les personnes âgées dans les établissements de soins pour personnes âgées et les maisons de retraite ont un risque de décès encore plus élevé compte tenu de leur âge et de leurs comorbidités, confus par le manque de capacité à se distancier socialement du personnel et des autres résidents.

L'Italie a été aux prises avec des décisions sur les patients qui devraient être prioritaires pour la ventilation lorsque les lits et les ventilateurs des unités de soins intensifs (USI) sont

Résultats et discussion

limités et cela est principalement dû aux décisions basées sur l'âge (avec un seuil de coupure aussi jeune que 65 ans dans certaines régions (**Lintern, 2020**)).

En tout état de cause, c'est essentiellement dans la démographie de l'Italie que l'on trouve une explication au fait que ce soit le deuxième pays le plus touché dans le monde. L'Italie comporte l'une des populations les plus âgées d'Europe... et même du monde, derrière le Japon. En 2019, selon les chiffres des Nations unies, 23 % des résidents italiens étaient âgés de 65 ans ou plus. C'est davantage que dans n'importe quel autre pays d'Europe (20,4 % en France ; 18,8 % en Europe du Nord ; 20,6 % en Europe de l'Ouest ; 21,1 % en Europe du Sud). Cela se reflète sur l'âge médian : en 2020, il est de 47,3 en Italie.

LE SYSTÈME SANITAIRE ITALIEN EST SATURÉ : Cette spécificité entraîne une deuxième explication sur la gravité de l'épidémie Covid-19 dans le pays : plus il y a de personnes fragiles, plus le coronavirus se propage, ce qui provoque une surcharge des infrastructures médicales dans les régions les plus touchées (comme en Lombardie). En Italie, les autorités sanitaires sont dépassées : des cas sont détectés tardivement ou trop tard ou ne peuvent plus être pris en charge correctement. Cette saturation provient aussi du fait que le pays ait été touché très tôt dans la crise, laissant peu de temps à la préparation.

Comme le rapportent L'Obs et l'AFP, les médecins locaux témoignent qu'ils se retrouvent à choisir qui soigner. « On décide en fonction de l'âge et l'état de santé. Si une personne entre 80 et 95 ans a une grave insuffisance respiratoire, il est vraisemblable qu'on ne poursuivra pas. »

1.3. La pandémie aux Etats Unis Américains :

Le tableau et la figure présentent les statistiques de la pandémie COV19 aux Etats Unis Américains du 24 Février jusqu'aux 15 Avril 2020.

Tableau n°5: Statistiques de la pandémie COV19 aux Etats Unis Américains

Date	Total cas cumulés	Total décès cumulés	Nbre décès du jour	Guérisons cumulées
24/02	14			
25/02	14			
26/02	15			
27/02	15			
28/02	19			
29/02	24			
01/03	42	2		

Résultats et discussion

02/03	57	6	4	
03/03	85	9	3	
04/03	111	11	2	
05/03	175	11	0	
06/03	252	14	3	
07/03	352	19	5	
08/03	495	21	2	
09/03	643	26	5	
10/03	932	31	5	
11/03	1200	37	6	
12/03	1561	41	4	
13/03	2161	49	8	
14/03	2794	56	7	
15/03	3466	62	6	
16/03	4353	75	13	
17/03	5637	96	21	
18/03	8054	122	26	
19/03	11913	174	52	
20/03	17235	229	55	
21/03	23623	296	67	
22/03	32761	405	109	
23/03	42752	516	111	
24/03	51825	670	154	
25/03	64661	929	259	
26/03	81781	1147	218	
27/03	100292	1476	329	2465
28/03	121099	2038	562	3231
29/03	141701	2462	424	4559
30/03	162126	2968	506	5506
31/03	185791	3737	769	7251
01/04	213372	4757	1020	8878
02/04	243762	5926	1169	10403
03/04	275586	7087	1161	12283
04/04	308853	8407	1320	14825
05/04	337072	9619	1212	17977
06/04	366667	10783	1164	19573
07/04	397505	12794	2011	21674
08/04	429052	14695	1901	22891
09/04	462780	16544	1849	25928
10/04	496535	18586	2042	27314
11/04	525396	20462	1876	30453
12/04	555313	22019	1557	32634

