

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère d'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Mouhamed El Bachir El Ibrahimi de Bordj Bou Arréridj



Faculté des sciences et des technologies
Domaine des Sciences de la Nature et de la Vie



Filière : Sciences biologiques

Spécialité : Biochimie

Mémoire de master

Thème

**Etude séro-épidémiologique de l'infection par
le virus COVID 19**

Présenté par :
DJEBRANI Antar
MEROUCHE Atef

Encadré par :
Dr. SAMARI Housseem

Promotion : Juin 2021

Jury de soutenance :

Président : Mme BOUMAIZA Souad
Examineur : Mme BELKASMI Farida
Encadrant : Mr SAMARI Housseem

MAB (Université de Bordj Bou Arreridj)
MCB (Université de Bordj Bou Arreridj)
MAA (Université de Bordj Bou Arreridj)

Remerciements

En premier lieu, nous remercions Dieu le tout puissant pour nous avoir donnés la santé, la volonté et le courage sans lesquels ce travail n'aurait pas été réalisé.

*Nous adressons nos sincères remerciements à notre encadreur **Dr SAMARI Housseem**, qui nous a aidé avec ses conseils et ses idées et ne nous a pas épargné ses connaissances derrière lui,*

*On tien a remercié **Dr BOUMAIZA Souad** d'avoir accepté a accepté de présider de jury de ce mémoire.*

*On remercie également **Dr BELKASMI Farida** d'avoir accepté de se joindre à ce jury comme examinateur.*

Nous adressons également nos plus vifs remerciements aux responsables et aux membres d'équipage du laboratoire des analyses médicales, et à tous ceux qui ont contribué à la réalisation de ce travail, de près ou de loin.

Enfin, nous demandons à Dieu tout-puissant que nous avons réussi à préparer ce message, et que Dieu nous aide et nous accorde le succès.

Dédicaces

C'est avec l'aide et la grâce du Dieu que j'ai achevé ce modeste travail que je dédie :

À mes parents, qui ont veillé sur moi depuis mon existence, que le Dieu les préserve et prolonge leur vie, sources constantes d'encouragement, de soutien, de confiance et d'affection.

.....Djebrani Antar



Dédicaces

C'est avec l'aide et la grâce du Dieu que j'ai achevé ce modeste travail que je dédie :

À mes parents, qui ont veillé sur moi depuis mon existence, que le Dieu les préserve et prolonge leur vie, sources constantes d'encouragement, de soutien, de confiance et d'affection.

*À mon frère **Mouhamed**.*

*À ma sœur **Ichrak**.*

À ceux qui ont me soutenir de loin, plus que les autres aux moments de détresse.

*À mon spécial ami **Diaa Eddine** l'héro de la frontière.*

*À mes amis **Yacine Mahsas, Youcef Ragoub, Hamza Lalami et Malik Amine Megueni** qui ont m'accompagné durant cette carrière.*

*À **Dr. Nawel Ben Bouguerra**, pour son grand support et ses précieuses conseils.*

*À **Mr. Mouhamed Deziri**.*

À tous les enseignants qui ont marqué des bons souvenirs, que Dieu les sauve tous.

*.....**Merouche Atef***

SOMMAIRE

LISTE DES FIGURES

LISTE DES TABLEAUX

LISTE DES ABREVIATIONS

Introduction	1
La partie bibliographique	
I.1 Définition de la maladie SARS-CoV 2	2
I.2 L'agent pathogène	2
I.2.1 La classification et la taxonomie	2
I.2.2 La structure	3
I.2.3 Le cycle de vie et de réplication	4
I.2.4 La transmission	5
I.3 La physio pathogénie	5
I.4 Les symptômes de la maladie à COVID 19	6
I.4.1 La période d'incubation	6
I.5 Le diagnostic de COVID 19	6
I.5.1 Le diagnostic biologique moléculaire direct du COVID 19	6
I.5.2 Le diagnostic biologique indirect ou la sérologie du COVID 19	6
I.6 La prophylaxie	8
La partie expérimentale	
II.1 L'objectif de travail	10
II.2 Matériel et méthodes	10
II.2.1 Matériel	10
II.2.1.1 La région d'étude	10
II.2.1.2 Description de la population étudiée	11
II.2.1.3 Le plan d'échantillonnage	11
II.2.1.4 La réalisation des prélèvements	11
II.2.2 Méthodes	13
II.2.2.1 Les techniques de prélèvement	13
II.2.2.2 La technique de Maglumi	13
II.2.2.3 La lecture des résultats	16
II.2.2.4 L'interprétation des résultats	16
II.2.2.5 L'analyse statistique	16
Résultats et discussion	17
III.1 Résultats	17
III.1.1 La séroprévalence individuelle apparente	17
III.1.2 La séroprévalence de l'infection récente et chronique	17

SOMMAIRE

III.1.3 Etude des facteurs de risque liés à la présence de COVID 19.....	18
III.1.3.1 Le sexe.....	18
III.1.3.2 L'âge.....	19
III.2 Discussion	21
III.2.1 La séroprévalence individuelle apparente	22
III.2.2 La séroprévalence de l'infection récente et chronique	22
III.2.2 Les facteurs de risques	23
Conclusion et recommandations	24

Références

Annexe

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Coronavirus de type SARS 2 vu sous un microscope électronique 2

Figure 2 : La structure du SARS-CoV 2 4

Figure 3 : Le cycle de réplication du SARS-CoV 2 avec les différentes molécules et leurs cibles 4

Figure 4 : Différents degrés d'atteinte de pneumonie COVID 19. L'atteinte pulmonaire, évaluée visuellement
comme le ratio du poumon pathologique sur le poumon sain 8

Figure 5 : Carte géographique indique la localisation de la wilaya de Bordj Bou Arreridj. 10

Figure 6 : Une fiche de renseignement clinique sérologie covid 19 vierge. 12

Figure 7 : Un échantillon de sang prêt à être analysé par le système Maglumi 800 13

Figure 8 : Les composants de l'appareil Maglumi 800 14

Figure 9 : La séroprévalence individuelle apparente 17

Figure 10 : La séroprévalence de l'infection récente et chronique vis-à-vis de l'infection par COVID 19. 18

Figure 11 : La variation de séropositivité en fonction de sexe 19

Figure 12 : La variation de la séropositivité de COVID 19 selon l'âge des malades étudiés 20

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Description de la population étudiée..... 11

Tableau 2: La séroprévalence individuelle apparente vis-à-vis de l'infection par COVID 19. 17

Tableau 3: La séroprévalence de l'infection récente et chronique vis-à-vis de l'infection par COVID 19. 18

Tableau 4: La variation de séropositivité en fonction de sexe. 19

Tableau 5: La variation de la séropositivité de COVID 19 selon l'âge des malades étudiés. 20

LISTE DES ABREVIATIONS

ABEI : Amino Butyl Ethyl Isoluminol

ACE2 : Enzyme de conversion de l'angiotensine 2

ARN : Acide ribonucléique

AU : Unité d'absorbance

BPS : Tampon phosphate salin

BSA : Albumine sérique bovine

CLIA : Chemiluminescence immunoassay

COVID 19 : Coronavirus 2019

H1N1 : Hémagglutinine de type 1 et la neuraminidase de type 1

HCoV : Human coronavirus

IC 95% : Intervalle de confiance 95%

ICTV : Comité internationale de la taxonomie des virus

IFN : Interféron

IgA : Immunoglobuline de type A

IgG : Immunoglobuline de type G

IgM : Immunoglobuline de type M

MERS-CoV : Middle East syndrome respiratoire

NGS : Séquençage de nouvelle génération

OMS : Organisation mondiale de la santé

Protéine E : Protéine enveloppe

Protéine M : Protéine membranaire

Protéine N : Protéine nucléocapside

Protéine S : Protéine Spike

RT-PCR : Réaction en chaîne par polymérase en temps réel

LISTE DES ABREVIATIONS

SARS-CoV 1 : Syndrome aigue respiratoire sévère Corona virus

SARS-CoV 2 : Syndrome aigue respiratoire sévère 2 Corona virus

SRA : Système Rénine Angiotensine

TDM : Tomodensitométrie

TMPRSS 2 : protéase transmembranaire à sérine 2

ULR : Unité de lumière relative

Introduction :

L'humanité a connu à travers le temps des périodes de propagation des épidémies mondiales, l'une des plus graves qui ait jamais frappé l'humanité : la pandémie grippale de 1918 également connue sous le nom de grippe espagnole est due à une souche (H1N1). Récemment, l'OMS a officiellement déclaré la nouvelle épidémie d'infections à coronavirus COVID 19, causé par une souche coronavirus SARS-CoV 2 (severe acute respiratory syndrome), responsable d'un syndrome respiratoire aigu, comme une pandémie le 11 mars 2020, après qu'elle se soit propagée à plus de 80 pays. En Algérie, cependant, le premier cas a été signalé le 1 Mars 2020. Différentes techniques sérologiques de diagnostic ont été proposées, la Maglumi 800 est une méthode rapide et économique qui utilise le principe CLIA, elle est d'exécution facile sur le terrain avec une réponse plus précoce et plus durable. Le manque de donnée sur la prévalence de COVID 19 et sur les facteurs de risque dans la région de la Wilaya de Bordj Bou Arreridj et le nombre extrêmement croissant des victimes en Algérie nous a mené à réaliser cette première étude au niveau régionale comprend un examen de la répartition par âge et sexe des cas confirmés par COVID 19 dans la Wilaya, de manière aussi appropriée et précise que possible. Sur une population de 1569 personnes, dont 706 ont une confirmation d'infection par CLIA Maglumi 800 (résultat positive). Enfin, l'objectif du présent travail a été aussi de déterminer les catégories d'âge et le sexe le plus exposés à la maladie, destinée à aider les responsables de wilaya de manière à lancer une action communautaire et des mesures préventive précoces ciblées et agressives prises pour contenir le virus.



La partie bibliographique

I.1 Définition de la maladie SARS-CoV 2 :

La maladie de SARS-CoV 2 (Syndrome aigue respiratoire sévère 2) est une maladie apparue la fin 2019 en Chine, causée par le virus SARS-CoV 2 responsable d'une pandémie mondiale à cause de la maladie qu'il entraîne, le virus SARS-CoV 2 est un agent infectieux appartenant à la grande famille des Coronavirus (virus entourés d'une " couronne " lorsqu'on les observe au microscope (**Combis, 2020**)).

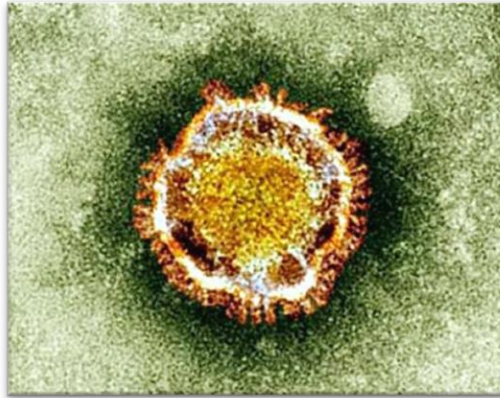


Figure 1: Coronavirus de type SARS 2 vu sous un microscope électronique (**Flicker, 2019**).

I.2 L'agent pathogène :

Le SARS-CoV 2 (Syndrome respiratoire aigu sévère) c'est le nom officiel du nouveau coronavirus qui tire son nom de l'apparence que lui confère la couronne, il est l'agent étiologique de l'épidémie de pneumopathie infectieuse qui s'est répandue en Chine (**Kern, 2020**).

I.2.1 La classification et la taxonomie :

Le coronavirus appartient à la famille des Coronaviridae, qui comprend deux sous-familles, les Coronavirinae et les Torovirinae. Les Coronavirinae sont divisés en quatre genres, appelés Alpha-, Beta-, Gamma et Delta coronavirus. Le genre Beta-coronavirus est lui-même subdivisé en quatre clades (A, B, C et D) (**Mourez et al., 2019**).

Les coronavirus humains (HCoV) répertoriés en 2020 appartiennent aux Alpha et aux Beta-coronavirus, les analyses phylogénétiques ont montré que les chauves-souris et les rongeurs sont les réservoirs de la majorité des Alpha- et des Beta-coronavirus, tandis que les oiseaux sont les principaux réservoirs des Gamma- et des Delta-coronavirus (**Ye et al., 2020**).

