

DEPARTEMENT DE BIOLOGIE

Mémoire de fin d'études

Présenté par

MELLAH Malak & REBOUH Aya

Pour l'obtention du diplôme de

Master en Science biologique

Spécialité : Biochimie appliquée

THÈME

**Etude des paramètres clinicobiologiques chez
les patients atteints par la COVID-19.**

SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 07 JUILLET 2022.

Devant le Jury

Président :	M. BEKADA. D	MCA	Université de Mostaganem
Examineur :	M. DAHMOUNI. S	MAA	Université de Mostaganem
Encadreur :	M. MESSATFA. M	MAHU	IPA annexe d'Oran
Co-Encadreur :	M. CHADLI. R	Pr	Université de Mostaganem

Thème réalisé au service réanimation COVID et service des maladies infectieuses Mostaganem

Année Universitaire 2021/2022

Remerciement

Nous remercions en premier lieu le bon dieu pour sa pitié et le courage

Qu'il Nous A donné a fin de mener ce travail à terme.

Nous souhaitons tout d'abord à remercier chaleureusement notre encadrant

*Monsieur **MESSATFA Moussa***

*Maître assistant en immunologie à l'institut pasteur d'ALGERIE annexe d'ORAN
d'avoir nous proposer de travailler sur ce sujet de mémoire, nous sommes honorés de
travailler sous votre direction nous avons eu après de vous le conseiller et le guide qui nous a
reçu en toutes*

*Circonstances avec sympathie vos qualités humaines et professionnelles nous inspirent un
grand respect, sincère remerciements.*

*Nous remercions Monsieur **CHADLI Rabah** notre co- encadrant pour son humanité
et son soutien technique et psychologique dont il a su nous profiter tout au long de ce travail.*

*Nous exprimons toute notre gratitude au Monsieur **DAHMOUNI Saïd** d'avoir
accepté d'examiner et de juger notre travail pour votre gentillesse et votre aide au cours de
ce travail trouvez ici notre respect et nos reconnaissance ainsi qu'au Monsieur **BEKADA
Djamel Eddine** de nous faire l'honneur de présider le jury de cette mémoire.*

*Nous vous remercions de tout ce que vous nous avez enseignés durant ces 5 années,
ainsi de votre disponibilité, soutien et confiance.*

*Nous tenons à remercier particulièrement **Dr KARA Abdelhadi** le DAPM de l'hôpital
cheguivara de nous avoir permis de faire ce stage afin que nous puissions faire notre étude
veuillez accepter l'expression de notre profond respect et de notre sincère reconnaissance.*

*Un grand merci au **Dr.KHALDI Ferdaous** pour sa grande disponibilité pour son soutien et le
partage de ses connaissances scientifiques.*

*Nous remercions **Dr.GUECHTAL** pour l'aide considérable qu'elle avait nous apporté,
trouvez ici le témoignage de nos vif remerciements et reconnaissance.*

*Nous remercions également **Professeur BENTATA** pour son aide et ses orientations.*

*Nous remercions infiniment **Mr BENABDELMOUMENE Djilali** pour sa contribution dans
notre étude du côté statistique avec un professionnalisme et son travail pour montrer nos
résultats d'une meilleure façon.*

*Nous remercions énormément **Mr. BENTAHAR.M.C** pour ses conseils et remarques qui ont donné plus de valeur à notre mémoire.*

*Nous remercions également **Mr. Kamel** ingénieur d'informatique pour son aide et ses orientations.*

*Il est temps pour remercier tout les membres du service Réa-Covid CHU Mostaganem avec qui on a eu tout le plaisir à partager ces moments de travail nous pensons en particulier à **Mr .CHAHRI Miloud** chef service de REA-COVID pour son soutien, immense aide, ces encouragements dans la réalisation de ce travail pour la bonne humeur que vous communiquez à tout le service et **Mr. HOUARI** pour son professionnalisme et son sympathie.*

*De même toute l'équipe du service maladie infectieuse en particulier **Dr. REHIMI** et **Mr. FAROUK** pour leur contribution au travail et pour que nous avoir accueilli dans leur groupe toujours avec beaucoup de gentillesse et humanité.*

Qu'il nous soit enfin permettons de remercier de tout cœur tous ceux et celles qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce modeste travail.

Dédicace

Je dédie ce modeste travail

A mes chers parents pour leur soutien, leur patience,

Leur encouragement durant mon parcours scolaire.

A ma chère mère,

*Ma douce et tendre maman. Quoique je fasse, je ne pourrais rendre ce que tu
as fait pour moi. Si je suis arrivée là, c'est bien grâce à toi. Que dieu te donne une
longue vie et te protège pour moi.*

Je dédie étroitement mon cher père,

*Pour m'avoir assisté pour continuer de m'avoir toujours soutenue et encouragé
durant toutes ces années.*

À mon cher oncle KADDOUR BENCHERIF Belkacem

« Allah yerhmeh »

Tes conseils m'ont servis et m'ont permis d'atteindre le bout du chemin.

Aussi à mon très cher oncle Hadj mohammed,

Que dieu te donne une longue vie sois fier de moi aujourd'hui

*A ma très chère tante **Docteur K.B. Rachida**, qui m'a toujours orienté et aidé à la
réalisation de ce travail.*

A mes très chères sœurs : Farah, Aya et

Ma petite sœur Hadjer,

A mon petit frère AEK.

A ma très chère amie Aya,

Je te souhaite une vie pleine de réussite et de bonheur

A mes meilleures amies Aya, NOUR Amel, Chahrazed, Nila, Bedra.

A notre ami ABDULRAHMAN Hassen.

À toutes les personnes qui m'ont aidé de près ou de loin

A la réalisation de ce travail.

*En fin, À toutes nos condoléance aux personnes qui ont perdu un être chère, un
membre de leurs familles, un voisinsuite à la pandémie COVID-19.*

À toutes les victimes de COVID-19.

MELLAH Malak.

Dédicace

JE DÉDIE CETTE MÉMOIRE :

A mes parents :

Aucun mot ne saurait exprimer mon respect et l'amour que j'ai pour vous tout ce

Que j'ai de plus précieux au monde ceux qui ont assuré mon éducation et m'ont toujours soutenue Dans mon parcours que dieu vous garde et vous procure longue vie.

Un coup de chapeau spécial à ma maman que j'admire infiniment qui m'a tout donné et ma toujours soutenue sans faille.

Mon père,

Qui ne m'a jamais oublié par ces invocations et bénédictions qu'Allah lui protège

A mes deux frères Zakariya et Aissa et ma sœur :

Qui m'ont toujours soutenue quelque soit le

Moment vous saviez que l'affection et l'amour fraternel que je vous porte sont sans limites.

Merci d'être toujours à mes côtés.

A mon cher oncle Abdelhadi Tarek, directeur Médical Grünenthal France Oto-rhino-laryngologiste de Formation qui a exploré au sein de l'industrie du médicament des domaines thérapeutiques qui m'a toujours encouragé et aider par ces précieux conseils les mots manquent pour cher oncle pour vous

Exprimer ma reconnaissance et mon attachement

A ma binôme Malak et sa famille,

je te souhaite un avenir plein de bonheur et réussite tu trouveras

Ici l'expression de mes sentiments les plus sincères

À tous mes amis d'université:

Malak , Amel , bedra ,chahrazed , en témoignage de l'amitié qui

Nous unit et des souvenirs de tous les moments que nous avons passés ensemble je vous

Dédie ce travail avec mes vœux sincères de réussite bonheur santé et de prospérité

REBOUH Aya

Liste des abréviations :

Ac :

Anticorps.

ACE2 :

Enzyme de conversion angiotensine 2.

ADCC :

Cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps.

ADN :

Acide désoxyribonucléique.

AlphaCoV :

Alpha corona virus.

ARN :

Acide ribonucléique.

ATP :

Adénosine triphosphate.

BetaCoV :

Beta corona virus.

CIVD :

Coagulation intravasculaire disséminée.

COVID-19 :

COrona Virus Disease 2019.

CPA :

Cellule présentatrice d'antigènes.

CRP :

Protéine C réactive.

DAMPS :

Damage associated molecular patterns.

DeltaCoV :

Delta corona virus.

Fas :

Fatty acid synthase.

FcγR :

Fragment cristallisable gamma.

FNS :

Numeration formule sanguine.

GammaCoV :

Gamma corona virus.