Résultats et discussion

13/04	580619	23528	1509	36948
14/04	607670	25831	2303	38820
15/04	636350	28325	2494	48708

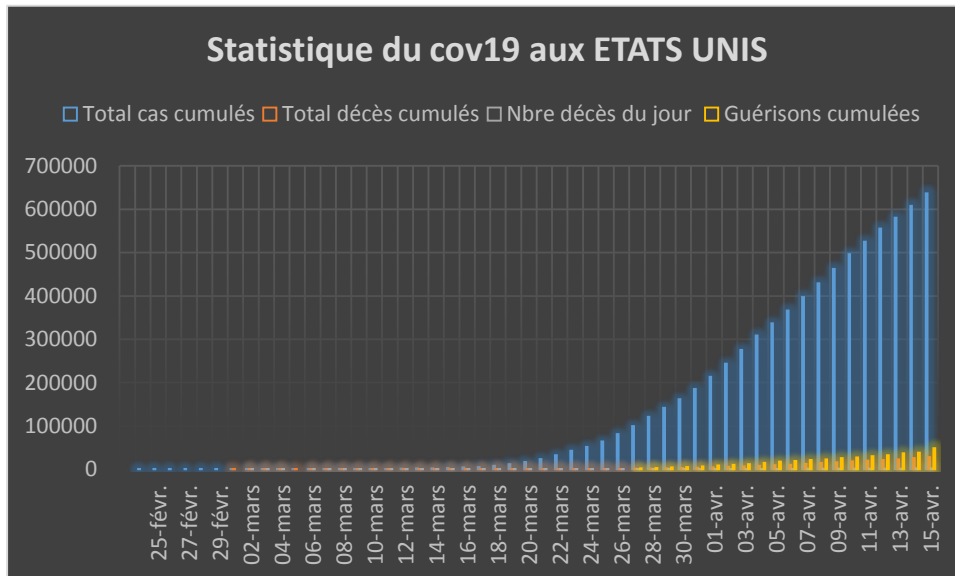


Figure n°15 : Statistique du Cov 19 aux Etats Unis American

D'après le tableau n°5 et la figure n°19, on conclue que le nombre de cas cumulés s'élève progressivement du 25 Février jusqu'au 15 Avril pour atteindre (636350). La même chose pour le nombre de décès cumulatif(28325) et les guérisons(48708). Par ailleurs, le nombre de décès par jour a continué d'augmenter jusqu'au 15 Avril (2494). Le nombre de guérisons cumulés a augmenté progressivement du 27 Mars (2465).

COVID-19 est principalement une maladie des personnes âgées. Aux États-Unis, 31% des cas de COVID-19 sont survenus chez des personnes de plus de 65 ans et 6% de plus de 85 ans. Les personnes de 65 ans et plus représentent 45% des hospitalisations, 53% des admissions aux soins intensifs et 80% des décès. Le taux de létalité augmente avec l'âge, de 35% entre 65-74 ans, 4-11% 75-84 ans et 10-27% au-dessus de 85 ans. Ces statistiques américaines sont généralement similaires à celles rapportées dans d'autres pays comme la Chine et l'Italie (**Porcheddu et al., 2020 ; Livingston et Bucher., 2020**). Les personnes âgées sont également plus susceptibles d'avoir des comorbidités qui augmentent le risque de mortalité et morbidité « hypertension, diabète et maladie coronarienne » (**Zhou et al., 2020**). De plus, les jeunes adultes meurent aussi de COVID-19 - c'est une menace pour tout le monde - cependant, les personnes âgées sont les plus touchées par la pandémie.