Actuellement, sept coronavirus sont capables d'infecter l'homme. Quatre sont ubiquitaires et responsables d'infections respiratoires hautes et basses (HCoV), peu sévères

en général chez les individus immunocompétents. Deux autres, très pathogènes, ont émergé plus récemment : en 2003, le SARS-CoV 1 associé à un syndrome respiratoire aigu sévère en 2012, le Middle East Respiratory Syndrome-Related Coronavirus (MERS-CoV), provoquant le syndrome respiratoire du moyen orient. Fin 2019, un nouveau coronavirus, le SARS CoV-2, responsable de la COVID 19, Il s'agit d'un Beta-coronavirus (clade B), comme le SARS-CoV 1 (Wu *et al.*, 2020).

I.2.1.1 La classification de SARS-CoV 2 : Selon ICTV, 2019_:

- **Type** : Virus
- **Royaume** : Riboviria
- **Règne** : Orthornavirae
- **Embranchement** : Pisuviricota
- **Classe** : Pisoniviricetes
- **Ordre** : Nidovirales
- **Sous-ordre** : Cornidovirineae
- **Famille** : Coronaviridae
- **Sous-famille** : Orthocoronavirinae
- **Genre** : Betacoronavirus
- **Sous-genre** : Sarbecovirus
- **Espèce** : SARSr-CoV
- **Forme** : SARS-CoV 2

I.2.2 La structure :

Le SARS-CoV 2 est un virus à ARN, enveloppé, plutôt sphérique, d'un diamètre compris entre 80 et 200nm, les protéines N, étroitement liées à l'acide ribonucléique (ARN) génomique, forment la nucléocapside. Les protéines M et E constituent la matrice et l'enveloppe (ICTV, 2019). La protéine de pointe Spike (protéine S) est le médiateur de la liaison au récepteur et de la fusion membranaire, Cette protéine est la cible commune des anticorps neutralisants et des vaccins (Francis, 2021).

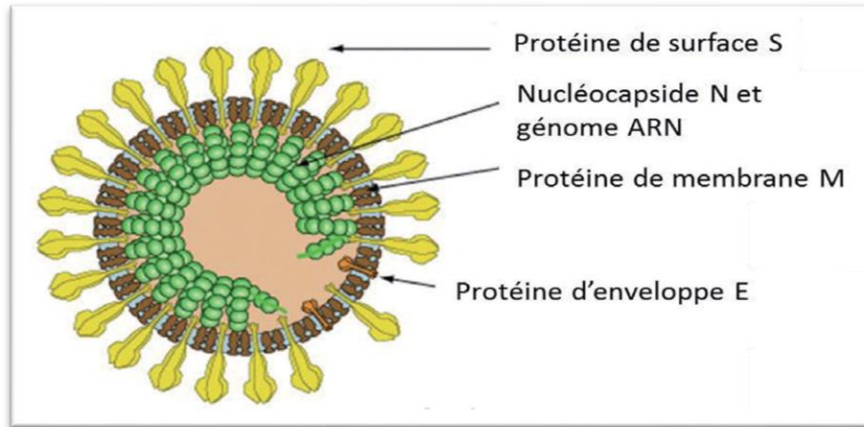


Figure 2 : La structure du SARS-CoV 2 (Francis, 2021).

I.2.3 Le cycle de vie et de réplication :

Le SARS-CoV 2 se lie via la protéine S au récepteur ACE2 humain exprimé à la surface des cellules cibles, et pénètre ensuite par endocytose ou par fusion directe à la membrane plasmique, la sérine protéase TMPRSS2 est également impliquée dans l'étape d'entrée du virus, en permettant l'amorçage de la protéine S. Après libération de l'ARN génomique dans le cytoplasme, celui-ci est traduit en polypeptides, qui, clivés par la protéase virale, permettent de générer les protéines non-structurales, qui forment le complexe de réplication/transcription (réplicase). L'ARN génomique et les protéines structurales vont alors s'assembler dans le réticulum endoplasmique, les virus néoformés sont alors transportés via des vésicules de transport vers l'appareil de Golgi puis vers la surface cellulaire, où ils sont libérés (Nisole *et al.*, 2020).

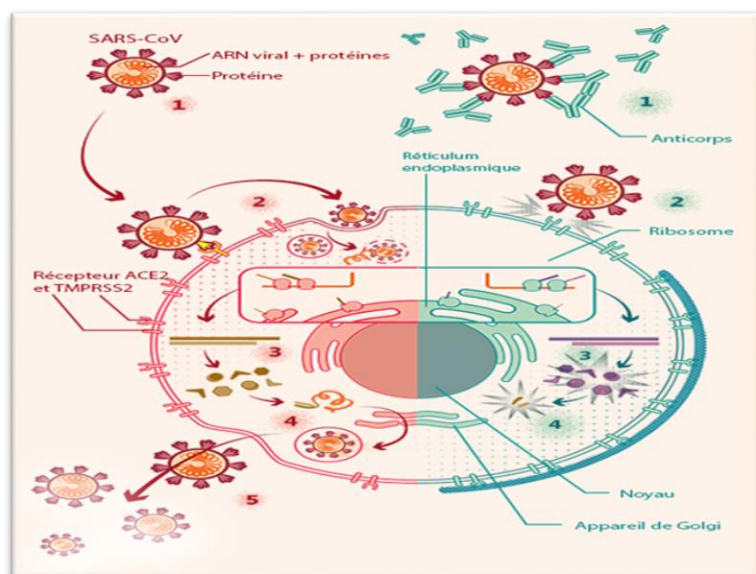


Figure 3 : Le cycle de réplication du SARS-CoV 2 avec les différentes molécules et leurs cibles (D'Ortenzio *et al.*, 2021).

I.2.4 La transmission :

La propagation de personne à personne est le principal mode de transmission du SARS-CoV 2. Elle a lieu essentiellement par le biais de gouttelettes produites lorsqu'on tousse, éternue ou parle. Une personne peut être infectée si ces gouttelettes rentrent directement en contact avec ses muqueuses ou si elle touche une surface infectée, puis touche ses yeux, son nez ou sa bouche. Pour le secteur médical, les infections par frottis ou aérosols (microgouttelettes de moins de 5 micromètres qui peuvent apparaître au cours de certaines procédures comme les procédures dentaires, la bronchoscopie et certaines techniques chirurgicales) (**Mouton, 2020**).

I.3 La physio pathogénie :

Après son arrivée dans les voies aériennes, le coronavirus nécessite une porte d'entrée dans les cellules. C' est en se liant à l' enzyme de conversion de l'angiotensine 2, cette molécule exprimée dans les poumons, le cœur et les vaisseaux, est une protéine membranaire clé du Système Rénine-Angiotensine (SRA) (**La société européenne de cardiologie, 2020**).

Une fois lié, le virus pénètre la cellule via la formation d'endosomes, c'est à dire des poches/vésicules lipidiques, issues de la fusion de son enveloppe virale et de la membrane plasmique des cellules de l'hôte. Cette pénétration est facilitée par des protéines spécifiques de l'hôte (**L'association Française de Cristallographie, 2020**), désormais à l'intérieur de la cellule, le virus va synthétiser de l'ARN complémentaire à celui qu'il a déjà ainsi que des protéines en exploitant la machinerie de la cellule de l'hôte. Il va ainsi pouvoir se multiplier en créant de nouveaux virus et les libérer dans l'organisme (**Sanders et al., 2020**). La fixation du virus à l'ACE2 entraîne une diminution de son activité enzymatique avec augmentation de la concentration de l'angiotensine II, cette augmentation a été rapportée comme facteur aggravant les lésions inflammatoires induites par le virus particulièrement au niveau pulmonaire (**Kuba et al., 2006**).

Les résultats issus des pandémies du COVID 19 suggèrent que la maladie passe par deux phases :

- Une première phase où la réponse immunitaire concerne principalement l'immunité innée avec notamment la production d'IFN et de cytokines pro inflammatoires, cette phase est souvent asymptomatique ou pauci-symptomatique et dans la majorité des cas régressent spontanément.

- La 2ème phase de la maladie survient dans 15 à 20% des cas, potentiellement chez les patients se détériorant entre le 7ème et 10ème jour, elle est marquée par des lésions tissulaires engendrées par une inflammation exacerbée faisant appel à différents acteurs de l'immunité innée et adaptative (**Lidya et al., 2020**).

I.4 Les symptômes de la maladie à COVID 19 :

Selon le **Centre pour le contrôle et la prévention des catastrophes en 2020**, les symptômes du COVID 19 peuvent inclure :

- Fièvre
- Toux
- Difficultés respiratoires
- Frissons
- Douleurs musculaires
- Maux de gorge
- Nouvelle perte de goût ou de l'odorat

I.4.1 La période d'incubation :

La durée entre l'exposition au virus et la manifestation des premiers symptômes, est estimée entre 2 et 14 jours après un contact à risque. Pendant cette période le sujet peut être contagieux (**Lumni, 2020**).

I.5 Le diagnostic de COVID 19 :

I.5.1 Le diagnostic biologique moléculaire direct du COVID 19 :

Le diagnostic moléculaire du COVID 19 repose sur des tests d'amplification des acides nucléiques, dont la technique de RT-PCR en temps réel est recommandée en dépit de sa grande sensibilité et spécificité (**OMS, 2020**).

Les techniques de séquençage du génome du virus comme le NGS ont été essentielles à l'identification initiale du SARS-CoV2 et seront utiles dans le futur pour l'identification des différentes mutations virales (**Zhou et al., 2020**).

I.5.2 Le diagnostic biologique indirect ou la sérologique du COVID 19 :

La production d'IgM débute à partir du 5ème jour suivant l'apparition des symptômes deviendrait détectable chez certains patients à partir du 7ème jour et chez la totalité des patients au cours de la 2ème semaine après l'apparition des symptômes. La production des IgG survient légèrement en décalé par rapport celle des IgM, mais peut

également être fréquemment quasi concomitante de cette dernière, les taux d'anticorps semblent plus élevés pour les cas les plus sévères, il a également été rapporté des cas avec des productions d'anticorps plus tardives, au-delà du 15^{ème} jour après l'apparition des symptômes, et jusqu'à 30 jours après l'infection, notamment chez des patients asymptomatiques ou paucisymptomatiques (**Dalour, 2020**).

D'après l'analyse de l'épitope antigénique du SARS-CoV 1 et du SARS-CoV 2 (**Ahmed et al., 2020**). Les protéines N et S devraient être des cibles potentielles d'antigène avec un grand nombre d'épitopes pour l'induction de la réponse des lymphocytes T et de la réponse des lymphocytes B, ce qui pourrait être utile pour le développement des vaccins et l'induction de réponses immunitaires à long terme (**Hoffmann et al., 2020**).

I.5.2.1 Les tests sérologiques et immunologiques :

Les tests sérologiques sont définis comme une analyse du sérum ou du plasma sanguin et ont été étendus sur d'autres fluides biologiques pour la détection de la présence d'anticorps IgM, IgA et IgG. Ils offrent certains avantages par rapport à la RT-PCR (**Carter et al., 2020**) :

- Les tests sérologiques détectent les anticorps qui sont connus pour être beaucoup plus stables que l'ARN viral. En conséquence, les échantillons sérologiques IgM/IgG sont moins sensibles à la détérioration pendant le prélèvement, le transport, le stockage que les échantillons destinés à la RT-PCR.
- Les anticorps sont généralement uniformément distribués dans le sang, les échantillons sérologiques ont des variations beaucoup moins importantes que les échantillons d'ARN viral issus des prélèvements nasopharyngés et peuvent être facilement collectés avec une gêne mineure liée au prélèvement pour le patient.
- Les tests sérologiques peuvent détecter une infection ancienne car les anticorps spécifiques du virus peuvent persister dans le sang pendant plusieurs semaines ou mois après le début des symptômes (**Centre de John Hopkins, 2020**).

I.5.2.2 Les dosages luminescents :

Les immunodosages luminescents comprennent des méthodes qui améliorent les limites de détection des réactifs à base d'anticorps, ils impliquent une chimiluminescence et une fluorescence. **Cai et ses collègues en 2020** ont développé un immunodosage par enzyme de chimiluminescence magnétique à base de peptides pour le diagnostic de COVID 19.

I.5.2.3 Le diagnostic de COVID 19 par imagerie thoracique (scanner) :

L'imagerie scanographique joue un rôle clé dans la prise en charge de la pneumonie COVID 19, en permettant un triage rapide des patients dyspnéiques (Lodé *et al.*, 2020).

La sensibilité du scanner pour le diagnostic de COVID 19 est supérieure à 90 %, la spécificité du scanner est plus variable elle pourrait atteindre 70 % (Bernheim *et al.*, 2020).