GM-CSF :

Granulocyte Monocyte -Colony Stimulating Factor.

HCoV :

Coronavirus humains.

IFN I :

Interféron de type I.

IFN-γ :

Interferon Gamma.

Ig :

Immunoglobulines.

IgA :

Immunoglobuline A.

IgG :

Immunoglobuline G.

IgM :

Immunoglobuline M.

IL :

Interleukine.

IPA :

Institut Pasteur d'Algérie.

IRF :

Interfero regulatory factors.

La protéine S :

La protéine spike.

Liste des abréviations

LB :

Lymphocyte B.

LDH :

Lactate déshydrogénase.

LT :

Lymphocyte T.

LTC :

Lymphocytes T cytotoxiques.

MASP2 :

Mannan-Associated Serine Protease.

MBL :

Mannan Binding Lectin.

MCP-1 :

Protéine chimio-attractante monocyttaire 1.

MDA5 :

Melanoma differentiation-associated protein 5.

MERS :

Syndrome respiratoire du Moyen-orient.

NF- κ B :

Nuclear factor-Kappa B.

NLR :

Rapport neutrophile sur lymphocyte.

NLRP3 :

Nod-Like Receptor protein 3.

NSP:

Protéines non structurelles.

OMS :

L'Organisation mondiale de la santé.

ORF :

Cadres de lecture ouverts (open reading frame).

PAMPS :

Pathogen associated molecular patterns.

PCh :

Phosphocholine.

PNN :

Polynucléaire neutrophile.

pO₂ :

Pression partielle d'oxygène.

Protéine E :

La protéines d'enveloppe.

Protéine M :

La protéine membranaire.

Protéine N :

La protéine nucléocapside.

RBD :

Domaine de liaison au récepteur.

RBM :

Motif de liaison au récepteur.

RIG1 :

Retinoic acidinducible gene I.

RLR :

RIG-I-Like Receptors.

RT-PCR :

Reverse-transcription polymerase chain reaction.

S1/S2 :

Sous unité 1/ sous unité 2.

SARS-CoV-2 :

Syndrome respiratoire aigue sévère-corona virus-2.

SDRA :

Syndrome de détresse respiratoire aigue.

STAT3 :

Signal transducer and activator of transcription 3.

TDM Thoracique :

Tomodensitométrie thoracique.

TMPRSS2 :

Transmembrane protease serine 2.

UTR :

Région non traduite.

VARs :

Voies Aériennes Respiratoires Supérieures.

TCD4 :

Lymphocyte T cluster of differentiation 4.

TCD8+ :

Lymphocyte T cluster of differentiation 8 positive.

Th :

Lymphocyte T helper.

THF :

Lymphocyte T Helper folliculaires.

TLR :

Récepteurs de type Toll.

TNF- α :

Tumor necrosis factor-alpha.

Liste des figures :

Figure 01 voies de transmission proposées du corona virus 2 du syndrome respiratoire aigue sévère (SRAS-CoV-2).....	4
Figure 02 les symptômes fréquents et dans les cas sévères du COVID-19.....	5
Figure 03 Structure schématisée du SARS-CoV- 2.....	14
Figure 04 Structure schématisée du génome du SARS-CoV- 2.....	16
Figure 05 Le cycle de multiplication intracellulaire du SARS-CoV- 2.....	17
Figure 06 les voies de signalisation pour la production et la fonction de l'INF-I après une infection par le SARS-COV- 2.....	21
Figure07 Interférence complément-coagulation dans la coagulopathie COVID-19.....	23
Figure08 Interaction des cellules présentatrices d'antigène (CPA) et des cellules T CD4+, CD8+ pendant l'infection par le SARS-CoV- 2.....	25
Figure 09 rôle des effecteurs de l'immunité adaptative au cours de l'infection COVID-19.....	26
Figure 10 Réponse immunitaire au cours de l'infection virale par le SARS-Cov- 2 selon la période d'incubation	27
Figure 11 Stimulation et la synthèse de protéine c réactive au cours de la phase aigue d'inflammation.....	29
Figure 12 (A) Structure cristalline de la protéine C-réactive complexée avec de la phosphocholine. (B) la CRP dans sa forme pentamérique.....	30
Figure 13 Le mécanisme de régulation immunitaire de la CRP dans la pathogénèse de la COVID-19.....	31
Figure 14 Mécanisme de la coagulopathie dans la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19).....	34
Figure 15 Répartition selon le sexe.....	39
Figure 16 Répartition des patients selon la tranche d'âge.....	40
Figure 17 Répartition selon la présence et absence des comorbidités.....	40
Figure 18 Répartition selon les comorbidités.....	41
Figure 19 Répartition selon l'issue des patients atteint par la COVID-19.....	41
Figure 20 Répartition des patients selon l'âge, sexe et l'issue.....	42
Figure 21 Répartition de la CRP chez les patients décédés selon l'âge, le sexe et des maladies associés.....	43

Liste des figures

Figure 22 Répartition de la CRP chez les patients guéris selon l'âge, le sexe et des maladies associés.....	43
Figure 23 Répartition du taux des D-Dimère chez les patients décédés selon l'âge, le sexe et les maladies associée.....	44
Figure 24 Répartition du taux des D-Dimère chez les patients guéris selon l'âge, le sexe et maladies associée.....	45
Figure 25 Répartition du taux de leucocyte chez les patients décédés selon l'age, le sexe et les maladies associées.....	46
Figure 26 Répartition du taux de leucocyte chez les patients guéris selon l'âge, sexe et les maladies associées.....	47
Figure 27 Répartition du taux des PNN chez les patients décédés selon l'âge, sexe et maladies associées.....	48
Figure 28 Répartition du taux des PNN chez les patients guéris selon l'âge, sexe et maladies associées.....	48
Figure 29 Répartition du taux des lymphocytes chez les patients décédés selon l'âge, le sexe et maladies associées.....	49
Figure 30 Répartition du taux des lymphocytes chez les patients guéris selon l'âge, le sexe et les maladies associées.....	50
Figure 31 Répartition du taux des plaquettes chez les patients décédés selon l'âge, le sexe et maladies associés.....	51
Figure 32 Répartition du taux des plaquettes chez les patients guéris selon l'âge, le sexe et maladies associées.....	51
Figure 33 Répartition du taux des plaquettes chez patients hypertendus.....	52

Liste des tableaux

Tableau 1 | Les manifestations cliniques de l'infection par le SARS-CoV-2.....6

Tableau 2 | Classification et taxonomie, ainsi que le génome et la taille des coronavirus humains (HCoV)..... 12

Liste des annexes :

Annexe I :

Fiche d'exploitation

Annexe II :

Tableau 1 : Répartition des patients selon le sexe.

Tableau 2 : Répartition des patients selon l'âge.

Tableau 3 : Répartition selon la présence ou l'absence des comorbidités.

Tableau 4 : Répartition selon les comorbidités :

Tableau 5 : Répartition des patients selon l'issue (décédé et guéris).

Tableau 6 : Répartition des patients selon l'âge, le sexe et l'issue.

Tableau 7 : Répartition du taux de CRP chez les patients décédés.

Tableau 8 : Répartition du taux de CRP chez les patients guéris.

Tableau 9 : Répartition du taux des D-Dimères chez les patients décédés.

Tableau 10 : Répartition du taux des D-Dimères chez les patients guéris.

Tableau 11 : Répartition du taux de leucocyte chez les patients décédés.

Tableau 12 : Répartition du taux de leucocyte chez les patients guéris.

Tableau 13 : Répartition des PNN chez les patients décédés.

Tableau 14 : Répartition des PNN chez les patients guéris

Tableau 15 : Répartition du taux de lymphocyte chez les patients décédés.

Tableau 16 : Répartition de lymphocyte chez les patients guéris.

Tableau 17 : Répartition des plaquettes chez les patients décédés.

Tableau 18 : Répartition des plaquettes chez les patients guéris.

Tableau 19 : Répartition des plaquettes chez les patients décédés et guéris hypertendus.