Résultats et discussion

2. La pandémie en Algérie :

Le tableau et la figure présentent les statistiques de la pandémie COV19 en Algérie du 21 Mars jusqu'aux 15 Avril 2020.

Tableau n°6 : Statistiques de la pandémie COV19 en Algérie

Dates	Total cas cumulés	Total décès cumulés	Nbre décès du jour	Guérisons cumulées
21/03	139	17	0	
22/03	201	17	0	
23/03	230	19	2	
24/03	264	21	2	
25/03	302	25	4	
26/03	367	26	1	
27/03	409	29	3	
28/03	454	31	2	
29/03	511	35	4	
30/03	584	44	9	
31/03	716	58	14	
01/04	847	58	0	61
02/04	986	83	25	61
03/04	1171	105	22	62
04/04	1251	130	25	90
05/04	1320	152	22	90
06/04	1423	173	21	90
07/04	1468	193	20	113
08/04	1572	205	12	237
09/04	1666	235	30	347
10/04	1761	256	21	405
11/04	1825	275	19	460
12/04	1914	293	18	591
13/04	1983	313	20	601
14/04	2070	326	13	691
15/04	2160	336	10	708

Résultats et discussion

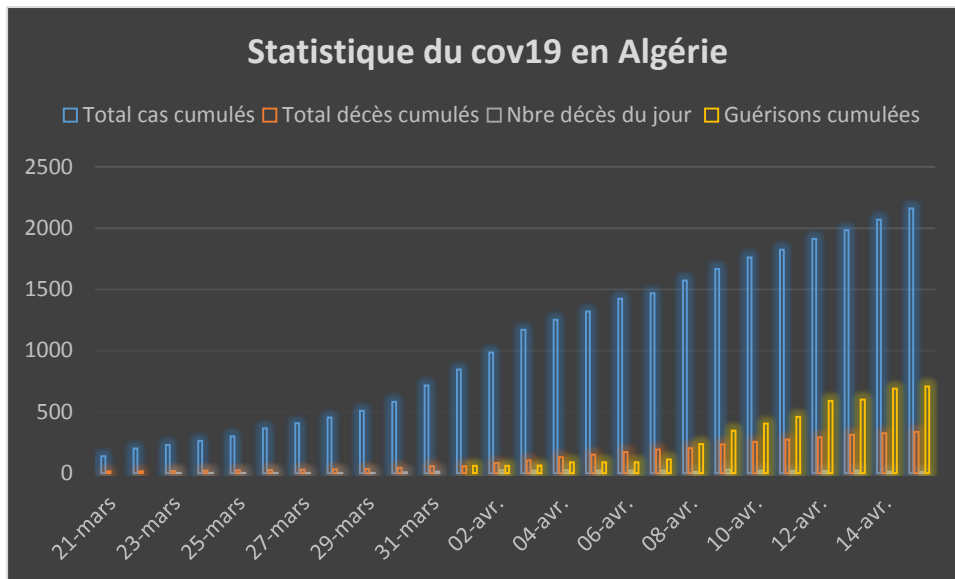


Figure n°16 : Statistiques de la pandémie COV19 en Algérie.

D'après le tableau n°6 et la figure n°16, on constate que le nombre de cas cumulés s'élève progressivement du 21 Mars jusqu'au 15 Avril pour atteindre le chiffre 2160. La même chose pour le nombre de décès cumulatif(336) et les guérisons(708). Par ailleurs, le nombre de décès par jour était lourd le 9 Avril (30 décès). Les premières guérisons ont été enregistrées le 1 Avril (61).

D'après les medias, le premier cas était enregistré le 25/02 puis le chiffre a augmenté jusqu'au 139 le 21/03. Le 22/03 y'avais une augmentation de 45% donc le chiffre est devenue 201.

La 2eme phase était entre 23/03 et 30/03 ou il y avait une élévation de (14 et 11 %) par jour. Le 26/03, il y avait un monté de 22%.le nombre total est devenue 584. Le 31/03, il y avait un accroissement de 23%(716).