I.5.2.3.1 Les signes TDM de gravité :

Le principal signe scanographique de gravité est l'étendue des anomalies parenchymateuses sur le scanner initial (Yang *et al.*, 2020), La Société d'imagerie thoracique (SIT) recommande ainsi de grader l'atteinte parenchymateuse selon une classification visuelle en 5 stades, basée sur le pourcentage de poumon lésé : atteinte absente ou minime (< 10 %), modérée (10–25 %), étendue (25–50 %), sévère (50–75 %) ou critique (> 75 %) (Figure 4) la densité du parenchyme est également un marqueur de gravité, les condensations parenchymateuses apparaissant plus étendues que le verre dépoli chez les patients les plus graves.

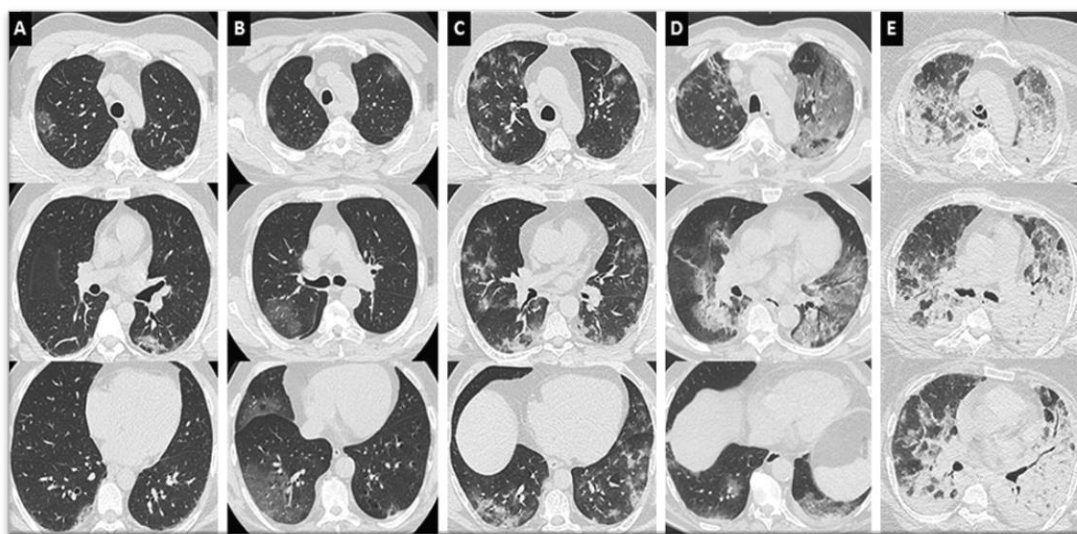


Figure 4 : Différents degrés d'atteinte de pneumonie COVID 19. L'atteinte pulmonaire, évaluée visuellement comme le ratio du poumon pathologique sur le poumon sain (Li *et al.*, 2020).

I.6 La prophylaxie :

Pour empêcher la propagation de la COVID 19, suivez ces recommandations :

- Lavez-vous fréquemment les mains. Utilisez du savon et de l'eau, ou une solution hydroalcoolique.
- Tenez-vous à distance de toute personne qui tousse ou éternue.
- Portez un masque lorsque la distanciation physique n'est pas possible.

- Évitez de vous toucher les yeux, le nez ou la bouche.
- En cas de toux ou d'éternuement, couvrez-vous le nez et la bouche avec le pli du coude ou avec un mouchoir.
- Restez chez vous si vous ne vous sentez pas bien.

Consultez un professionnel de santé si vous avez de la fièvre, que vous toussiez et que vous avez des difficultés à respirer (**OMS, 2020**).



La partie expérimentale

II.1 L'objectif de travail :

L'objectif de notre étude est de mettre en évidence l'infection humaine par le virus COVID 19 en utilisant le test sérologique. MAGLUMI 2019-nCoV IgM/IgG.

Nos objectifs sont : L'étude de la séroprévalence vis-à-vis de COVID 19 et l'étude des facteurs de risque liés à l'infection humaine par ce virus au sein de la wilaya de Bordj Bou Arreridj.

II.2 Matériel et méthodes :

II.2.1 Matériel :

II.2.1.1 La région d'étude :

Cette étude a été réalisée dans la wilaya de **Bordj Bou Arreridj** :

C'est une wilaya algérienne située dans la région des hauts plateaux entre 4,06° et 5,19° longitude est et entre 35,76° et 36,43° latitude nord, à 240 km à l'est d'Alger et 60 km à l'ouest de Sétif. Elle est divisée administrativement en 34 communes et 10 daïras. Cette wilaya est de de taille moyenne comprend 716 423 habitants selon le recensement de 2014 et une superficie de 3 920 km², elle occupe une position centrale dans le territoire algérien, délimitée au :

- Nord par la wilaya de Bejaia.
- Sud par la wilaya de M'sila.
- Est par la wilaya de Sétif.
- Ouest par la wilaya de Bouira (**DB city, 2021**).

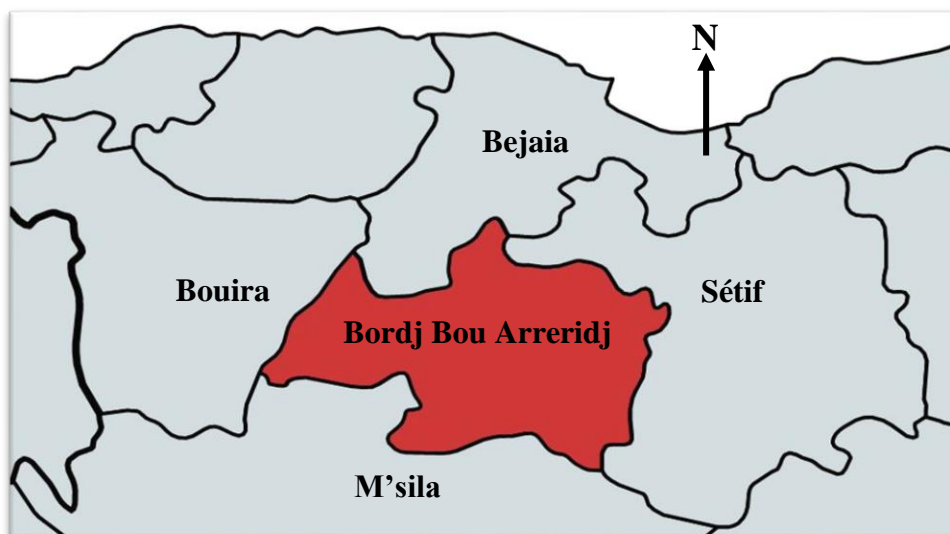


Figure 5 : Carte géographique indique la localisation de la wilaya de Bordj Bou Arreridj.

II.2.1.2 Description de la population étudiée :

Au total, 1569 prélèvements de sérums ont été réalisés dans la région d'étude. Un total de 730 hommes et 839 femmes, de différents âges (entre 1 et 98 ans).

Notre échantillon a été divisé en deux groupes :

- Le premier groupe est l'ensemble des résultats des anticorps totaux (les IgM et les IgG) obtenus dans la période entre le 1^{er} juillet et le 1^{er} novembre 2020, ce groupe comprend 759 prélèvements.
- Le deuxième groupe présente les résultats des anticorps, qui séparent les IgM et les IgG (infection récente ou chronique) obtenus dans la période entre le 02 novembre 2020 et le 16 mai 2021, ce groupe contient 810 prélèvements.

Tableau 1: Description de la population étudiée.

	Groupe 1	Groupe 2	Total
Nombre des patients prélevés	759	810	1569
Nombre des hommes	320	410	730
Nombres des femmes	439	400	839

II.2.1.3 Le plan d'échantillonnage :

Notre étude a été menée du 1^{er} juillet 2020 au 16 mai 2021, comme dans la plupart des situations où une enquête est réalisée, il n'est pas possible d'échantillonner la population totale, La taille de notre échantillon est sélectionnée aléatoirement selon les demandes des médecins traitants.


II.2.1.4 La réalisation des prélèvements :

II.2.1.4.1 Le matériel utilisé :

- Aiguille fine
- Tube étiqueté par code-barres
- Garrot
- Compresse
- Antiseptique médical
- Gants de latex

II.2.1.4.2 Les fiches de renseignement :

La fiche de renseignements est une fiche de commémoratifs qui accompagne obligatoirement chaque prélèvement. Elle contient des informations individuelles sur les malades prélevés (le nom, le prénom, l'âge, le sexe, le numéro d'identification, et la date de prélèvement) (**Figure 6**).



Bioexcel
Laboratoire de biologie médicale
www.bioexcel.fr

**FICHE DE RENSEIGNEMENTS CLINIQUES
SEROLOGIE COVID-19 (SARS-CoV-2)**

Document CONFIDENTIEL

Date de prélèvement :/...../.....

PATIENT

NOM :

Nom de Naissance :

Prénom :

Date de Naissance :/...../.....

Adresse :

Code Postal :

Ville :

N° de Mobile :

Etiquette dossier Hexalis

Renseignements cliniques obligatoires pour le remboursement de l'examen par l'Assurance Maladie

Professionnels soignants ou personnels d'hébergement collectifs : Oui Non

Présence de symptômes évocateurs Covid-19 : Oui Non

Type de symptôme :

Date d'apparition des symptômes :/...../.....

Une PCR naso ou oro-pharyngée a-t-elle été réalisée : Oui Non

Si oui : date de réalisation :/...../.....

Résultat : Positive Négative

INFORMATION PATIENT A LIRE ET COMPLETER

La sérologie Covid-19 est un examen remboursé par la Sécurité Sociale sous certaines conditions. Si ma situation ne remplit pas ces conditions, je donne mon accord et m'engage à régler l'examen au laboratoire BIOEXCEL au tarif de 25 euros.

Oui Non

Fait à, le/...../.....

Signature du patient :

Version du 02/06/2020

Figure 6 : Une fiche de renseignement clinique sérologie covid 19 vierge (Bioexcel, 2020).

II.2.2 Méthodes :

II.2.2.1 Les techniques de prélèvement :

Le prélèvement de sang nécessaire pour le test est effectué le plus souvent au niveau des veines du pli du coude, on pose le garrot afin de stopper momentanément la circulation sanguine pour faciliter l'opération. Une fois le volume de tube nécessaire rempli (environ 4ml), l'identification de l'échantillon par un code-barres sur les tubes doit être obligatoirement réalisée. Les tubes sont placés pendant 3 minutes dans une centrifugeuse (3000 t/m) pour séparer le sérum. Les sérums ont été collectés du caillot par micropipette, ils sont ensuite utilisés pour les tests sérologiques.



Figure 7 : Un échantillon de sang prêt à être analysé par le système Maglumi 800 (Schraer, 2021).

II.2.2.2 La technique de Maglumi :

Le MAGLUMI 2019-nCoV IgM/IgG est un dosage immunochimique *in vitro* destiné à la détection qualitative et à la différenciation des immunoglobuline M et immunoglobuline G anticorps dirigés contre le SARS-CoV 2 dans le sérum humain et le sérum dans les tubes de gel de séparation en utilisant l'analyseur de chimiluminescence de la série MAGLUMI 800 entièrement automatisé. Le MAGLUMI 2019-nCoV IgM/IgG est destiné à être utilisé pour identifier les personnes ayant une réponse immunitaire adaptative (humorale) au SARS-CoV 2, indiquant une infection récente ou antérieure (Snibe Diagnostic, 2020).



Figure 8 : Les composants de l'appareil Maglumi 800 (Snibe Diagnostic, 2018).

II.2.2.2.1 Le principe du test :

Le MAGLUMI 2019-nCoV IgM/IgG est un immunodosage de chimiluminescence de capture pour les IgM et un immunodosage de chimiluminescence indirecte pour les IgG. Il existe deux cartouches qui sont exécutées séparément l'une pour la détection des anticorps IgG et l'autre pour la détection des anticorps IgM provenant d'échantillons de patients (U.S Food and Drug Administration, 2020).

- **MAGLUMI 2019-nCoV IgM/IgG – Cartouche pour détection IgM :**

Du tampon et des microbilles magnétiques enrobés d'anticorps monoclonaux IgM sont mélangés soigneusement et incubés, formant des complexes immunitaires le surnageant est décanté et un cycle de lavage est effectué. Ensuite, l'antigène recombinant 2019-nCoV, exprimant la pointe pleine longueur et protéines nucléocapsides, étiqueté avec ABEI est ajouté et incubé pour former des complexes. Par la suite, le tampon de démarrage est ajouté pour déclencher une réaction chimiluminescence. Le signal lumineux est mesuré par un photomultiplicateur en unités de lumière relative (ULR), qui est proportionnel à la concentration d'IgM présentée dans l'échantillon (U.S Food and Drug Administration, 2020).