Table des matières

Remerciement

Dédicace

Liste des abréviations

Liste des tableaux

Liste des figures

Tables des matières

Introduction.....1

Partie I : Etude bibliographique

Chapitre I : COVID-19

1	Généralités :.....	2
2	Définition.....	2
3	Mode de transmission :.....	3
4	Symptôme et manifestation clinique :.....	4
4.1	Symptômes :.....	4
4.2	Manifestation clinique :.....	5
5	Facteurs de risques :.....	7
6	Diagnostic :.....	7
6.1	Test RT-PCR sur un prélèvement naso-pharyngé.....	7
6.2	Test antigénique sur un prélèvement naso-pharyngé :.....	7
6.3	Test sérologique :.....	8
6.4	Analyses biologiques :.....	8
6.5	Test radiologique :.....	8
7	Epidémiologie :.....	9
7.1	Épidémiologie au monde :.....	9
7.2	Épidémiologie en ALGERIE :.....	9

Chapitre II: Virus SARS-CoV-2

1	Généralités :.....	11
2	Comparaison entre SARS-CoV- 1 et SARS-CoV- 2 et MERS-COV :.....	11

Table des matières

2.1	Le SARS-CoV- 2 :	11
2.2	Le SARS-CoV- 1 et le MERS-CoV :	11
3	SARS-CoV- 2 l'agent pathogène de la COVID-19 :	12
4	Morphologie du SARS-cov- 2 :	13
5	Génome du SARS-CoV- 2 :	15
6	Pénétration du virus dans la cellule hôte :	16
6.1	Le cycle de multiplication intracellulaire du SARS-CoV- 2:	16
7	Variabilité génétique du SARS-CoV-2 :	17

Chapitre III : Immunopathologie

1	Généralité	19
2	Réponse immunitaire associé au SARS-CoV- 2 :	19
2.1	Réponse immunitaire innée :	19
2.1.1	Une réponse inflammatoire excessive :	20
2.1.2	Le système du complément et le SARS-CoV- 2 :	21
2.2	Réponse immunitaire adaptative :	23
2.2.1	Réponse immunitaire cellulaire (réponse des lymphocytes T) :	23
2.2.2	Réponse immunitaire humorale :	25
3	Les marqueurs biologiques impliquée dans l'infection par le SARS-CoV- 2 :	27
3.1	Les marqueurs inflammatoire et infectieux :	28
3.1.1	La protéine C réactive :	28
3.1.2	Numération formule sanguine (FNS) :	32
3.2	Les marqueurs de défaillances viscérales :	33
3.2.1	D-dimère :	33
3.2.2	D-dimère et coagulopathie associées au SARS-COV- 2:	33

Partie II: partie pratique

1	Type, lieu et période de l'étude :	35
2	Patients de l'étude :	35
2.1	Critères d'inclusion :	35
2.2	Critères d'exclusion :	35
3	Recueil des données :	36

Table des matières

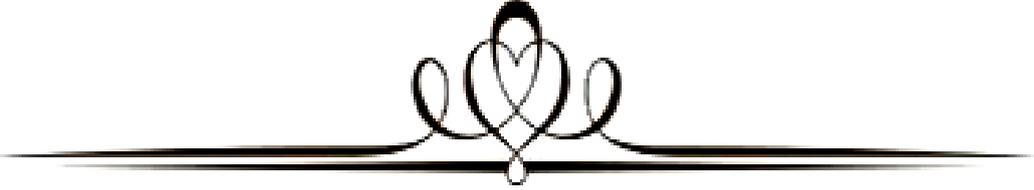
4	Objectif :.....	36
5	Hypothèse de travail :.....	36
6	Matériel et méthodes :.....	36
6.1	Réalisation de la protéine C réactive par le CRP LATEX :.....	36
6.1.1	Principe :.....	36
6.1.2	Lecture :.....	37
6.1.3	Interprétations :	37
6.2	Réalisation pratique de la D-Dimère par VIDAS biomérieux :.....	37
6.3	Réalisation pratique de FNS par un automate d'hématologie :.....	37
7	Analyse statistique :.....	38

Partie III : Résultats et discussion

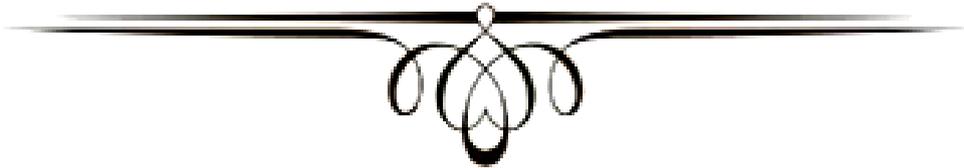
1	Répartition des patients atteints par la COVID-19 :.....	39
1.1	Selon le sexe :.....	39
1.2	Répartition des patients selon l'âge :.....	39
1.3	Répartition selon les comorbidités :.....	40
2	Répartition des patients selon l'évolution de l'infection :.....	41
2.1	Répartition des patients selon l'issue (décédés et guéris) :.....	41
2.2	Répartition des patients selon l'âge, le sexe et le devenir de l'infection :.....	42
3	Répartition des valeurs des marqueurs biologiques chez les cas décédés et guéris au cours de la première semaine d'admission:.....	43
3.1	Répartition du taux de la CRP :.....	43
3.2	Répartition du taux des D-Dimère :	44
3.3	Répartition du taux de leucocyte :.....	46
3.4	Répartition du taux des polynucléaires neutrophiles (PNN) :.....	48
3.5	Répartition du taux de lymphocyte :	49
3.6	Répartition du taux des plaquettes :	51
3.7	Répartition du taux des plaquettes chez les patients hypertendus :.....	52
4	Discussions :.....	53

Table des matières

4.1	Le sexe :	53
4.2	L'âge :	53
4.3	Comorbidités :	55
5	Eléments biologiques :	56
5.1	La protéine C réactive (CRP) :	56
5.2	D-Dimère :	56
5.3	Numération de formule sanguine :	57
5.3.1	Les leucocytes :	57
5.3.2	Les polynucléaires neutrophiles :	57
5.3.3	Les lymphocytes :	58
5.3.4	Les plaquettes :	58
5.3.5	Les plaquettes et hypertension artérielle :	59
	Conclusion.....	60
	Références bibliographiques :	61
	Annexe	
	Résumé	
	Abstract	
	ملخص	