La 3eme phase entre le 04/04 et le 15/04, on a noté une régression du taux (7% et 4%). Le chiffre total des cas marqué le 15/04 était 2160.

Concernant les décès, le 22/03 on a marqué un nombre total de 17 morts. Puis, le chiffre a commencé de progresser avec une moyenne de 2 / 3 décès par jour jusqu'à le 29/03.

Le 30/03 Il y avait 9 mort et le 31/03 était enregistré 14 morts. Après, les chiffres ont été amplifiés ... avec un taux de 20 à 25 morts par jour.

3. La pandémie à Tlemcen

3.1. Les statistiques de la pandémie :

Le premier cas de Cov19 à Tlemcen a été enregistré le 23 Mars. Le 24 et le 25 Mars, il y avait 0 cas, avant de marqué 6 cas le 26 Mars, aucun nouveaux cas détecté en 27, 28, 29 et

Résultats et discussion

30 Mars. Le 31 Mars, on a marqué 5 cas, le jour suivant le 1er avril un seul cas, puis 0 cas le 2 avril, ensuite il y avait une explosion le 3 avril (19 cas) , le 4 avril le nombre de cas se réduit.

Le 5 avril (4 cas), le 6 Avril (2 cas), le 7avril (1 cas). Le 8. 9. 10. 12 .13.14 et 15 Avril, on n'a pas enregistré de nouveaux cas, par contre il y avait 2 cas le 11 avril.

Au cours de cette période [23 mars (premier cas) au 15 avril], il y avait 3 décès. Le premier était en 1er avril et les deux autres le 4 avril ().

3.2. Les mesures sanitaires :

Le 10 mars, le ministre de la Santé, Abderahmane Benbouzid, annonce les instructions du président de la République Abdelmadjid Tebboune, sur l'interdiction des rassemblements sportifs, culturels, politiques, salons et foires. Ainsi que, les matchs de football se dérouleront sans public.

Le président de la République Abdelmadjid Tebboune, dans l'après-midi du 12 mars 2020, a ordonné la fermeture de toutes les écoles (trois cycles d'enseignement : primaire, moyen et secondaire), les universités, les centres de formation professionnelle, ainsi que tous les établissements d'enseignement, à compter du 12 mars jusqu'à la fin des vacances du printemps le 5 avril, à l'exception des facultés où se déroulent des examens de rattrapages.

Le 17 mars 2020, le ministère des Affaires religieuses et des Wakfs, a ordonné, la fermeture de toutes les mosquées et les lieux de culte sur le territoire algérien et la suspension de toutes les prières collectives jusqu'à nouvel ordre. L'appel à la prière est cependant maintenu.

Le 19 mars, de nouvelles mesures sanitaires ont été prises par le président de la République, Abdelmadjid Tebboune, lors d'une réunion complémentaire à la séance de travail du 17 mars. Il a ordonné la suspension de tous les moyens de transport en commun publics et privés à l'intérieur des villes et inter-wilaya ainsi que le trafic ferroviaire, la démobilitation de 50 % des employés avec maintien du salaire, la démobilitation des femmes travailleuses ayant des enfant à bas âge et la fermeture temporaire des Cafés et restaurants dans les grandes villes. Ces mesures s'appliqueront du 22 mars au 4 avril, prolongeables en fonction de la situation.

Le 30 mars, le ministère de l'Éducation nationale annonce la prolongation des vacances scolaires de printemps au 19 avril 2020.

✓ **La restriction des voyages :**

Le 13 mars, Air Algérie a décidé de suspendre temporairement tous ses vols de et vers la France au départ des villes de Sétif, Batna, Tlemcen, El Oued, Biskra, Chlef, Bejaïa et

Résultats et discussion

Annaba et de les réduire au départ d'Alger, Oran et Constantine à partir du 14 mars au 4 avril 2020, et de suspendre tous ses vols de et vers l'Espagne à compter du 16 mars au 4 avril 2020 ✓ Confinement sanitaire :

Le 4 avril, le confinement partiel de 19 heures à 7 h a été appliqué. Puis, les horaires du confinement partiel ont été élargis de 15 heures à 7 heures du matin. La mesure entre en vigueur le 5 avril et s'applique jusqu'au 19 avril.