- **MAGLUMI 2019-nCoV IgM/IgG – Cartouche pour détection IgG :**

L'échantillon, des microbilles tampons et magnétiques enrobées d'antigène recombinant nCoV 2019, sont mélangés et incubés formant des complexes immunes. Après une précipitation dans un champ magnétique, le surnageant est décanté et un cycle de lavage est effectué. Ensuite, l'anticorps anti-IgG humain marqué avec ABEI est ajouté et incubé pour former des complexes. Après une précipitation dans un champ magnétique, le surnageant est

décanté et un autre cycle de lavage est effectué. Par la suite, le tampon de démarrage est ajouté pour déclencher une réaction chimiluminescente. Le signal lumineux est mesuré par un photomultiplicateur en unités de lumière relative (ULR), qui est proportionnel à la concentration d'IgG présentée dans l'échantillon (**U.S Food and Drug Administration, 2020**).

II.2.2.2.2 Le matériel utilisé :

- Appareil Maglumi™ 800
- Le logiciel de fonctionnement compatible avec l'analyseur (fourni par le fabricant).
- Ordinateur
- Microbilles magnétiques
- Tampons
- Marqueur ABEI
- Diluants (**Snibe Diagnostic, 2018**).

II.2.2.2.3 Les réactifs utilisés :

- Antigènes humaines nCoV-2019
- Anticorps de types IgG et IgM anti SARS-CoV 2
- Anticorps anti Anticorps IgG et IgM marqués avec ABEI
- Tampons BPS, BSA, NaCl et Tris-HCl
- Diluent MultiAssay, 2 x 16 ml, diluant pour échantillon
- Marqueurs ABEI et PBS (**Snibe Diagnostic, 2018**).

II.2.2.2.3.1 Les composants du kit :

Un kit contient deux cartouches, une pour la détection des IgG SARS-CoV 2 et une autre pour la détection des IgM SARS-CoV 2, les composants pour la détection IgG et IgM avec le MAGLUMI 800 sur chacune des deux cartouches sont :

- Microbilles magnétiques
- Calibreur bas
- Calibreur haut
- Tampon
- Marqueur ABEI
- Diluant (**Roche Diagnostics, 2020**)

II.2.2.4 La technique de réalisation :

Des tests sérologiques ont été effectués sur une plateforme Maglumi 800 entièrement automatiques, les kits IgM et IgG du SARS-CoV 2 ont été fournis par leur fabricants. 20 μ L de sérum échantillons ont été ajoutés dans 980 μ L diluant, après 15 minutes, 75 μ L d'échantillons dilués ont été introduits dans le système Maglumi, 20 μ L de sérum ont été directement aspirés et détecté dans la plateforme automatique. Le signal de réponse est exprimé dans une unité de lumière relative (RLU) et la concentration d'anticorps IgM ou IgG est positivement corrélée avec RLU et calculée par la valeur RLU et une courbe d'étalonnage intégrée (U.S Food and Drug Administration, 2020).

II.2.2.3 La lecture des résultats :

L'analyseur calcule automatiquement la sortie numérique de chaque échantillon au moyen d'une courbe d'étalonnage générée par deux points procédure de la courbe maîtresse d'étalonnage, les résultats sont exprimés en unité d'absorbance AU/ml (U.S Food and Drug Administration, 2020).

II.2.2.4 L'interprétation des résultats :

- **Un résultat négatif :** Un résultat inférieur à 1,00 AU/ml est considéré comme non actif.
- **Un résultat positif :** Un résultat supérieur ou égal à 1,00 AU/ml est considéré comme réactif (U.S Food and Drug Administration, 2020).

II.2.2.5 L'analyse statistique :

Les analyses statistiques ont été réalisées grâce à l'utilisation de site **SciStat**[®] (<https://www.scistat.com/index.php>) :

1. L'intervalle de confiance pour un taux : L'intervalle de confiance à 95% pour le taux d'incidence.
2. L'analyse de différents facteurs de risque a été réalisée par le test Chi-2. Les différences observées ont été considérées comme significatives quand la valeur de *P* était inférieure à 0,05.

Résultats et discussion

III.1 Résultats :

III.1.1 La séroprévalence individuelle apparente :

Sur les 1569 sérums des malades analysés par la méthode sérologique maglumi 800, nous avons montré 706 cas positifs ce qui représente une séroprévalence individuelle de 45 % (IC 95% : 41,74 - 48,44).

Tableau 2: La séroprévalence individuelle apparente vis-à-vis de l'infection par COVID 19.

Nombre des cas positifs	706
Prévalence totale P (%) IC (95%)	45% (41,74% et 48,44%)

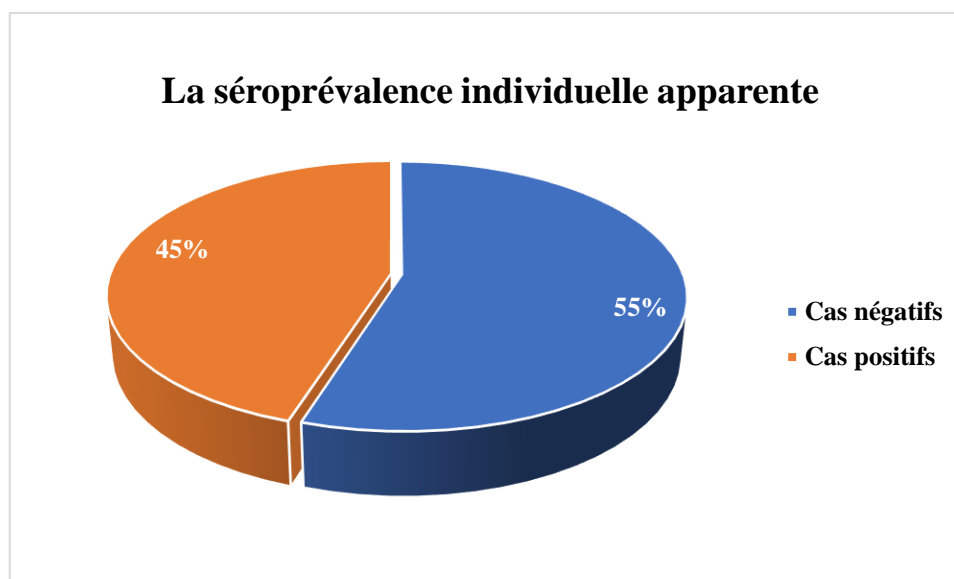


Figure 9 : La séroprévalence individuelle apparente.

III.1.2 La séroprévalence de l'infection récente et chronique :

Une infection est considérée comme récente si le taux des IgM est élevé par rapport les IgG, ainsi que l'infection chronique caractérisé par l'absence des IgM et les taux des IgG est supérieur de 1 (AU/ml).

Sur les 810 échantillons sanguins prélevés des malades du deuxième groupe, nous avons trouvé 456 cas positif, il y a 212 cas d'une infection récente et 244 cas d'une infection chronique ce qui représente une séroprévalence de 46,49 % (IC 95% : 40,44 – 53,19) et 53,51 % (IC 95% : 47 – 60,66) respectivement. Le **tableau 3** reprend les résultats de séroprévalence de l'infection récente et chronique vis-à-vis de l'infection par COVID 19.

Tableau 3: La séroprévalence de l'infection récente et chronique vis-à-vis de l'infection par COVID 19.

	Infection récente	Infection chroniques
	212	244
Prévalence totale P (%) IC (95%)	46,49 % (IC 95% : 40,44 – 53,19)	53,51 % (IC 95% : 47 – 60,66)

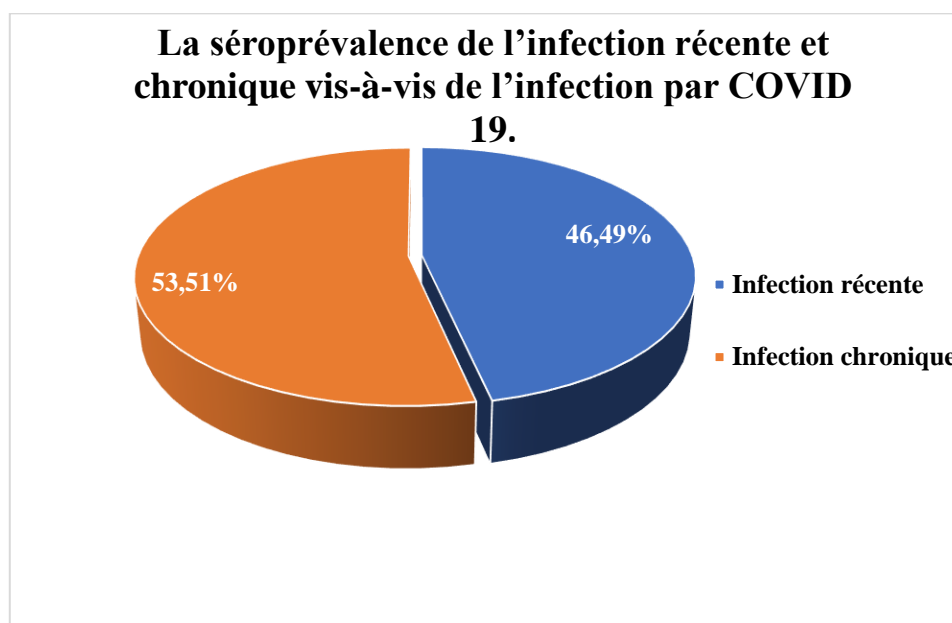


Figure 10 : La séroprévalence de l'infection récente et chronique vis-à-vis de l'infection par COVID 19.

L'infection chronique montre une plus forte séroprévalence (62,54 %) comparé au l'infection récente (37,46 %).

III.1.3 Etude des facteurs de risque liés à la présence de COVID 19 :

Cette étude, basée sur les résultats de l'étude de la séroprévalence, nous a permis d'identifier les facteurs de risque qui semblent augmenter le risque de la séropositivité vis-à-vis de COVID 19. Pour cela, toutes les données individuelles du sexe et l'âge ont été enregistrées pour tous les patients de l'étude.

III.1.3.1 Le sexe :

Parmi les 706 cas positifs prélevés, 313 étaient des hommes et 393 des femmes. Le test sérologique utilisé a montré une séroprévalence plus élevée chez les femmes. Cette

différence s'est révélée significative. Ce constat peut signifier que les femmes sont plus à risque que les hommes (**Tableau 4**).

Tableau 4: La variation de séropositivité en fonction de sexe.

	Nombre des hommes	Nombre des femmes	Valeur P
	313	393	
Prévalence totale P (%) IC (95%)	44,33% (IC 95% : 39,56 - 49,53)	55,67% (IC 95% : 50,30 – 61,45)	0,0026

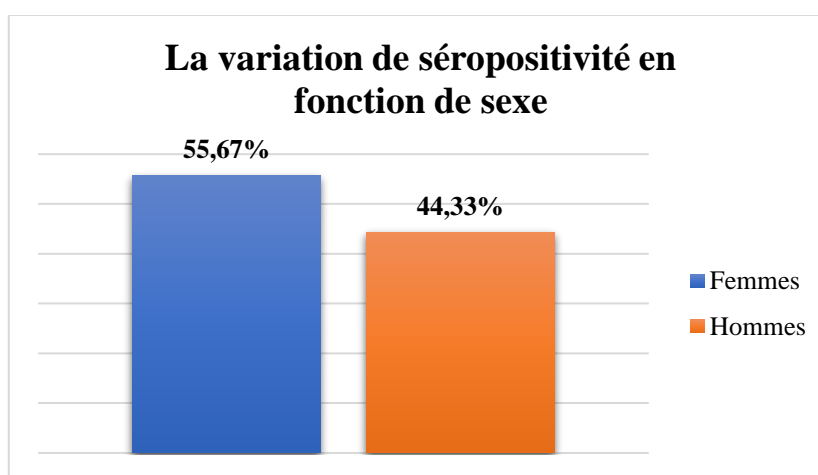


Figure 11 : La variation de séropositivité en fonction de sexe.