Introduction

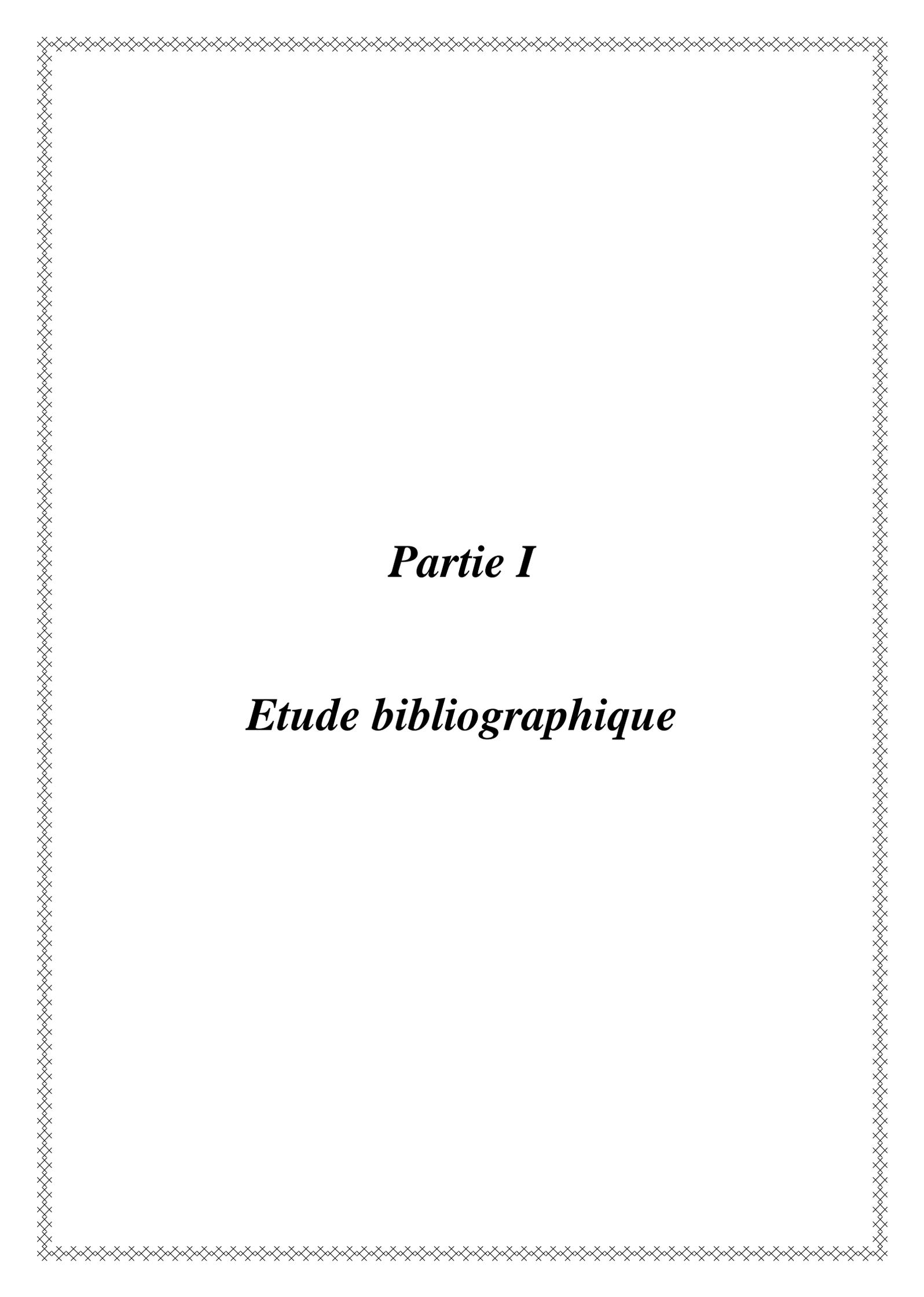


Introduction

A la fin de l'année 2019, la Chine faisait état de l'apparition de cas de pneumonie virale dans la ville de Wuhan. Cette épidémie due au virus SARS-Cov-2 appartenant à la famille des coronavirus, s'est rapidement répandue à travers le monde devenant, en quelques semaines à peine, une véritable pandémie ^[1]. Au début de l'épidémie, la majorité des informations détenues par la communauté scientifique, provenait essentiellement des expériences issues de deux autres épidémies : le SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome) en 2002 et le MERS (Middle East Respiratory Syndrome) en 2012, toutes deux issues de deux virus appartenant à la famille des *coronaviridae* (SARS-Cov et MERS-Cov) ^[2]. Le SARS-COV-2 a touché plus de 526.703.304 million des cas confirmés et 6.251.452 décès depuis le début de la pandémie dans le monde, l'ALGERIE compte environ 265.860 cas et 6.875 décès depuis le début de la pandémie COVID-19 ^[3]. La COVID 19 est une pathologie virale respiratoire qui peut se transmettre par des contacts direct ou indirect, les symptômes les plus courants ont tendance à apparaître environ 2 à 14 jours après l'exposition au virus, notamment la fièvre, les douleurs musculaires, les maux de tête, la toux, les maux de gorge et la perte du goût ou de l'odorat, cette pathologie peut être confirmée par plusieurs méthodes telles que la RT-PCR, le test antigénique.

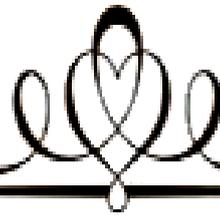
L'entrée du virus dans la cellule hôte induit principalement une réponse immunitaire et inflammatoire excessive particulièrement au niveau pulmonaire ^[4,5] entraînant un orage cytokinique qui est responsable de lésions tissulaires, le syndrome de détresse respiratoire aigüe et de la défaillance multiviscérale provoquant ainsi des perturbations dans certains bilans biologiques.

Vu que cette pathologie virale est récente, d'évaluation grave coïncidents avec d'autre pathologie polymorphique ce qui nous a incité à réaliser ce travail qui a pour objectif principal étudier l'impact de la fluctuation des paramètres clinicobiologiques (Comorbidités, CRP, FNS, D-Dimère) chez les patients atteints de la COVID-19, ainsi rechercher la relation entre ces dernier et les différents comorbidités et son implication dans l'évolution de cette pathologie.



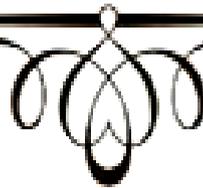
Partie I

Etude bibliographique



Chapitre I

COVID-19



1 Généralités :

Le coronavirus est devenu une menace mondiale pour la santé en raison de sa propagation géographique accélérée au cours des deux dernières décennies. Ce chapitre comporte des connaissances concernant l'origine, la transmission, le diagnostic et la prise en charge de la maladie à coronavirus 19 (COVID-19).

Historiquement, il a provoqué deux pandémies : le syndrome respiratoire aigu sévère et le syndrome respiratoire du Moyen-Orient suivis de l'actuel COVID-19 qui a émergé de CHINE.

On pense que le virus est acquis à partir d'une source zoonotique et se propage par transmission directe et par contact. La phase symptomatique se manifeste par des fièvres, de la toux et des myalgies jusqu'à une insuffisance respiratoire sévère. Le diagnostic est confirmé par RT-PCR transcriptase inverse. La gestion du COVID-19 repose principalement sur une thérapie de soutien associée à une ventilation mécanique dans les cas graves. Les stratégies préventives jouent un rôle majeur dans la réduction de la propagation publique du virus, ainsi que dans l'isolement réussi de la maladie et le confinement communautaire [6].

2 Définition

La maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) est une maladie respiratoire qui peut se propager d'une personne à une autre. Cette maladie infectieuse est une zoonose, dont l'origine est encore débattue. Elle a été identifiée pour la première fois lors d'une enquête sur une épidémie à Wuhan, en CHINE, et s'est rapidement propagé à travers le monde pour devenir la première pandémie causée par un coronavirus. D'abord nommé 19-nCoV, et par la suite, le 11 février 2020, cette maladie a été renommée COVID-19 par l'OMS [7].

3 Mode de transmission :

Les premiers patients auraient eu un lien avec le marché des fruits de mer de Huanan à Wuhan, en CHINE, ce qui suggère que ces premières infections étaient dues à une transmission de l'animal à l'homme. Cependant, des cas ultérieurs ont été signalés parmi le personnel médical et d'autres personnes sans antécédents d'exposition à ce marché ou de visite à Wuhan, ce qui a été considéré comme une indication de transmission interhumaine ^{[8][9][10][11]}.

La recherche sur la façon dont l'infection est transmise d'une personne à l'autre reste incomplet. La principale voie de transmission du SARS-CoV-2 passe par les gouttelettes de liquide infectées sécrétées par le système respiratoire des personnes infectées. Le virus se propage par les gouttelettes respiratoires des personnes infectées tout en éternuant, en toussant ou en parlant sans se couvrir la bouche et le nez. Les gouttelettes expulsées peuvent également persister dans l'air et infecter les individus qui entrent en contact avec elles dans un espace clos ^{[12][13][14]}.

La transmission de la COVID-19 se produit également par les moyens suivants ^[15] :

- a. Contact corporel direct avec des personnes infectées.
- b. Contacter des surfaces ou des objets contaminés, comme l'ont rapporté les scientifiques, que le coronavirus reste stable sur le plastique et l'acier inoxydable jusqu'à 72 h, plus de 4 h sur le cuivre et jusqu'à 24 h sur les cartons ^{[16][17]}.
- c. Toucher la bouche, les yeux ou le nez avec des mains non lavées et contaminées
- d. Transférer le virus en touchant ou en sentant les matières fécales, bien que cette voie de transmission soit considérée comme très rare. Etant donné que les patients présentaient une gêne abdominale et des symptômes de diarrhée, les chercheurs ont analysé quatre ensembles de données avec des transcriptomes unicellulaires du système digestif et ont découvert que l'ACE2 était fortement exprimé dans les entérocytes absorbant de l'iléon et du côlon ^[18].