3.3. L'enquête pandémique :

Vue la situation sanitaire liée au COV19, cette partie n'était pas réalisée

Conclusion

Au terme de ce travail et après avoir réalisé une lecture bibliographique sur le virus de covid 19 ; Nous retenons que le virus a commencer en chine et puis il s'est transmis dans le monde. Les chiffres des cas, des morts, des guérissons... se diffèrent d'un pays a un autre (CHINE, Italie, les ETATS UNIS et l'Algérie.).

L'objectif première de notre travail consiste a étudier les chiffres des cas, des morts, des guéries en Algérie et spécialement notre wilaya de TLEMCCEN et les mesures sanitaires nécessaire.

Parmi les solutions proposées :

- Nous prions Dieu de lever cette pandémie.
- Respecter les mesures sanitaires.
- La conscience de peuple et très importante (ce n'est pas un jeu).
- Campagnes volontaires pour fournir les outils nécessaires pour éradiquer la maladie.
- L'importation d'un vaccin efficace.
- Le peuple doit être solidaire et fais la main en main pour dépasser cette mauvaise période.
- Et enfin, espérant que les scientifiques Algériens s'interagir pour chercher des solutions de cette pandémie comme leur collègue en monde entier

Références bibliographiques

1. **Ackermann H.-W.** (2007). 5500 phages examined in the electron microscope. *Archives of virology*, 152(2), 227—43.
2. **Abrescia N. G. A., Bamford D. H., Grimes J. M., et Stuart D. I.** (2012). Structure unifiés the viral universel. *Annual review of biochemistry*, 81, 795—822.
3. **Ackermann H.-W., et Prangishvili D.** (2012). Prokaryote viruses studied by electron microscopy. *Archives of virologie*, 157(10), 1843—9.
4. **Adams MJ, Lefkowitz EJ, King AMQ, Carstens EB** (2013) Recently agreed changes to the statutes of the international committee on taxonomy of viruses. *Arch Virol* (in press).
5. **Agrawal S, Goel AD, Gupta N.** Emerging prophylaxis strategies against COVID-19. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2020 (in press).
6. **Almeida, J. D., and Tyrrell, D. A. J.**, 1967, The morphology of three previously uncharacterised human respiratory viruses that grow in organ culture, *J. Gen. Virol* **1**:175.
7. **Berche, P.**, 2007. Une histoire des microbes, John Libbe. ed.
8. **Bath C., Et Dyal-Smith M. L.** (1998). His1, an archaeal virus of the fuselloviridae family that infects *Haloarcula hispanica*. *Journal of virologie*, 72(11), 9392—5.)
9. **Barré-Sinoussi, F., Chermann, J., Rey, F., Nugeyre, M., Chamaret, S., Gruest, J., Dauguet, C., Axler-Blin, C., Vézinet-Brun, F., Rouzioux, C., Rozenbaum, W Montagnier, L.**, 1983. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*. 220, 868—871.
10. **Baltimore, D.** (1971) Expression of animal virus genomes. *Bacteriological Reviews* 35: 235241.
11. **Büchen-Osmond, C.** (2003a) Taxonomy and classification of viruses. In *Manual of clinical microbiology*, 8th ed. Washington, pp. 1217-1225.
12. **Büchen-Osmond, C.** (2003b) The universal virus database ICTVdb. *Computing in Science & Engineering* 5: 2-11.
13. **Bermingham, A., Chand, M.A., Brown, C.S.**, 2012. Severe respiratory illness caused by a novel coronavirus, in a patient transferred to the United Kingdom from the Middle East, September 2012. *Euro Surveill*. 17, 20290.
14. **Cao Y, Deng Q, Dai S.** Remdesivir for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 causing COVID-19: an evaluation of the evidence. *Travel Med Infect Dis*. 2020 (in press).