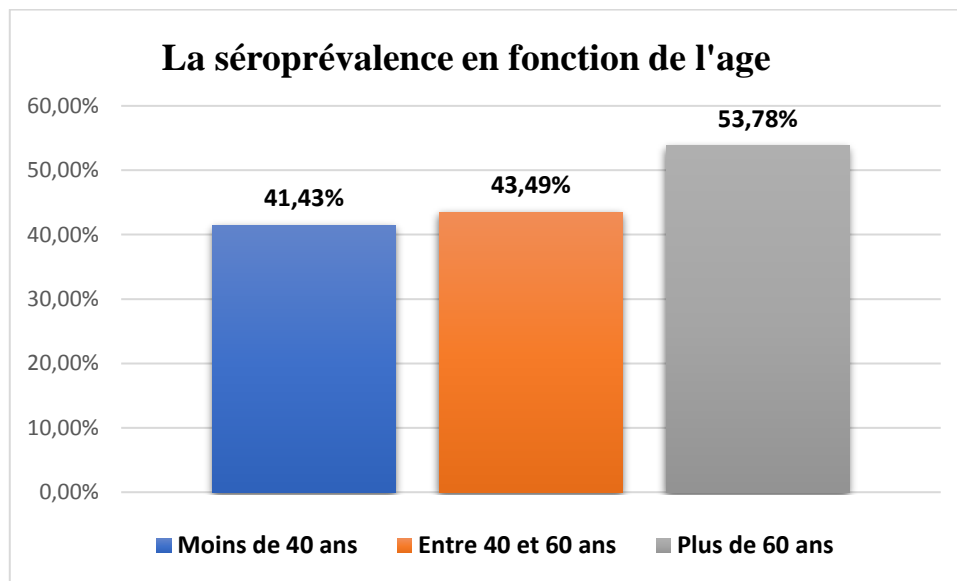
III.1.3.2 L'âge :

Pour étudier le facteur âge, nous avons utilisé la classification suivante : < 40 ans, entre 40 et 60 ans et > 60 ans.

Parmi les 1569 malades participant à l'étude, 700 étaient âgés de moins de 40 ans, 499 avaient entre 40 et 60 ans et 370 avaient plus de 60 ans. La séroprévalence la plus élevée est située dans la tranche d'âge des malades de plus de 60 ans. En revanche, notre étude a montré que les plus jeunes présentaient la plus faible séroprévalence vis-à-vis de COVID 19. Ces différences sont statistiquement très significatives ($p < 0,05$). Les vieux semblent plus exposés que les jeunes (**Tableau 5**).

Tableau 5: La variation de la séropositivité de COVID 19 selon l'âge des malades étudiés.

	Nombre totale	Nombre des cas positifs	Prévalence P (%) IC (95%)	Valeur P
Moins de 40 ans	700	290	41,43% (36,80 - 46,48)	0,0001
Entre 40 et 60 ans	499	217	43,49% (37,89 - 49,67)	
Plus de 60 ans	370	199	53,78% (46,57 - 61,80)	

**Figure 12 :** La variation de la séropositivité de COVID 19 selon l'âge des malades étudiés.

III.2 Discussion :

Notre étude sérologique s'est déroulée au sein d'un laboratoire des analyses médicales dans la wilaya de Bordj Bou Arreridj.

Notre choix est porté sur la région de la wilaya de Bordj Bou Arreridj et sur des cas humains pourraient être porteurs de virus COVID 19 en raison du manque de données sur le sujet. En effet, notre étude fournit, pour la première fois, des informations sur les séroprévalences et les facteurs de risques susceptibles d'influencer sur les infections par COVID 19 dans la région d'étude.

L'étude réalisée est de type transversal, sur un effectif de 1569 cas dans une région qui en héberge environ 168 346 habitants selon le recensement de 2008, ce qui correspond à un taux d'échantillonnage de 0.93%. Le plan d'échantillonnage nécessaire pour effectuer le test est réalisé à partir de la demande des médecins chargés à suivre les malades.

Hormis ces quelques imperfections, inévitables pour toute enquête transversale, nous devons admettre que l'échantillon prélevé lors de cette étude est considéré comme représentatif de la population de la région de Bordj Bou Arreridj. La collecte des prélèvements sanguin s'est effectuée dans le respect des règles d'hygiène et de conservation, tout au long de l'enquête, depuis la récolte jusqu'à l'acquisition aux résultats.

Nous avons utilisé comme test de diagnostic, le test sérologique de détection des anticorps IgM et IgG dirigés contre l'antigène de virus COVID 19 par la technique CLIA en utilisant la méthode de Maglumi 800 selon les disponibilités des kits. En général, la sensibilité des tests d'anticorps est trop faible au cours de la première semaine depuis l'exposition au SARS-CoV 2 et n'a été largement évaluée que chez les patients qui ont dû être hospitalisés. Par conséquent, ils ne peuvent pas être utilisés comme un outil de diagnostic du SARS-CoV 2 isolément (**Guevara Hoyer et al., 2021**), mais la capacité de diagnostic des tests sérologiques du SARS-CoV 2 augmente de 10 à 20 jours après l'infection (**Zhang et al., 2020**). Des études antérieures ont montré dans une étude de méta-analyse que les tests d'anticorps présentent une sensibilité plus élevée et une spécificité de 99 % pour la détection du SARS-CoV 2 15 jours après l'apparition des symptômes (**Deeks et al., 2020**). Carpenter et al ont montré des différences significatives dans la sensibilité du test, selon qu'il s'agit d'un test moléculaire ou d'un test d'anticorps sérologique (95 % c. 56 %) (**Carpenter et al., 2020**).

Ce test sérologique reste une méthode très largement utilisée en raison de sa rapidité, sa simplicité d'exécution et de son faible coût.

III.2.1 La séroprévalence individuelle apparente :

Au cours de notre étude nous avons obtenu une séroprévalence individuelle apparente de 45% (IC 95% (41,74 – 48,44)). Si on compare nos résultats sur les séroprévalences, **Grzelak et ses collègues en 2020** ont rapporté que la séroprévalence des anticorps varie en fonction du groupe de personnes testées. Ainsi, la présence d'anticorps a été détectée chez 69 % ((IC95 (65 - 72 %)) des patients hospitalisés. D'autre part, dans une étude menée en Allemagne auprès de 316 travailleurs de la santé ayant été en contact direct avec des patients infectés, l'utilisation des tests sérologiques a révélé une séroprévalence de 1,6 % (IC 95% (0,51 – 3,69) (**Korth et al., 2020**)). Dans une étude effectuée auprès de sujets asymptomatiques sans antécédents connus de COVID 19, **Wu et ses collègues en 2020** ont rapporté que 10,26 % (IC 95% (7,30 – 14,03)) des patients hospitalisés et 9,5 % des personnes non hospitalisées (IC 95% (7,79 – 11,70) étaient séropositifs. En Espagne, une étude a montré que la prévalence d'anticorps anti- SARS-CoV 2 serait de 5 % (IC 95 % (4,70 – 5,40)) au sein de la population (**Pollán et al., 2020**). Dans une étude portant sur 957 employés dans un autre hôpital tertiaire allemand a présenté une séroprévalence de 5,4 % (IC 95 95% (4,05 – 7,13)). Des résultats similaires ont été observés dans une étude réalisée dans le même pays auprès de 1353 travailleurs de la santé, dont 86 ont été testés positifs au SARS-CoV 2 avec une séroprévalence de 6,35 % (5,08 – 7,85) (**Kluytmans-van den Bergh et al., 2020**)).

III.2.2 La séroprévalence de l'infection récente et chronique :

Parmi les 456 cas positifs du deuxième groupe, nous avons trouvé 212 cas d'une infection récente et 244 cas d'une infection chroniques ce qui représente une séroprévalence de 46,49 % (IC 95% : 40,44 – 53,19) et 53,51 % (IC 95% : 47 – 60,66) respectivement. On détermine l'évolution de la maladie si elle est récente ou bien chronique selon les classes et le taux des immunoglobulines présentes dans le sang du malade, une infection est considérée comme récente si le taux des IgM est élevé par rapport les IgG, ainsi que l'infection chronique caractérisé par l'absence des IgM et les taux des IgG est supérieur de 1 (AU/ml). Les cytokines synthétisées par les LT auxiliaires déterminent la classe des immunoglobulines produites en influençant le choix du gène de la région constante de la chaîne lourde. Après la stimulation antigénique, les lymphocytes B sécrètent exclusivement et en premier lieu des IgM qui n'ont pas subi de commutation isotypique, contiennent dans leur locus codant pour la chaîne lourde d'Ig un gène VDJ réarrangé adjacent au groupe de gènes codant pour la première région constante, qui est C μ . L'ARNm de la chaîne lourde est

produit par épissage de l'ARN composé de VDJ et de $C\mu$; il est traduit en la chaîne lourde μ , qui s'associe à une chaîne légère pour donner naissance à un anticorps IgM. Le premier anticorps produit par les lymphocytes B est donc de type IgM, une huitaine de jours plus tard, les immunoglobulines de membrane peuvent encore subir des modifications entraînant la maturation des messagers des chaînes lourdes, qui se traduit par la diminution de taux des IgM. La commutation isotypique des chaînes lourdes est induite par la combinaison des signaux émis par CD40L et par des cytokines, une nouvelle classe des immunoglobulines apparaît, c'est la production des IgG stimulée par $IFN-\gamma$ qui donne un ARNm de la chaîne lourde composé par les gènes VDJ et $C\gamma$. (**Abbas *et al.*, 2020**).

III.2.2 Les facteurs de risques :

La connaissance des facteurs de risques susceptibles d'influencer positivement ou négativement la prévalence d'une maladie est nécessaire pour une bonne compréhension de son épidémiologie, ainsi que leurs implications en termes de stratégies de contrôle adaptées aux conditions locales. Une différence significative a pu être démontrée entre la séropositivité vis-à-vis de COVID 19 et le sexe ($P = 0,0026 < 0,05$), même si la prévalence des femmes (55,67%) semble être supérieure comparée aux celle des hommes (44,33%). Ce constat peut signifier que le sexe est un facteur prédisposant pour l'infection de COVID 19 chez les êtres humains. Notre résultat semble s'opposer à celui de **Priam en 2021** qui a confirmé que le nombre d'hommes et de femmes infectés étaient similaires, mais que les hommes avaient plus de risque de développer une forme grave de la maladie, elle se trouve que plus de 70% des patients décédés étaient des hommes. Une autre étude a trouvé que parmi les patients hospitalisés à New York, 61% étaient des hommes (**Goyal *et al.*, 2020**).

Dans notre étude, on a trouvé que l'âge est un facteur très significatif vis-à-vis de l'infection par le virus COVID 19 ($P = 0,0001 < 0,05$), les malades âgés (plus de 60 ans) sont montrés plus exposés par l'infection que les jeunes avec une séroprévalence de 53,78. Les mêmes résultats ont été confirmés par la Santé publique Ottawa et même par l'Agence de la santé canadienne en 2021, le risque de maladie grave due à la COVID 19 augmente progressivement avec l'âge, en particulier au-delà de 60 ans en marquant une proportion de 64,3 % parmi les cas positifs hospitalisés. Les personnes de tout âge qui souffrent de maladies sous-jacentes graves (cardiovasculaires, hypertension artérielle, diabète, cancer, immunodéficience) courent un risque plus élevé de maladie grave due au COVID 19 (**Santé publique Ottawa, 2021**) et (**Agence de la santé canadienne, 2021**).



**Conclusion et
recommandations**

Conclusion et recommandations :

La pandémie de COVID 19 considérée comme une urgence sanitaire mondiale continue de se propager dans les pays du monde entier, le nombre de personnes infectés et les décès augmentent chaque jour.

La wilaya de Bordj Bou Arreridj parmi les régions d'Algérie les plus touchées par l'épidémie de COVID 19, la propagation de cette épidémie nous a permis de faire une enquête séro-épidémiologique dans cette wilaya.

A l'instar de toutes les études menées dans ce sens, nous avons tenté de démontrer, tout au long de cette étude, la situation sanitaire et épidémiologique de l'infection de COVID 19 dans la wilaya de Bordj Bou Arreridj.

Dans notre étude, nous avons montré que la région étudiée est exposée à la maladie. La séropositivité individuelle apparente était de 45% sur les 1569 sérums analysés.

Notre travail a montré que le sexe semblait être d'un facteur prédisposant ($P = 0,0026$) à la transmission de COVID 19 d'après les résultats obtenus par le test sérologique CLIA, les femmes sont les plus touchées que les hommes.

En effet, l'analyse de la séropositivité de différentes classes d'âges montre que les personnes âgées (plus de 60 ans) sont plus touchées par rapport aux jeunes ($P = 0,0001$).

Le dépistage systématique de la population pour le COVID 19 est très important car il permet de détecter les cas positifs aussitôt que possible afin de réduire le risque de contamination à d'autres personnes de la même population et de prendre les mesures appropriées à temps. Des tests de dépistage systématiques devraient être mis en place dans les établissements de santé, car le contact humain est élevé.

En raison du caractère peu spécifique de l'aspect clinique et des possibilités de réactions croisées durant la pratique de la sérologie, la stratégie épidémiologique pour la lutte contre le COVID 19 devrait être améliorée par :

- L'élargissement de cette étude dans les autres wilayas d'Algérie,
- La motivation des chercheurs et l'équipement de laboratoires habilités à cette fin.
- La détermination du meilleur outil de dépistage (PCR, test d'antigène...), par la comparaison entre les différents tests de diagnostic en termes de précision le test le plus sensible et le plus spécifique pour mieux réagir contre le COVID 19.