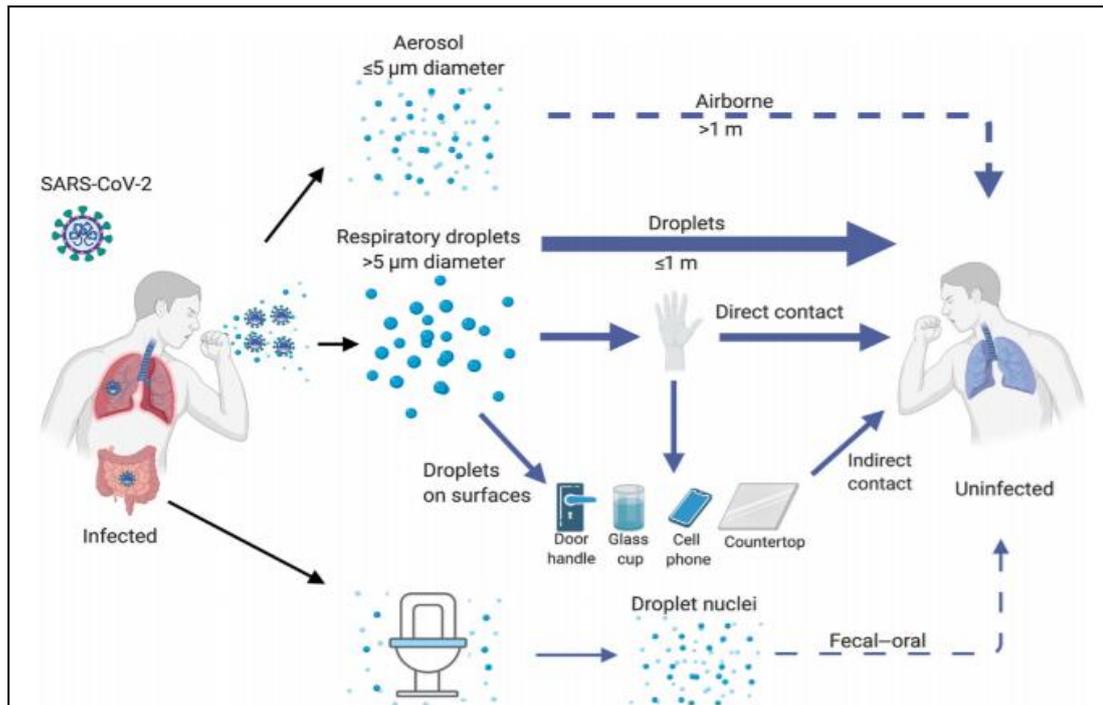


Figure 01 : voies de transmission proposées du corona virus 2 du syndrome respiratoire aigue sévère (SRAS-CoV-2) [19].

4 Symptôme et manifestation clinique :

4.1 Symptômes :

L'un des principaux problèmes de la pandémie de COVID-19 est que les symptômes de la maladie sont divers et peuvent avoir des manifestations variées chez les patients. Certains symptômes sont incroyablement graves, tandis que d'autres sont si légers que les patients semblent asymptomatiques [20]. Dans les cas graves, un schéma typique de progression de la maladie se produit, cependant, les patients atteints d'une maladie bénigne peuvent montrer des signes de rétablissement après la première semaine, mais certains peuvent présenter des symptômes persistants ou se détériorer à nouveau rapidement par la suite [21]. Les symptômes les plus courants de la COVID-19 ont tendance à apparaître environ 2 à 14 jours après l'exposition au virus, notamment la fièvre, les douleurs musculaires, les maux de tête, la toux, les maux de gorge et la perte du goût ou de l'odorat [22]. Dans les cas graves, en raison d'une infection pulmonaire accablante, des signes d'urgence apparaissent, y compris des difficultés respiratoires dues à la pneumonie [23][24]. L'évolution clinique la plus caractéristique des patients atteints de COVID-19 sévère est le développement du SDRA. Cette maladie pulmonaire potentiellement mortelle empêche

suffisamment d'oxygène de traverser les alvéoles dans le sang. Par conséquent, pour augmenter l'oxygène dans les poumons, les patients sont mis sous ventilateurs mécaniques. Malgré ces efforts intensifs, environ 40% des patients atteints de SDRA ne survivent pas. Physiopathologiquement, les poumons souffrent d'une tempête de cytokines qui endommage le tissu pulmonaire, entraînant une hypoxémie, ainsi qu'une défaillance multiviscérale terminale [25].

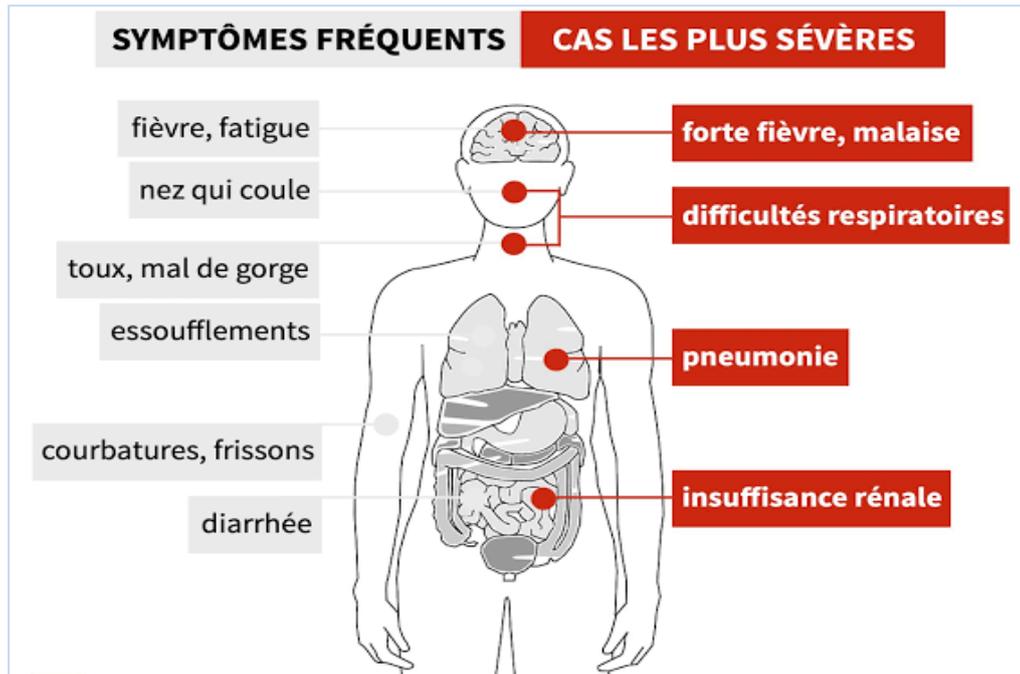


Figure 02 : Les symptômes fréquents et dans les cas sévères du COVID-19 [26].

4.2 Manifestation clinique :

L'infection et la dissémination virale sont associées à des maladies des organes terminaux. Comme son nom l'indique, le SARS-CoV-2 est connu pour affecter les poumons des patients, induisant souvent le SDRA [27]. Cependant, des cliniciens et des chercheurs du monde entier ont signalé les effets dévastateurs de la COVID-19 sur d'autres organes majeurs, notamment les vaisseaux sanguins, le cerveau, le tractus gastro-intestinal (GI), les reins, le cœur et le foie [28][29][30]. Les manifestations cliniques de l'infection par le SARS-CoV-2 dans les principaux organes du corps sont résumées dans le tableau 1 [31].

Tableau 01 : Les manifestations cliniques de l'infection par le SARS-CoV- 2.

système d'organe impliqué	maladies graves	signes diagnostique
poumon/respiration pulmonaire	<ul style="list-style-type: none"> • Hypoxémie sévère. • Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) • Insuffisance respiratoire et décès (si non traité). 	<ul style="list-style-type: none"> • Diminution du pourcentage de Po₂. • Les radiographies thoraciques montrent des opacités en verre moulu.
Cerveau/Neurologique	<ul style="list-style-type: none"> • Maladie cérébrovasculaire. (accidents vasculaires cérébraux des gros vaisseaux). • Méningo-encéphalite. 	<ul style="list-style-type: none"> • Créatine kinase élevée avec myalgie.
Gastro-intestinal	<ul style="list-style-type: none"> • Saignements gastro-intestinaux • Dissémination virale gastro-intestinale. 	<ul style="list-style-type: none"> • Enzyme hépatique et bilirubine élevées. • Détection du SARS-CoV- 2 dans les échantillons de selles.
Cœur/Cardiaque	<ul style="list-style-type: none"> • Cardiomyopathie. • Insuffisance cardiaque. 	<ul style="list-style-type: none"> • Enzymes cardiaques élevées. • ECG anormal. • Troponine spécifique du myocarde et peptide natriurétique cérébral.
Rein/Rénal	<ul style="list-style-type: none"> • Insuffisance rénale. 	<ul style="list-style-type: none"> • Nécrose tubulaire et détection du SARS-CoV-2 dans les reins.
Vaisseaux sanguins/vasculaires	<ul style="list-style-type: none"> • Embolie pulmonaire. • Coagulation intravasculaire disséminée. 	<ul style="list-style-type: none"> • D-dimère élevé.
Mental/Psychiatrique	<ul style="list-style-type: none"> • Exacerbation de troubles neurologiques ou psychiatriques. 	<ul style="list-style-type: none"> Calcium et phosphore plasmatiques élevés (indicateur de stress).