- 15.Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al.** A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe covid-19. *N Engl J Med.* 2020 (in press).
- 16.Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM.** The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res.* 2020 (in press).
- 17.Collins AR.** Human coronavirus OC43 interacts with major histocompatibility complex class I molecules at the cell surface to establish infection. *Immunol Invest.* 1994;23:313–321.
- 18. Chinese SMEC.** Molecular evolution of the SARS coronavirus during the course of the SARS epidemic in China. *Science.* 2004; 303: 1666±1669.
- 19. Dong L, Hu S, Gao J.** Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Drug Discov Ther.* 2020 (in press).
- 20.El Baz S, Boudjemâa I.** Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Morocco interrupting the transmission by ethics, logistic and therapeutic efforts. *J Clin Experim Invest.* 2020;11(4):em00743.
- 21.Enjuanes L, Sola I, Almazan F, et al.** Coronavirus derived expression systems. *J Biotechnol* 2001; 88: 183–204.
- 22.François, 2017**
- 23.Fauquet, C.M.** (2002) Viral classification and nomenclature. In *Encyclopedia of life science.* www.els.net (ed).
- 24.Gilbert M, Pullano G, Pinotti G, Valdano E, Poletto C, Boëlle PY, et al.** Preparedness and vulnerability of African countries against importations of COVID-19: a modelling study. *Lancet* 2020:395.
- 25.Gupta PK, Bhaskar P, Maheshwari S.** Coronavirus 2019 (COVID-19) Outbreak in India: A Perspective so far. *J Clin Exp Invest.* 2020;11(4):em00744.
- 26. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, et al.** The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. *Mil Med Res.* 2020 (in press).
- 27. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al.** Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. *MedRxiv.* 2020.
- 28. Gao J, Tian Z, Yang X.** Breakthrough: chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends.* 2020 (in press).
- 29. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al.** Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents.* 2020 (in press).

- 30. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, et al.** The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. *Mil Med Res.* 2020 (in press).
- 31. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al.** Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. *MedRxiv.* 2020.
- 32. Gala J L. , Niyabi O. , Durant J F. , Chibani N. , Bentahir M (2020) Méthodes diagnostiques du COVID-19. Louvain Med ; vol (139) ; (N°05-06) ; p 228-235.**
- 33. Häring M., Rachel R., Peng X., Garret R. A., et Prangishvili D.** (2005). Viral Diversity in Hot Springs of Pozzuoli, Italy, and Characterization of a Unique Archaeal Virus, Acidianus Bottle-Shaped Virus, from a New Family, the Ampullaviridae. *Journal of virology*, 79(15), 9904—9911.
- 34. Holmes, E.C.,** 2009. The origins of RNA viruses, in: *The Evolution and Emergence of RNA Viruses.* pp. 15–28.
- 35. Hamre, D., and Procknow, J. J.,** 1966, A new virus isolated from the human respiratory tract, *Proc. Soc. Exp. Biol.* **121**:190.
- 36. ICTV, 2020**
- 37. Julien J.-P., Lee P. S., et Wilson I. a.** (2012). Structural insights into Key sites of vulnerability on HIV-1 Env and influenza HA. *Immunological reviews*, 250(1), 180—98.
- 38. Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, et al.** Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of COVID-19. *Viruses.* 2020 (in press).
- 39. Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, et al.** Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of COVID-19. *Viruses.* 2020 (in press).
- 40. Lounis M.** COVID-19 in Algeria: Chronology and evaluation of preventive actions. *European Journal of Medical and educational Technologies* 2020;13(1):em2001.
- 41. Lwoff, A.,** 1957. The Concept of Virus. *J. Gen. Microbiol.* 17, 239–253.
- 42. Lwoff, A.,** *Bacteriol. Rev.*, 17, 269-337(1953).
- 43. Lwoff, A.,** 1957. The Concept of Virus. *J. Gen. Microbiol.* 17, 239–253.
- 44. Lwoff, A., Horne, R., and Tournier, P.** (1962) A system of viruses. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology* 27: 51-55.
- 45. Lawrence, J.G., Hatfull, G.F., and Hendrix, R.W.** (2002) Imbrolios of viral taxonomy: genetic exchange and failings of phenetic approaches. *J Bacteriol* 184: 4891-4905.
- 46 . Lai MM, Holmes KV.** Coronaviridae: the viruses and their replication. In: Knipe DM, Howley PM, eds. *Fields Virology.* Philadelphia, PA: Lippincott-Raven, 2001.