Références

Références

- Abbas, A. K., Lichtman, A. H., Masson, P. L., Pillai, S., & SCOTT, J. (2020). Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique. *Elsevier Health Sciences*.
- Agence de la santé publique du Canada. (2021, May 28). Mise à jour quotidienne sur l'épidémiologie de la COVID-19. *Résumé épidémiologique des cas de COVID-19 au Canada*. <https://sante-infobase.canada.ca/covid-19/resume-epidemiologique-cas-covid-19.html>
- Ahmed, S. F., Quadeer, A. A., & McKay, M. R. (2020). Preliminary identification of potential vaccine targets for the COVID-19 coronavirus (SARS-CoV-2) based on SARS-CoV immunological studies. *Viruses*, 12(3), 254. <https://doi.org/10.3390/v12030254>
- Bernheim, A., Mei, X., Huang, M., Yang, Y., Fayad, Z. A., Zhang, N., ... & Chung, M. (2020). Chest CT findings in coronavirus disease-19 (COVID-19): relationship to duration of infection. *Radiology*, 200463. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200463>
- Bioexcel. (2020). Fiche De Renseignements Cliniques Serologie Covid-19 (Sars-CoV-2). *Bioexcel*. www.bioexcel.fr
- Cai, X. F., Chen, J., li Hu, J., Long, Q. X., Deng, H. J., Liu, P., ... & Wang, D. Q. (2020). A peptide-based magnetic chemiluminescence enzyme immunoassay for serological diagnosis of coronavirus disease 2019. *The Journal of infectious diseases*, 222(2), 189-193. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa243>
- Carpenter, C. R., Mudd, P. A., West, C. P., Wilber, E., & Wilber, S. T. (2020). Diagnosing COVID-19 in the emergency department: a scoping review of clinical examinations, laboratory tests, imaging accuracy, and biases. *Academic Emergency Medicine*, 27(8), 653-670. <https://doi.org/10.1111/acem.14048>
- Carter, L. J., Garner, L. V., Smoot, J. W., Li, Y., Zhou, Q., Saveson, C. J., Sasso, J. M., Gregg, A. C., Soares, D. J., Beskid, T. R., Jervey, S. R., & Liu, C. (2020). Assay Techniques and Test Development for COVID-19 Diagnosis. *ACS Central Science*, 6(5), 591-605. <https://doi.org/10.1021/acscentsci.0c00501>
- Centre de contrôle et la prévention des catastrophes. (2020). Coronavirus Disease 2019 (COVID 19). *CDC* <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/global-COVID-19/>
- Centre de John Hopkins.(2020).Serology testing of COVID 19.*Center for health security*. <https://www.centerforhealthsecurity.org/resources/COVID-19/COVID-19-fact-sheets/200228-Serology-testingCOVID-19.pdf>
- Combis, H. (2020, February 12). Coronavirus chinois : plus mystérieux que la peste, le paludisme, le choléra. *France Culture*. <https://www.franceculture.fr/sciences/coronavirus-chinois-plus-mysterieux-que-la-peste-le-paludisme-le-cholera>
- Dalour S. (2020). Place des tests sérologiques dans la stratégie de prise en charge de la maladie COVID-19 - Note de cadrage. *Haute autorité de santé*. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3181850/fr/place-des-tests-serologiques-dans-la-strategie-de-prise-en-charge-de-la-maladie-covid-19-note-de-cadrage
- DB City., (2021). Wilaya Bordj Bou Arréridj, Algérie - DB-City : Toutes les infos sur les Pays, Régions, Villes et Villages. *DB City*. <https://fr.db-city.com/Alg%C3%A9rie--Bordj-Bou-Arr%C3%A9ridj>
-

Références

- Deeks, J. J., Dinnes, J., Takwoingi, Y., Davenport, C., Spijker, R., Taylor-Phillips, S., ... & COVID, C. (2020). Antibody tests for identification of current and past infection with SARS-CoV-2. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (6). <https://doi.org/10.1002/14651858.cd013652>
- D'Ortenzio, E., Yazdanpanah, Y., & Lina, B. (2021). Coronavirus et COVID 19. *Inserm - La science pour la santé*. <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/coronavirus-sars-cov-et-mers-cov>
- Flicker. (2019). Novel Coronavirus SARS-CoV-2. *Flicker.com*. <https://www.flickr.com/photos/niaid/albums/72157712914621487/>
- Francis, C. (2021). SARS-CoV-2 - Antigènes (Protéines et peptides) pour la recherche. *Clinisciences*. <https://www.clinisciences.com/achat/cat-sars-cov-2-antigenes-proteines-5102.html>
- Goyal, P., Choi, J. J., Pinheiro, L. C., Schenck, E. J., Chen, R., Jabri, A., ... & Safford, M. M. (2020). Clinical characteristics of Covid-19 in New York city. *New England Journal of Medicine*, 382(24), 2372-2374. <https://doi.org/10.1056/nejmc2010419>
- Grzelak, L., Temmam, S., Planchais, C., Demeret, C., Huon, C., Guivel, F., ... & van der Werf, S. (2020). SARS-CoV-2 serological analysis of COVID-19 hospitalized patients, pauci-symptomatic individuals and blood donors. *MedRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2020.04.21.20068858>
- Guevara-Hoyer, K., Fuentes-Antrás, J., De la Fuente-Muñoz, E., Rodríguez de la Peña, A., Viñuela, M., Cabello-Clotet, N., Estrada, V., Culebras, E., Delgado-Iribarren, A., Martínez-Novillo, M., Torrejón, M. J., Pérez de Diego, R., Fernández-Arquero, M., Ocaña, A., Pérez-Segura, P., & Sánchez-Ramón, S. (2021). Serological Tests in the Detection of SARS-CoV-2 Antibodies. *Diagnostics*, 11(4), 678. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11040678>
- Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Krüger, N., Herrler, T., Erichsen, S., ... & Pöhlmann, S. (2020). SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *cell*, 181(2), 271-280. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
- ICTV. (2019). International Committee on Taxonomy of Viruses ICTV. *ICTV*. <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/>
- Kern, J. (2020). SARS-CoV-2. *Futura Santé*. <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/coronavirus-COVID-19-18585/>
- Kluytmans-van Den Bergh, M. F., Buiting, A. G., Pas, S. D., Bentvelsen, R. G., Van Den Bijllaardt, W., Van Oudheusden, A. J., ... & Kluytmans, J. A. (2020). Prevalence and clinical presentation of health care workers with symptoms of coronavirus disease 2019 in 2 Dutch hospitals during an early phase of the pandemic. *JAMA network open*, 3(5), e209673-e209673. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.9673>
- Korth, J., Wilde, B., Dolff, S., Anastasiou, O. E., Krawczyk, A., Jahn, M., ... & Herrmann, A. (2020). SARS-CoV-2-specific antibody detection in healthcare workers in Germany with direct contact to COVID-19 patients. *Journal of Clinical Virology*, 128, 104437. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104437>
- Kuba, K., Imai, Y., & Penninger, J. M. (2006). Angiotensin-converting enzyme 2 in lung diseases. *Current opinion in pharmacology*, 6(3), 271-276. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2006.03.001>
- L'association Française de Cristallographie. (2020). Quel rôle pour la cristallographie dans la lutte contre le COVID 19 ?. *AFC ASSO.fr*. <https://www.afc.asso.fr/1-association/afc-news/1525-quel-role-pour-la-cristallographie-dans-la-lutte-contre-le-COVID19-04-2020>
-

Références

- La société européenne de cardiologie. (2020). ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID 19 Pandemic. *ES cardio*.https://www.escardio.org/Education/COVID_19-and-Cardiology/ESC-COVID_19-Guidance
- Li, K., Wu, J., Wu, F., Guo, D., Chen, L., Fang, Z., & Li, C. (2020). The clinical and chest CT features associated with severe and critical COVID-19 pneumonia. *Investigative radiology*.
<https://dx.doi.org/10.1097/RLI.0000000000000672>
- Lodé, B., Jalaber, C., Orcel, T., Morcet-Delattre, T., Crespin, N., Voisin, S., ... & Lederlin, M. (2020). Imagerie de la pneumonie COVID-19. *Journal d'imagerie diagnostique et interventionnelle*, 3(4), 249-258.<https://doi.org/10.1016/j.jidi.2020.04.011>
- Lumni. (2020). Coronavirus : définition, transmission et symptômes. *Lumni.fr*.<https://www.lumni.fr/article/coronavirus-definition-transmission-et-symptomes>
- Lydia, L. M., Fatma, M., Ines, A., & Reda, D. (2020). Mécanismes immunopathologiques au cours de l'infection au SARS-CoV-2. *REVUE ALGERIENNE D'ALLERGOLOGIE*, 5(1), 8-18.
<https://www.asjp.cerist.dz/en/article/116064>
- Mourez, T., Burrel, S., Boutolleau, D., & Pillet, S. (2019). Traité de virologie médicale. *Société française de microbiologie*
- Mouton, C. (2020). Transmission du Covid-19 : modes, contagiosité et survie du virus sur des surfaces inertes. *Researchgate*.https://www.researchgate.net/publication/340777535_Transmission_du_Covid-19_modes_contagiosite_et_survie_du_virus_sur_des_surfaces_inertes
- Nisole, S., Saulnier, A., & Gatignol, A. (2020). Syndrome respiratoire aigu sévère dû au coronavirus 2 (SRAS-CoV-2): faut-il cibler le virus, la cellule ou la maladie?. *Virologie*, 24(3), 135-141.
<https://doi.org/10.1684/vir.2020.0843>
- OMS. (2020). Laboratory testing for coronavirus disease 2019 (COVID 19) in suspected human cases: interim guidance. *OMS*.<https://apps.who.int/iris/handle/10665/331329>
- OMS. (2020). Nouveau coronavirus (2019-nCoV) : conseils au grand public. *OMS*.
<https://www.who.int/fr/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public>
- Pollán, M., Pérez-Gómez, B., Pastor-Barriuso, R., Oteo, J., Hernán, M. A., Pérez-Olmeda, M., ... & de la Villa, A. V. (2020). Prevalence of SARS-CoV-2 in Spain (ENE-COVID): a nationwide, population-based seroepidemiological study. *The Lancet*, 396(10250), 535-544.[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)31483-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31483-5)
- Priam, E. (2021). COVID 19 : les hommes sont-ils plus touchés que les femmes ?. *Doctissimo*.
<https://www.doctissimo.fr/sante/epidemie/coronavirus-chinois/COVID19-hommes-plus-touchees-que-les-femmes>
- Roche Diagnostics. (2020). Elecsys Anti-SARS-CoV-2. (09203095119). ISO 15223-1
- Sanders, J. M., Monogue, M. L., Jodlowski, T. Z., & Cutrell, J. B. (2020). Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *Jama*, 323(18), 1824-1836.
<https://doi.org/10.1001/jama.2020.6019>
- Sante publique Ottawa. (2021). Les personnes âgées et la COVID 19. *Sante public Ottawa*.
https://www.santepubliqueottawa.ca/fr/public-health-topics/Older_Adults_and_COVID19.aspx#:~:text=Derni%C3%A8re%20r%C3%A9vision%2C%20le%2028%20mai,au%20de%20de%2050%20ans
-

Références

- Schraer, B. R. (2021, 3 février). COVID 19: Antibodies last at least six months in most. *BBC News*. <https://www.bbc.com/news/health-55905158>
- Snibe Diagnostic. (2018). MAGLUMITM 800 sales@snibe.com www.snibe.com Système d'immuno-essai de chimiluminescence (CLIA). *Maglumi.de*. https://deltadistribution.tn/deltaBD/pdf_produits/M1013F02-Maglumi%20800-170922.pdf
- Snibe diagnostic. (2020). MAGLUMI 2019-nCoV IgM/IgG (130219018M). C.E 130219018M.
- U.S Food and Drug Administration. (2020). MAGLUMI 2019-nCoV IgM/IgG (No 130219018M). <https://www.fda.gov/media/142233/download>
- Wu, A., Peng, Y., Huang, B., Ding, X., Wang, X., Niu, P., ... & Jiang, T. (2020). Genome composition and divergence of the novel coronavirus (2019-nCoV) originating in China. *Cell host & microbe*, 27(3), 325-328. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.02.001>
- Wu, X., Fu, B., Chen, L., & Feng, Y. (2020). Serological tests facilitate identification of asymptomatic SARS-CoV-2 infection in Wuhan, China. *Journal of Medical Virology*. <https://doi.org/10.1002/jmv.25904>
- Yang, R., Li, X., Liu, H., Zhen, Y., Zhang, X., Xiong, Q., ... & Zeng, W. (2020). Chest CT severity score: an imaging tool for assessing severe COVID-19. *Radiology: Cardiothoracic Imaging*, 2(2), e200047. <https://doi.org/10.1148/ryct.2020200047>
- Ye, Z. W., Yuan, S., Yuen, K. S., Fung, S. Y., Chan, C. P., & Jin, D. Y. (2020). Zoonotic origins of human coronaviruses. *International journal of biological sciences*, 16(10), 1686. <https://doi.org/10.7150/ijbs.45472>
- Zhang, B., Zhou, X., Zhu, C., Song, Y., Feng, F., Qiu, Y., ... & Wang, J. (2020). Immune phenotyping based on the neutrophil-to-lymphocyte ratio and IgG level predicts disease severity and outcome for patients with COVID-19. *Frontiers in molecular biosciences*, 7, 157. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2020.00157>
- Zhou, P., Yang, X. L., Wang, X. G., Hu, B., Zhang, L., Zhang, W., ... & Shi, Z. L. (2020). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *nature*, 579(7798), 270-273. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
-

Annexe

Annexe 1



REF 130219016M: 100 tests

MAGLUMI™ 2019-nCoV IgM (CLIA)

INTENDED USE

The kit is an *In Vitro* chemiluminescence immunoassay for the qualitative determination of IgM antibodies to novel coronavirus (2019-nCoV IgM) in human serum or plasma using the MAGLUMI series Fully-auto chemiluminescence immunoassay analyzer.