5 Facteurs de risques :

Les facteurs de risque de COVID-19 sévère sont actuellement ^{[32][33]} : un âge supérieur à 60 ans (le risque augmente de façon proportionnel avec l'âge), les maladies chroniques sous-jacentes telles que le diabète, l'hypertension artérielle, les cardiopathies, la maladie pulmonaire chronique, les maladies vasculaires cérébrales, les troubles neurocognitifs majeurs, la maladie rénale chronique (et particulièrement le patient dialysé), l'immunosuppression, l'obésité et le cancer. Le tabagisme est également reconnu comme un facteur de risque de développer une COVID-19 sévère ^{[34][35]}.

Une étude récemment publiée a également montré que la sédentarité est associée avec un risque plus élevé de développer une COVID-19 sévère ^[36]. Les patients inactifs qui contractent une COVID-19 auraient statistiquement plus de risque d'être hospitalisés et de décéder que les patients qui pratiquent régulièrement une activité physique (selon les recommandations des organismes de santé publiques en vigueur).

6 Diagnostic :

6.1 Test RT-PCR sur un prélèvement naso-pharyngé

Un test "reverse-transcription polymérase chain reaction" (RT-PCR) permet de détecter le virus SARS-CoV-2 depuis janvier 2020 dans un prélèvement. Le prélèvement le plus courant est nasopharyngé. Le test RT-PCR détecte la présence de matériel génétique viral chez le patient, ce qui permet de savoir si le virus est toujours présent. La présence d'acide nucléique seul ne peut pas être utilisée pour définir l'excrétion virale ou attester du potentiel d'infection, l'ARN viral peut être détecté longtemps après la disparition du virus infectieux. Le système immunitaire peut neutraliser les virus en lysant leur enveloppe ou en agrégeant les particules virales, ces processus empêchent l'infection ultérieure mais n'éliminent pas l'acide nucléique, qui se dégrade lentement avec le temps ^[37].

6.2 Test antigénique sur un prélèvement naso-pharyngé :

Les tests antigéniques détectent les protéines spécifiques du Sars-CoV-2. Ces tests peuvent être réalisés sur des prélèvements nasopharyngés, des prélèvements des voies respiratoires basses. Comme les tests de RT-PCR, ils assurent le diagnostic précoce de la maladie dès la phase aiguë. Toutefois, compte tenu de leurs faibles performances notamment en cas de charge virale basse, ces tests antigéniques ne sont à ce jour pas recommandés en

usage clinique dans le cadre du COVID-19, comme l'a souligné l'OMS dans sa position du 8 avril 2020 [38].

6.3 Test sérologique :

Les tests sérologiques permettent la détection des anticorps (Ac) spécifiques (immunoglobulines : Ig) produits par l'organisme et dirigés contre le Sars-CoV-2. Ces tests sont réalisés sur des prélèvements de sang et pourraient être utilisés pour identifier les patients ayant développé une immunité vis-à-vis du Sars-CoV-2 qu'ils aient été symptomatiques ou pas [39]. Les anticorps IgM (et les IgA) commencent à apparaître à partir du 5^e jour, et les IgG du 10^e jour [40][41]. Pour des patients dont les symptômes sont anciens (> une semaine), à un moment où justement la charge virale diminue et fait chuter la sensibilité de la PCR, en combinaison avec le scanner, la recherche de ces anticorps trouve toute sa place pour aider le clinicien dans le diagnostic du COVID-19. Elle trouve surtout sa place pour déterminer la séroprévalence de la maladie au sein des populations (enquêtes épidémiologiques) [42].

6.4 Analyses biologiques :

Il existe également plusieurs indices biologiques utilisés en première ligne permettant, si ce n'est de confirmer le diagnostic, à tout le moins d'ajouter des arguments en faveur d'une suspicion d'infection à COVID-19. En plus d'un syndrome inflammatoire (CRP > 6 mg/l) la lymphopénie, et l'éosinopénie en valeur absolue sont deux anomalies de l'hémogramme très régulièrement retrouvées. Le rapport neutrophile sur lymphocyte (NLR) semble se démarquer comme un facteur pronostic. Une majoration des LDH, isolée ou avec cytolyse hépatique fait partie, si ce n'est des critères diagnostics, certainement des critères de sévérité [43]. Il en va de même des anomalies suggestives d'hémophagocytose (élévation persistante de la CRP ainsi que de la ferritine et des triglycérides, diminution du fibrinogène) par les macrophages suractivés [44].

6.5 Test radiologique :

Le scanner thoracique est l'examen diagnostique le plus sensible. Associé à une CRP augmentée, le TDM Thoracique est sensible à 97%. La sensibilité est à 88% seul, La réalisation du scanner thoracique est actuellement la meilleure combinaison d'examen para cliniques à but diagnostique [45].

7 Epidémiologie :

7.1 Épidémiologie au monde :

Le coronavirus, baptisé COVID-19. Le 31 décembre 2019, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a été informée d'une épidémie de « pneumonie de cause inconnue » dans la ville de Wuhan, septième ville la plus importante de la Chine avec 11 millions d'habitants. Les premiers individus infectés avaient tous été dans un marché de fruits de mer à Wuhan. Le marché est fermé depuis le 1er janvier 2020. Le virus est présent dans plus de 190 pays sur cinq continents ^[46].

Le total des cas déclarés depuis le 4 janvier 2020 dans le monde, à la date du dimanche 12 décembre 2021, s'élève à environ 269 millions de cas dont 5,3 millions de décès (létalité 2,0 %). La région OMS des Amériques est toujours la région la plus touchée avec 36,6 % des cas et 44,8 % des décès déclarés dans le monde (létalité 2,4 %).

Le nombre de cas déclarés globalement dans le monde a de nouveau augmenté depuis 2021, en lien avec la poursuite de la diffusion du variant Delta dont la circulation est confirmée le 14 décembre 2021 dans 177 pays et territoires et avec l'apparition en novembre 2021 du variant Omicron confirmée le 14 décembre 2021 dans 60 pays et territoires ^[47].

Le monde atteint depuis le début de la pandémie 526.703.304 million des cas confirmés et 6.251.452 décès.

7.2 Épidémiologie en ALGERIE :

Le 1er cas, un ressortissant italien, a été notifié le 25 février 2020 dans une base de vie à Hassi Messaoud dans la wilaya de Ouargla. A partir du 02 mars 2020 un foyer a été détecté dans la wilaya de Blida pour donner suite à une alerte lancée par la France après la confirmation au COVID-19 de deux citoyens Algériens résidant en France ayant séjourné en Algérie. Depuis l'épidémie s'est étendue à l'ensemble du territoire national ^[48].

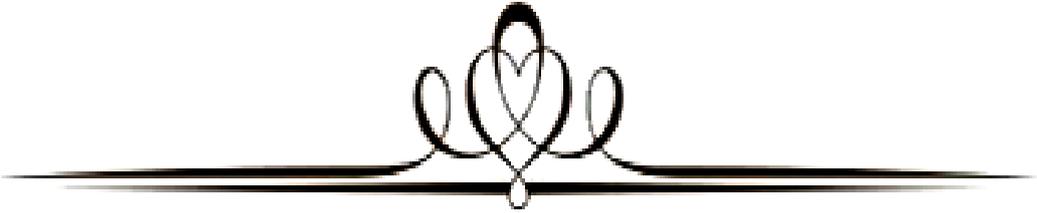
Le nombre le plus élevé de cas notifiés en une semaine depuis le début de la pandémie a été enregistré lors de la semaine S30/2021 (26 juillet – 01 août 2021) avec 10 409 cas, suite à une augmentation progressive depuis avril 2021. Il s'agissait du 3ème pic épidémique observé en Algérie, qui s'est avéré plus élevé que ceux des mois de juillet et novembre 2020.

C'est pour la première fois, depuis l'été 2021, que le pays qui traverse, actuellement une 4ème vague de la pandémie. Parallèlement à cette hausse du nombre de cas de contaminations, l'Algérie connaît aussi une propagation inquiétante du variant Omicron.