- 47. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, et al.** Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*. 2003;426:450–454.
- 48. Li W, Zhang C, Sui J, et al.** Receptor and viral determinants of SARS-coronavirus adaptation to human ACE2. *EMBO J*. 2005;24:1634–1643.
- 49. Lu C, Liu X, Jia Z.** 2019-nCoV transmission through the ocular surface must not be ignored. *Lancet* 2020 (in press).
- 50. Musinguzi G, Asamoah BO.** The Science of Social Distancing and Total Lock Down: Does it Work? Whom does it Benefit?. *Electron J Gen Med*. 2020;17(6):em230.
- 51. Mokili, J.L., Rohwer, F., Dutilh, B.E.,** 2012. Metagenomics and future perspectives in virus discovery. *Curr. Opin. Virol.* 2, 63–77.
- 52. MOH,** Saudi Arabia 2015 report. (<http://www.moh.gov.sa>).
- 53. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ.** COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020 (in press).
- 54. McIntosh, K., Dees, J. H., Becker, W. B., Kapikian, A. Z., and Chanock, R. M.,** 1967a, Recovery in tracheal organ cultures of novel viruses from patients with respiratory disease, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **57**:933.
- 55. Nelson, D.** (2004) Phage taxonomy: we agree to disagree. *J Bacteriol* 186: 7029-7031.
- 56. Ohe M, Shida H, Jodo S, Kusunoki Y, Seki M, Furuya K, et al.** Macrolide treatment for COVID-19: will this be the way forward? *Biosci Trends*. 2020 (in press).
- 57. Porter K., Kukkaro P., Bamford J. K. H., Bath C., Kivelä H. M., Dyll-Smith M. L., et Bamford D. H.** (2005). SH1: A novel, spherical halovirus isolated from an Australian hypersaline lake. *Virologica*, 335(1), 22—33.
- 58. Roine E., et Bamford D. H.** (2012). Lipids of archaeal viruses. *Archaea*, 2012, 384919. .
- Rohwer, F., and Edwards, R. (2002) The Phage Proteomic Tree: a genome-based taxonomy for phage. *J Bacteriol* 184: 4529-4535.
- 59. Rothan HA, Byrareddy SN.** The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun.* 2020 (in press).
- 60. Rismanbaf A.** Potential treatments for COVID-19; a narrative literature review. *Arch Acad Emerg Med*. 2020;8:e29.
- 61. Rothan HA, Byrareddy SN.** The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun.* 2020 (in press).
- 62. Rabi FA, Zoubi MS, Kasasbeh GA, Salameh DM, Nasser AD.** SARS-CoV-2 and coronavirus disease 2019: what we know so far. *Pathogens*. 2020 (in press).