SUMMARY AND EXPLANATION OF THE TEST

The novel coronavirus (2019-nCoV) causes an epidemic of acute respiratory syndrome in humans, belonging to the genus Betacoronavirus. It has an envelope, particles are round or oval, often polymorphic, and the diameter is 60 – 140nm. Its genetic characteristics are significantly different from SARS-CoV and MERSr-CoV. Current research shows that it has more than 85% homology with bat SARS-like coronavirus (bat-SL-CoVZC45).

2019-nCoV is mainly transmitted through respiratory droplets and can also be transmitted through contact. The sources of infection seen so far are mainly patients with pneumonia infected by the novel coronavirus.

Research has shown that detection of IgM and IgG antiviral antibodies in the serum samples from a patient. After human infection in 2019-nCoV, its antigen stimulates the immune system to produce an immune response, and corresponding antibodies appear in the blood. Among them, 2019-nCoV IgM appears earlier, which are mostly positive after 3-5 days of onset, and then 2019-nCoV IgM titers decrease, the 2019-nCoV IgG potency rose rapidly. The titer of 2019-nCoV IgG antibody during the recovery phase may increase 4 times or more compared to the acute phase.

This kit is mainly used for the assisted diagnosis of the novel coronavirus (2019-nCoV) infection.

2019-nCoV, named by the World Health Organization on January 7, 2020, is announced the official name: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) by the International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV) on February 11, 2020. On the same day, the Director-General of the World Health Organization (WHO) Tedros Adhanom Ghebreyesus announced that pneumonia infected with SARS-CoV-2 will be officially named "COVID-19".

PRINCIPLE OF THE TEST

The MAGLUMI 2019-nCoV IgM (CLIA) assay is a capture chemiluminescence immunoassay.

The sample, buffer, magnetic microbeads coated with anti-human IgM monoclonal antibody are mixed thoroughly and incubated, forming immune-complexes. After precipitation in a magnetic field, decant the supernatant, and perform a wash cycle. Then add 2019-nCoV recombinant antigen labeled with ABEI and incubate to form complexes. After precipitation in a magnetic field, decant the supernatant, and then perform another wash cycle. Subsequently, the Starter 1+2 are added to initiate a chemiluminescent reaction. The light signal is measured by a photomultiplier as relative light units (RLUs), which is proportional to the concentration of 2019-nCoV IgM present in the sample.

KIT COMPONENTS

Material Provided

Component	Contents	100 tests (REF: 130219016M)
Magnetic Microbeads	Magnetic microbeads coated with anti-human IgM monoclonal antibody, PBS buffer and BSA, NaN ₃ (<0.1%).	2.5 mL
Calibrator Low	2019-nCoV IgM, PBS buffer and BSA, NaN ₃ (<0.1%).	1.0 mL
Calibrator High	2019-nCoV IgM, PBS buffer, and BSA, NaN ₃ (<0.1%).	1.0 mL
Buffer	PBS buffer, Goat anti-Human IgG, Goat anti-Human IgA Mouse IgG, Goat IgG and BSA, NaN ₃ (<0.1%).	23.5 mL
ABEI Label	2019-nCoV recombinant antigen labeled with ABEI, Tris-HCl buffer, Mouse IgG, Goat IgG, and BSA, NaN ₃ (<0.1%).	23.5 mL
Diluent	PBS buffer, Goat anti-Human IgG, Goat anti-Human IgA Mouse IgG, Goat IgG and BSA, NaN ₃ (<0.1%).	23.5 mL
Negative Control	PBS buffer, containing BSA, NaN ₃ (<0.1%).	1.0 mL
Positive Control	2019-nCoV IgM, PBS buffer, containing BSA and NaN ₃ (<0.1%).	1.0 mL

All reagents are provided ready-to-use.

Required But Not Provided

MAGLUMI Series:

Reaction Module	REF: 630003
Starter 1+2	REF: 130299004M; 130299012M; 130299027M
Wash Concentrate	REF: 130299005M
Light Check	REF: 130299006M
Reaction Cup	REF: 130105000101
Maglumi 600	REF: 23020018
Maglumi 800	REF: 23020003
Maglumi 1000	REF: 23020009
Maglumi 2000	REF: 23020006
Maglumi 2000 Plus	REF: 23020007
Maglumi 4000	REF: 23020014
Maglumi 4000 Plus	REF: 23020037
MAGLUMI X8	REF: 010101008801
Biolumi 8000	REF: 23010001

Please order all above from Shenzhen New Industries Biomedical Engineering Co., Ltd. (SNIBE) or our authorized representative.

CALIBRATION

Traceability: This method has been standardized against the SNIBE internal reference substance.

Test of assay specific calibrators allows the RLU values to adjust the assigned master curve. Results are determined via a calibration curve which is instrument-specifically generated by 2-point calibration and a master curve provided via the reagent Radio Frequency Identification (RFID) CHIP.

Recalibration is recommended if any of the following conditions occurs:

- After each exchange of lots (Reagent or Starter 1+2).
- Every week and/or each time a new reagent kit is used.
- After instrument service is required.
- if controls lie outside the expected range.

QUALITY CONTROL

Follow government regulations or accreditation requirements for quality control frequency.

Internal quality control is only applicable with MAGLUMI system. For instructions for use and target value refer to 2019-nCoV IgM Quality Control

Information. User needs to judge results with their own standards and knowledge.

For details about entering quality control values, refer to the operating instructions of MAGLUMI series Fully-auto chemiluminescence immunoassay analyzer.

To monitor system performance, quality control materials (negative control and positive control) are required. Treat all quality control samples with the same level of care as patient samples. A satisfactory level of performance is achieved when analyte values obtained are within the acceptable Control Range for the system or within your range, as determined by an appropriate internal laboratory quality control scheme. If the quality control results do not fall within the Expected Range or within the laboratory's established Range, measurement of the quality control should be repeated. If the quality control results still do not fall within the range, do not report results and take the following actions:

- Verify that the materials are not expired.
- Verify that required maintenance was performed.
- Verify that the assay was performed according to the instruction for use.
- Rerun the assay with fresh quality control samples.
- If necessary, contact your local technical support provider or distributor for assistance.

SPECIMEN COLLECTION AND PREPARATION

- Human serum or plasma may be used with the 2019-nCoV IgM (CLIA) assay. For serum samples, the standard sampling tubes, tubes containing separating gel or procoagulant inert separation tubes could be applied for the assay. For plasma samples, the anticoagulants including K₂-EDTA, K₃-EDTA, Na₂-EDTA, were tested and found acceptable.
- Please pay attention to the risk of infection during sample collection and preparation.
- Ensure that complete clot formation in specimens has taken place prior to centrifugation. Some specimens, especially those from patients receiving anticoagulant or thrombolytic therapy, may exhibit increased clotting time.
- If the specimen is centrifuged before a complete clotting, the presence of fibrin may cause erroneous results. Samples must be free of fibrin and other particulate substance.
- Do not use grossly hemolyzed specimens as well as specimens containing particulate matter or exhibiting obvious microbial contamination. Inspect all specimens for bubbles, and remove bubbles before analysis for optimal results.
- All samples (patient specimens and controls) should be tested within 3 hours of placed on board the MAGLUMI System. Refer to the SNIBE service for more details discussion of onboard sample storage constraints.
- Specimens removed from the separator gel, cells or clot may be stored 3 days at 2-8°C. If longer storage is required, frozen the specimens at -20°C or colder.
- Avoid repeated freezing and thawing. Frozen specimens must be mixed thoroughly after thawing by low speed vortexing or by gently inverting.
- For optimal results, specimens should be free of fibrin, red blood cells, or other particulate matter. Such specimens may give inconsistent results and must be transferred to a centrifuge tube and centrifuged at $\geq 10,000$ RCF (Relative Centrifugal Force) for 10 minutes. Transfer clarified specimen to a sample cup or secondary tube for testing. For centrifuged specimens with a lipid layer, transfer only the clarified specimen and not the lipemic material.
- Before shipping specimens, it is recommended that specimens be removed from the separator, red blood cells or clot. When shipped, specimens should be packaged and labeled in compliance with applicable state, federal and international regulations covering the transport of clinical specimens and infectious substances. Specimens should be shipped frozen.
- The sample volume required for a single determination is 10 μ L.

WARNING AND PRECAUTIONS FOR USERS

- **IVD** For In Vitro Diagnostic Use.
- Follow the package insert carefully. Reliability of assay results cannot be guaranteed if there are any deviations from the instructions in this package insert.

Safety Precautions

- **CAUTION:** This product requires the handling of human specimens. It is recommended that all human sourced materials be considered potentially infectious and handled in accordance with the 29 CFR 1910.1030 Occupational exposure to bloodborne pathogens. Biosafety Level 2 or other appropriate biosafety practices should be used for materials that contain or are suspected of containing infectious agents.
- All samples, biological reagents and materials used in the assay should be considered potentially able to transmit infectious agents. They should therefore be disposed of in accordance with the practices of your institution. Discard all materials in a safe and acceptable manner and in compliance with prevailing regulatory requirements.
- This product contains Sodium Azide. Dispose of contents and container must be in accordance with all local, regional and national regulations.
- Refer to safety data sheets, which are available on request.

Handling Precautions

- Do not use reagent kits beyond the expiration date.
- Do not interchange reagent components from different reagents or lots.
- Prior to loading the Reagent Kit on the system for the first time, the Reagent Kit requires mixing to re-suspend magnetic microbeads that have settled during shipment. For magnetic microbeads mixing instructions, refer to the Preparation of the Reagent section of this package insert.
- To avoid contamination, wear clean gloves when operating with a reagent kit and sample.
- Over time, residual liquids may dry on the septum surface. These are typically dried salts which have no effect on assay efficacy.
- To avoid evaporation of the liquid in the opened reagent kits in refrigerator, it is recommended that the opened reagent kits to be sealed with reagent seals contained within the packaging. The reagent seals are "single use", and if more seals are needed, please contact Shenzhen New Industries Biomedical Engineering Co., Ltd. (SNIBE) or our authorized representative.
- For detailed discussion of handling precautions during system operation, refer to the SNIBE service information.

STORAGE AND STABILITY

- Store at 2-8°C. Do not freeze.
- Keep upright for storage to facilitate later proper resuspension of magnetic microbeads.
- Keep away from sunlight.
- The stability study is still on-going, the following data is obtained by referring to similar products:

Stability of the reagent	until the stated expiration date
unopened at 2-8°C	6 weeks
opened at 2-8°C	4 weeks
onboard	

- To ensure the best kit performance, it is recommended to place opened kits in the refrigerator after the end of the intraday test work.

TEST PROCEDURE

Preparation of the Reagent

- Take the reagent kit out of the box and observe the sealing film and other parts of the reagent kit to see if there is any leakage. In case of leakage, please contact your local distributor immediately. And then tear off the kit sealing film carefully.
- Open the reagent area door, hold the reagent handle to get the RFID label close to the RFID reader (for about 2s); the buzzer will beep; one beep sound indicates successful sensing.
- Keeping the reagent straight insert to the bottom along the blank reagent track.
- Observe whether the reagent information is displayed successfully in the software interface, otherwise repeat the above steps.
- Resuspension of the magnetic microbeads takes place automatically when the kit is loaded successfully, ensuring the magnetic microbeads are totally resuspended homogenous prior to use.