L'Institut Pasteur d'Algérie (IPA) a annoncé la détection d'un premier cas du variant Omicron de la COVID-19. « Dans le cadre de l'activité de séquençage des virus SARS-CoV-2 effectuée par l'Institut Pasteur d'Algérie, notamment dans le contexte de la surveillance des variant circulants, il a été procédé ce jour 14 décembre 2021, à la détection du premier cas du variant Omicron (B.1.1.529), en Algérie », indique l'IPA dans un communiqué.

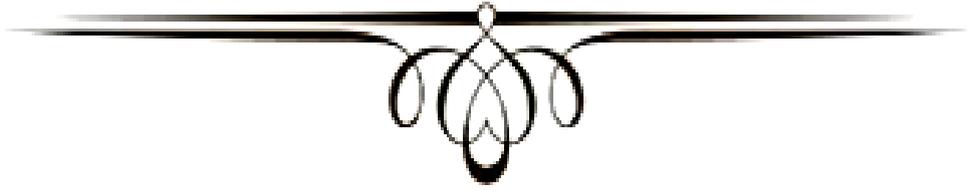
Le porteur, selon la même source, est un ressortissant étranger, « rentré sur le territoire algérien le 10 décembre 2021 et qui a fait l'objet, dans le cadre des dispositions et protocoles sanitaires arrêtés par les autorités algériennes, d'un test antigénique à son arrivée au niveau de l'aéroport Houari Boumediene d'Alger, déclaré positif ». Les contaminations ont atteint la barre des 395 cas vendredi 31 décembre et 390 nouveaux cas jeudi 30 décembre. Le nombre de patients intubés, a indiqué la même source, est de 32 personnes qui se trouvent dans une situation critique. Avec ces nouveaux chiffres, l'Algérie totalise, depuis le début de cette maladie, 219 953 cas de contamination, 6 303 décès et 151 095 guérisons ^[49].

L'ALGERIE compte environ 265.860 cas et 6.875 décès depuis le début de la pandémie.



Chapitre II

Virus SARS-CoV-2



1 Généralités :

Le SARS-CoV- 2 est un virus hautement pathogène de la famille des coronavirus. En raison du taux de mortalité élevé au cours de COVID-19, il est urgent de comprendre la pathogénèse moléculaire du SARS-CoV- 2 pour concevoir des interventions contre la maladie et des stratégies vaccinales ^{[50][51]}. Les coronavirus appartiennent à une grande famille de virus à ARN simple brin qui peuvent être isolés de différentes espèces animales; l'infection induit des maladies entériques et respiratoires chez l'hôte. Les virus sont sphériques ou pléomorphes, avec un diamètre de 80 à 160 nm ^{[52] [53]}. Les caractéristiques des coronavirus sont les projections de pointes en forme de massue émanant de la surface du virion, qui leur donnent l'apparence d'une couronne solaire. Les coronavirus peuvent traverser les barrières d'espèces et causer des maladies graves chez l'homme, telles que le MERS et le SARS ^{[54][55]}.

2 Comparaison entre SARS-CoV- 1 et SARS-CoV- 2 et MERS-COV :

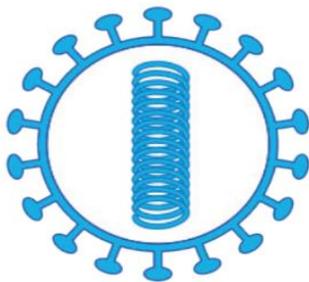
2.1 Le SARS-CoV- 2 :

Sever Acute Respiratory Syndrome-related CoronaVirus- 2 appartient à la famille des Coronaviridae, genre Betacoronavirus, sous-genre Sarbecovirus. Le virus a été rapidement identifié comme un coronavirus partageant l'homologie génomique avec le SARS-CoV- 1 ^{[56][57]}. En raison de sa propagation mondiale rapide, elle a été nommée « la première pandémie du 21e siècle » par l'OMS ^{[58][59]}. Autres coronavirus peuvent infecter l'Homme : SARS-CoV- 1, MERS-CoV.

2.2 Le SARS-CoV- 1 et le MERS-CoV :

Ces virus sont proches phylogénétiquement du SARS-CoV- 2, se répliquent au niveau du parenchyme pulmonaire et sont responsables comme lui d'une maladie avec atteinte pulmonaire potentiellement létale. Les autres coronavirus banals ne se répliquent qu'au niveau des VARS (Voies Aériennes Respiratoires Supérieures) et sont responsables de rhume. A noter que la particularité du SARS-CoV- 2 est à se multiplier également au niveau des VARS ^[60].

Tableau 2 : Classification et taxonomie, ainsi que le génome et la taille des coronavirus humains (HCoV) [61].

Coronavirus humains (HCoV)	
Ordre : <i>Nidovirales</i>	
Famille : <i>Coronaviridae</i>	
Sous-famille : <i>Coronavirinae</i>	
Genres : <ul style="list-style-type: none"> • <i>Alphacoronavirus</i> : HCov-229E et HCoV-NL63 • <i>Betacoronavirus</i> : <ul style="list-style-type: none"> Clade A: HCoV-OC43 et HCoV-HKU1 Clade B: SARS-CoV Clade C: MERS-CoV 	
Génome : ARN monocaténaire linéaire de polarité positive ; 27 à 32 kb	Taille : 80 à 200 nm

3 SARS-CoV- 2 l'agent pathogène de la COVID-19 :

Le SARS-CoV-2 est un virus à ARN simple brin pléomorphe, enveloppé, à sens positif, dont la taille du génome varie de 26 à 32 kilo bases [62][63]. La taille de son virion est d'environ 80 à 120 nm de diamètre [64][65][66]. Les HCoV sont classés dans la sous-famille *Coronavirinae* de la famille *coronaviridae*, sont génotypiquement et sérologiquement aliénés en quatre genres principaux : AlphaCoV, BetaCoV, GammaCoV et DeltaCoV, par international Committee for Taxonomy of Viruses [67].

4 Morphologie du SARS-cov- 2 :

le SARS-CoV- 2 a quatre protéines structurales : la protéine spike (S), la protéine nucléocapside (N), la protéine membranaire « matrice » (M) et les protéines d'enveloppe (E) ; cependant, l'assemblage de ces protéines dans le virion infectieux entraîne une toxicité et une infectiosité distinctes de ces coronavirus [68][69][70]. La structure tridimensionnelle du virion SARS-CoV-2 nouvellement émergé montre que l'acide nucléique et les protéines N se trouvent sous une bicouche lipidique [71]. Par conséquent, le SARS-CoV- 2 est connu comme un virus enveloppé, qui utilise les lipides de la cellule hôte lorsqu'elle bourgeonne pour former un nouveau virion [72]. Les particules virales du SARS-CoV-2 apparaissent sous forme de structures amorphes propres avec des protéines transmembranaires définies décorant une membrane externe de bicouche de phospholipides. Dans l'enveloppe, les particules virales du SARS-CoV- 2 portent un brin d'un génome d'ARN à sens positif de 30 kilo bases qui code pour 4 protéines structurales. Les protéines N protègent le génome viral de l'extérieur des cellules hôtes. À l'entrée de la cellule, la protéine N se décolle et le génome viral est directement traduit par les ribosomes de la cellule hôte. Les virus ne fabriquent pas leurs propres lipides; au lieu de cela, ils réutilisent les lipides de l'hôte pour leur réplication et leur morphogénèse. Les trois autres protéines structurales (E, M, S) forment l'enveloppe virale qui est intégrée dans la bicouche lipidique cellulaire réutilisée avant de bourgeonner hors de la cellule infectée [73][74].

En microscopie électronique, La protéine la plus abondante à l'extérieur de la membrane virale est une protéine de glycoprotéine M. Les protéines M agissent en liant le génome de l'acide nucléique à la surface interne de la membrane de la cellule hôte. Le domaine C-terminal des protéines transmembranaires entre en contact avec la protéine N [75][76].