- 63.Risco C, Anton IM, Enjuanes L, Carrascosa JL.** The transmissible gastroenteritis coronavirus contains a spherical core shell consisting of M and N proteins. *J Virol* 1996; 70: 4773–7.
- 64.Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB.** Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 2020 (in press).
- 65.Shukla AM, Archibald LK, Shukla AW, Mehta HJ, Cherabuddi K.** Chloroquine and hydroxychloroquine in the context of COVID-19. *Drugs Context*. 2020.
- 66. Siddiqi HK, Mehra MR.** COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: a clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant*. 2020(in press).
- 67 .Sun P, Lu X, Xu C, Sun W, Pan B.** Understanding of COVID-19 based on current evidence. *J Med Virol*. 2020 (in press).
- 68. Singhal T.** A review of coronavirus disease-2019 (COVID-19). *Indian J. Pediatr*. 2020 (in press).
- 69. Sverzellati N, Milone F, Balbi M.** How imaging should properly be used in COVID-19 outbreak: an Italian experience. *Diagn Interv Radiol*. 2020 (in press).
- 70. Tyrrell DA, Bynoe ML.** Cultivation of viruses from a high proportion of patients with colds. *Lancet*. 1966;1:76–77.
- 71.Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, et al.** ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020 (in press).
- 72.Tyrrell, D. A. J., and Bynoe, M. L.,** 1965, Cultivation of a novel type of common cold virus in organ culture, *Br. Med. J.* **1**:1467.
- 73. Van Regenmortel, M.H.V.** (1999) How to write the names of virus species. *Arch Virol* 144: 1041-1042.
- 74.Vabret A, Brouard J, Petitjean J, Eugene-Ruellan G, Freymuth F.** Infections à coronavirus humains. Importance et diagnostic. *Presse Med* 1998; 27: 1813–7.
- 75.Williams RK, Jiang GS, Holmes KV.** Receptor for mouse hepatitis virus is a member of the carcinoembryonic antigen family of glycoproteins. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1991;88:5533–5536.
- 76.Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al.** Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 2020 (in press).

- 77. Yavuz SS, Ünal S.** Antiviral treatment of COVID-19. *Turk J Med Sci.* 2020 (in press).
- 78. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, et al.** In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis.* 2020 (in press).
- 79 . Yeager CL, Ashmun RA, Williams RK, et al.** Human aminopeptidase N is a receptor for human coronavirus 229E. *Nature.* 1992;357:420–422.
- 80. Zhong NS, Zheng BJ, Li YM, Poon, Xie ZH, Chan KH, et al.** Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People's Republic of China, in February, 2003. *Lancet.* 2003; 362: 1353±1358.
- 81. Zaki, A.M., van Boheemen, S., Bestebroer, T.M., Osterhaus, A.D., Fouchier, R.A.,** 2012. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N. Engl. J. Med.* 367, 1814–1820.
- 82. Zhang H, Kang Z, Gong H, Xu D, Wang J, Li Z, et al.** The digestive system is a potential route of 2019-nCov infection: a bioinformatics analysis based on single-cell transcriptomes. *BioRxiv.* 2020 (in press).
- 83. Zhang W, Du RH, Li B, Zheng XS, Yang XL, Hu B, et al.** Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerg Microbes Infect.* 2020 (in press).
- 84. Zhang W, Zhao Y, Zhang F, Wang Q, Li T, Liu Z, et al.** Anti-inflammation treatment of severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): from the perspective of clinical immunologists from China. *J Clin Immunol.* 2020 (in press).
- 85. Zheng J.** SARS-CoV-2: an emerging coronavirus that causes a global threat. *Int J Biol Sci.* 2020 (in press).

Webographie

.https://www.coronavirusstatistiques.com/?fbclid=IwAR1lthDPJEyuGr_NAsevJ5LQ54ggFU
mDPGhzdfXTmfzDiboth QZjgcI3c3E .

.Derrar F. Nous n'avons pas besoin d'un dépistage massif. Liberté 2020. Available at:
<https://www.liberte-algerie.com/actualite/nous-navons-pas-besoin-dun-depistage-massif337444>(Accessed: April 17, 2020).

. (Abdelkrim, 2020). <https://www.construction21.org/france/articles/fr/cov19-et-sesavantages-environnementaux.html?fbclid=IwAR1iyZ-AMU2RPivkgV0CFo0jV51SRzc7NqVQGXDDMA-RKhNG97DxdndiCq0>.