Assay Calibration

- Click <Calibration> or <Batch Calibration> button to execute calibration operation; For specific information on ordering calibrations, refer to the Calibration Section of the Operating Instructions.
- Execute recalibration according to the calibration interval required in this package insert.

Quality Control

- In order to avoid manually error in entry of QC information, the provided barcode labels of quality control in the kit can be used attached on the test tubes.
- If users do not use the provided barcode labels for positive and negative controls contained within the packaging, then quality controls should be ordered manually.

- For specific information on ordering quality controls, refer to the Quality Control Section of the Operating Instructions.
- Sample Testing**
- Order the samples in the Sample Area of the software and click the <Start> button to execute testing. For specific information on ordering patient specimens, refer to the Sample Ordering Section of the Operating Instructions.
 - To ensure proper test performance, strictly adhere to the operating instructions of MAGLUMI series Fully-auto chemiluminescence immunoassay analyzer.

DILUTION

The high concentration samples can be diluted automatically by analyzers or manually. The recommended dilution is 1:19 with diluent or 2019-nCoV IgM negative human samples. After manual dilution, multiply the result by the dilution factor. After dilution by the analyzer, the analyzer software automatically takes the dilution into account when calculating the sample concentration. The automatic sample dilution is available after dilution settings are done in the MAGLUMI series Fully-auto chemiluminescence immunoassay analyzer user software. Please refer to the operating instructions of MAGLUMI series Fully-auto chemiluminescence immunoassay analyzer.

LIMITATIONS

- This test is suitable only for investigating single samples, not for pooled samples.
- Bacterial contamination or repeated freeze-thaw cycles may affect the test results.
- Assay results should be utilized in conjunction with other clinical and laboratory methods to assist the clinician in making individual patient diagnostic decisions.
- Assay results should not be used as the sole basis for the diagnosis and exclusion of novel coronavirus pneumonia, but only as a supplement to existing viral nucleic acid detection reagents and imaging features.
- It is recommended to be used in conjunction with 2019-nCoV IgG testing to improve clinical sensitivity.
- If the 2019-nCoV IgM results are inconsistent with clinical evidence, additional testing is suggested to confirm the result.
- HAMA antibodies in test samples may cause interference in immunoassays^{1,2}.

RESULTS

Calculation of Results

The analyzer automatically calculates the concentration in each sample by means of a calibration curve which is generated by a 2-point calibration master curve procedure. The results are expressed in AU/mL. For further information please refer to the operating instructions of MAGLUMI series Fully-auto chemiluminescence immunoassay analyzer.

Interpretation of Results

Results of reference range study using the 2019-nCoV IgM assay was as follows:

- Non-reactive: A result less than 1.00 AU/mL (<1.00 AU/mL) is considered to be non-reactive.
- Reactive: A result greater than or equal to 1.00 AU/mL (≥1.00 AU/mL) is considered to be reactive.
- For samples with concentration near the cut-off or positive, follow-up tests should be performed. If the antibody level does not change significantly, patient's viral nucleic acid results and imaging features such as CT (Computed Tomography) should be combined for confirmed diagnose.
- Results may differ between laboratories due to variations in population. It is recommended that each laboratory establish its own expected ranges.

PERFORMANCE CHARACTERISTICS

Precision

Precision for 2019-nCoV IgM assay was determined as described in the CLSI EP5-A3. 2 controls and 3 samples containing different concentration of analyte were assayed in duplicate at three sites on five days, with 3 runs per day, one lot of reagent for each run and 2 replicates per run. The result is summarized in the following table:

Sample	Mean Value (AU/mL)	N	Repeatability		Between-Lot		Between-Day		Between-Site		Reproducibility	
			SD (AU/mL)	%CV	SD (AU/mL)	%CV	SD (AU/mL)	%CV	SD (AU/mL)	%CV	SD (AU/mL)	%CV
NOC	0.293	90	0.020	NA	0.006	NA	0.007	NA	0.007	NA	0.023	NA
POC	3.920	90	0.167	4.26	0.046	1.17	0.062	1.58	0.284	7.24	0.339	8.65
S1	0.492	90	0.033	NA	0.016	NA	0.009	NA	0.012	NA	0.040	NA
S2	1.797	90	0.037	2.06	0.018	1.00	0.053	2.95	0.088	4.90	0.111	6.18
S3	3.411	90	0.076	2.23	0.000	0.00	0.049	1.44	0.226	6.63	0.244	7.15

Interference

Two samples (one negative sample, one positive sample) were spiked with potential endogenous interference and exogenous interference. The results of the interferences are listed in the following table:

Interference	No interference up to
Bilirubin	40 mg/dL
Triglycerides	1000 mg/dL
Hemoglobin	2000 mg/dL
Rheumatoid Factor	1500 IU/mL
Anti-Mitochondrial	1:64(titer)
HAMA	30 ng/mL
Total IgG	1600 mg/dL
Total IgM	280 mg/dL
Interferon α	1500 U/mL
Ribavirin	90 mg/dL
Oseltamivir	1.0 mg/dL
Levofloxacin	1.776 mg/dL
Azithromycin	1.201 mg/dL
Ceftriaxone sodium	81.03 mg/dL
Meropenem	80.15 mg/dL
Tobramycin	2.4 mg/dL
Diphenhydramine Hydrochloride	4.5 mg/dL
Oxymetazoline	2.5 mg/dL
Sodium chloride	45 mg/dL
Beclomethasone	2.5 mg/dL
Dexamethasone	18 mg/dL
Triamcinolone acetonide	5.5 mg/dL
Budesonide	3.2 mg/dL
Mometasone	2.5 mg/dL
Fluticasone propionate	2.5 mg/dL

Cross-Reactivity

The cross-reactivity study for the 2019-nCoV IgM (CLIA) assay was designed to evaluate potential cross reactants. The results are listed in the

following table:

Condition	N of samples containing cross-materials	N of 2019-nCoV IgM assay positive results
Influenza A virus antibodies	17	0
Influenza B virus antibodies	19	0
Parainfluenza virus antibodies	23	0
Respiratory syncytial virus antibodies	7	0
Adenovirus antibodies	9	0
EBV NA IgG	10	0
EBV VCA IgG	4	0
EBV VCA IgM	6	0
Measles virus	2	0
CMV IgG	6	0
CMV IgM	2	0
Varicella zoster virus antibodies	2	0
M.Pneumonia IgG	3	0
M.Pneumonia IgM	4	0
Chlamydia pneumoniae IgG	3	0
Chlamydia pneumoniae IgM	3	0
Monilia albican	1	0
ANA	6	0
2019-nCoV IgG	6	0
Total	133	0

Clinical Sensitivity

The clinical sensitivity was determined by confirmed novel coronavirus infected specimens. The clinical sensitivity for 2019-nCoV IgM assay was calculated to be 78.65%. When used in combination of 2019-nCoV IgM assay and 2019-nCoV IgG assay, the clinical sensitivity is 89.89%.

Specimen Category	2019-nCoV IgM (CLIA)			2019-nCoV IgM (CLIA) + 2019-nCoV IgG (CLIA)		
	N	Positive	%Sensitivity	N	Positive	%Sensitivity
Clinical confirmed positive samples	89	70	78.65	89	80	89.89

Clinical Specificity

The clinical specificity was determined by non-novel coronavirus infected specimens (including normal samples and interference samples). The clinical specificity for 2019-nCoV IgM assay was calculated to be 97.50%. When used in combination of 2019-nCoV IgM assay and 2019-nCoV IgG assay, the clinical specificity is 96.50%.

Specimen Category	2019-nCoV IgM (CLIA)			2019-nCoV IgM (CLIA) + 2019-nCoV IgG (CLIA)		
	N	Negative	%Specificity	N	Negative	%Specificity
negative specimens	200	195	97.50	200	193	96.50

REFERENCES

- Primus F J, Kelley E A, Hansen H J, et al. "Sandwich"-type immunoassay of carcinoembryonic antigen in patients receiving murine monoclonal antibodies for diagnosis and therapy. *Clinical Chemistry*, 1988, 34(2):261-264.
- Schroff R W, Foon K A, Beatty S M, et al. Human anti-murine immunoglobulin responses in patients receiving monoclonal antibody therapy. *Cancer Research*, 1985, 45(2): 879-885.



Shenzhen New Industries Biomedical Engineering Co., Ltd.
No.23, Jinxiu East Road, Pingshan District, 518122 Shenzhen, P.R. China
Tel: +86-755-21536601 Fax: +86-755-28292740



Shanghai International Holding Corp. GmbH (Europe)
Eiffestrasse 80, 20537 Hamburg, Germany
Tel: +49-40-2513175 Fax: +49-40-255726

SYMBOLS EXPLANATIONS

	Consult instructions for use		Manufacturer
	Temperature limit (Store at 2-8°C)		Use-by date
	Contains sufficient for <n> tests		Keep away from sunlight
	This way up		Authorized representative in the European Community
	In vitro diagnostic medical device		Kit components
	Catalogue number		Batch code

Résumé

Le COVID 19 est une maladie contagieuse qui se caractérise généralement par une fièvre et des problèmes respiratoires. Nous avons mené cette étude séro-épidémiologique de l'infection par COVID 19 sur la base des données fournies par un laboratoire privé des analyses médicales dans la wilaya de Bordj Bou Arreridj entre la période de 1er juillet 2020 à 15 mai 2021, qui comprend 1569 cas dont 706 cas confirmés représentant 45% de séroprévalence apparente individuelle obtenu par le test sérologique de la chimiluminescence. Les analyses des résultats de l'étude par le test statistique chi-2 montrent que le sexe est un facteur significatif ($P = 0,0026$), cela montre que les femmes sont les plus exposées à être infectés que les hommes avec une séroprévalence de 55,67%. Nos analyses statistiques montrent aussi que l'âge est un facteur très significatif ($P = 0,0001$), les patients âgés plus de 60 ans sont plus sensibles à l'infection par le virus SARS-CoV 2 avec une séroprévalence de 53,78%. La vaste propagation de la maladie dans la Wilaya de Bordj Bou Arreridj nous a permis de faire une enquête séro-épidémiologique.

Les mot clés : Le COVID 19, La séro-épidémiologie, La séroprévalence, La chimiluminescence et Le test chi-2.

Summary

COVID-19 is a contagious disease typically characterized by fever and respiratory problems. We conducted this sero-epidemiological study of infection by COVID-19 based on data provided by a private laboratory of medical analyses in the wilaya of Bordj Bou Arreridj in the the period between July 1st 2020 to May 15th 2021, which include 1569 cases including 706 confirmed cases representing 45% of individual apparent seroprevalence obtained by the serological test of chemiluminescence. The analyses of the study results by chi-2 statistical test shows that sex is a significant factor ($P = 0.0026$), this shows that women are most exposed to be infected than men with a seroprevalence of 55.67%. Our statistical analyses also show that age is a very significant factor ($P = 0.0001$), patients over the age of 60 are more susceptible to SARS-CoV 2 infection with 53.78% seroprevalence. The vast spread of the disease in the Wilaya of Bordj Bou Arreridj allowed us to conduct a sero-epidemiological investigation.

Keywords: COVID 19, Sero-epidemiology, Seroprevalence, Chemoluminescence, Chi-2 test.

الملخص

الكوفيد 19 مرض معد يتميز عموماً بالحمى والصعوبات التنفسية. قمنا بإجراء دراسة مصل-وبائية للإصابة بالكوفيد 19 بناء على قاعدة بيانات متحصل عليها عن طريق مخبر تحاليل طبية خاص في ولاية برج بو عريريج خلال الفترة الممتدة بين 01 جويلية 2020 و15 ماي 2021, تضمنت 1569 حالة من بينها 706 حالات مؤكدة تمثل نسبة حالات إيجابية مقدرة ب 45% متحصل عليها بواسطة الكشف الكيميوضوئي. تحاليل نتائج الدراسة بواسطة اختبار كي-2 تظهر ان جنس المصاب عامل مؤثر ($P = 0,0026$), مما يظهر ان النساء اكثر عرضة للإصابة من الرجال بنسبة إيجابية 55,67%. التحاليل الإحصائية أظهرت أيضا ان السن عامل جد مؤثر ($P = 0,0001$), المرضى الذين تتجاوز أعمارهم 60 سنة هم الأكثر عرضة للإصابة بنسبة 53,78%. وعليه فان الانتشار الواسع للمرض في الولاية دفعا للقيام بهذه الدراسة.

الكلمات المفتاحية: كوفيد 19, علم المصل-الوبائي, نسبة الحالات الإيجابية, الكيميوضوئية, اختبار كي-2.