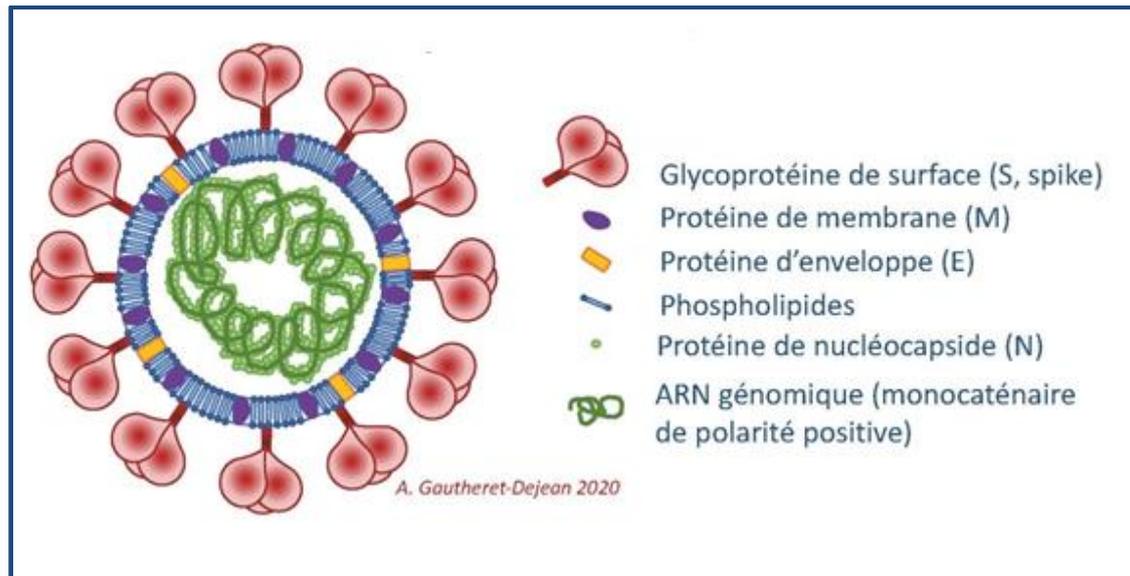


Figure 03 : Structure schématisée du SARS-CoV- 2 ^[77].

La protéine S est trimérique avec deux domaines ^{[78][79]}. Le domaine lobulaire supérieur contient une fonction de liaison au récepteur ACE-2 qui engage la cellule hôte pour initier l'entrée de la cellule. Le domaine de liaison aux récepteurs est la partie la plus variable du génome du coronavirus, un trait commun des virus en général. La variabilité élevée des séquences est le résultat direct de la pression évolutive intense que le système immunitaire de l'hôte exerce sur le virus. Le domaine inférieur de la protéine S contient la machinerie nécessaire à la fusion du virus avec la membrane de la cellule hôte. Le domaine de fusion a tendance à être conservé parmi les coronavirus et contient un peptide de fusion hydrophobe, qui rassemble les deux bicouches lipidiques suffisamment proches pour que la fusion se produise ^{[80][81][82]}.

5 Génome du SARS-CoV-2 :

Le génome des coronavirus est de grande taille, environ 30 kilo base. Il s'agit d'une molécule d'ARN monocaténaire linéaire non segmentée, de polarité positive. Le génome du SARS- CoV- 2 comprennent un nombre variable de cadres de lecture ouverts (ORF). Le premier 5' ORF (ORF1a/b) correspond à environ 2/3 du génome, et il est traduit dans le réticulum endoplasmique rugueux de la cellule hôte en protéine PP1a et PP1ab qui sont clivé par des protéases il donne 16 protéines non structurales (NSP 1-16.) L'ORF 3', qui correspond au tiers restant du génome, est constitué de gènes codant pour des protéines accessoires et structurales. Les quatre principales protéines structurales sont : la protéine Spike (S) de surface, qui reconnaît le récepteur de la cellule hôte (l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2), s'y lie et médie la pénétration du virus dans la cellule hôte, la protéine E de l'enveloppe, la protéine matricielle (M) et la protéine nucléocapside (N) qui lie l'ARN et est fondamentale pour l'assemblage du virion. De plus, le SARS-CoV-2 contient 6 protéines accessoires, codées par les gènes ORF3a, ORF6, ORF7a et ORF8, ORF10 : leurs fonctions sont encore largement inexplorées. Ainsi, la plupart des protéines codées par ORF1a et ORF1ab sont essentielles pour la réplication du virus et au moins pour l'adaptation du virus à un nouvel hôte. De plus, une région non traduite (UTR) de 5' et une région 3'-UTR ont également été identifiées dans le génome du SARS-CoV-2 ^{[83][84]}. Une partie du NSP forme le complexe réplicase / transcriptase. Le composant central de réplication est l'ARN polymérase dépendante de l'ARN qui réplique l'ARN du virus, cependant, pour fonctionner parfaitement, il a également besoin de NSP- 7 et NSP- 8 ^{[85][86]}.

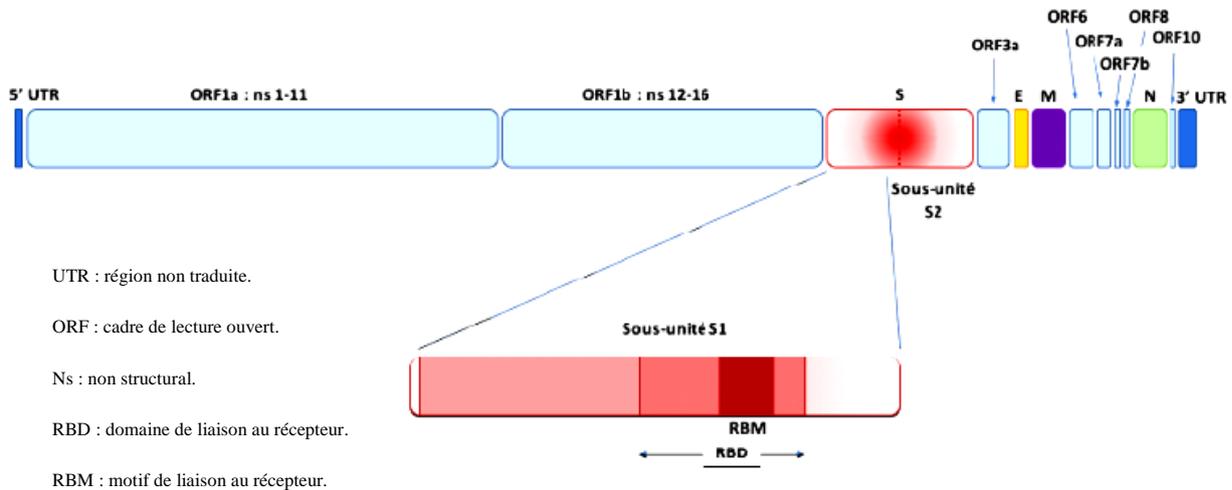


Figure 04 : Structure schématisée du génome du SARS-CoV- 2 [87].

6 Pénétration du virus dans la cellule hôte :

La protéine S du SARS-CoV- 2 utilise le récepteur cellulaire ACE2 via le domaine de liaison au récepteur (RBD, receptor binding domain) et, plus particulièrement, le motif de liaison au récepteur (RBM, receptor binding motif). une metalloprotéase dont la fonction première est la dégradation de l'angiotensine II en angiotensine 1-7 - pour rentrer dans la cellule hôte [88][89]. Bien étudiée chez le SARS-CoV-1, la liaison de la sous unité S1 à ACE2 entraîne une modification conformationnelle de la protéine S, exposant S2 et permettant l'endocytose puis la fusion membranaire [90][91]. Cette fusion nécessite l'activation de S par le clivage au niveau de la jonction S1/S2 et d'un autre site de S2, notamment réalisée par la protéase membranaire TMPRSS2 (transmembrane protease serine 2) [92]. Dans le cas du SARS-CoV- 2, l'ajout d'un site de clivage furine [93] permet un clivage des sous-unités S1/S2 dès la biosynthèse virale [94] et pourrait majorer le potentiel infectant du virus [95].

6.1 Le cycle de multiplication intracellulaire du SARS-CoV- 2:

Après fusion de l'enveloppe virale avec la membrane de la vésicule d'endocytose, la nucléocapside est relarguée dans le cytoplasme et l'ARN viral est libéré par décapsidation. Les ORF1a et ORF1ab sont traduites en polyprotéines 1a et 1ab qui vont être clivées par des protéases issues de l'ORF1a pour former le complexe ARN réplicase-transcriptase, constitué de 16 protéines non structurales (ORF1a : NSP1 à 11, ORF1b : NSP12 à 16).

Ce complexe permet la synthèse d'ARN de polarité négative servant de matrice pour la synthèse de nouveaux ARN génomiques de polarité positive et d'ARN subgénomiques messagers. Ainsi, au cours de la transcription, 7 à 9 ARN subgénomiques sont produits,

incluant ceux des protéines structurales. Les nucléocapsides sont assemblées à partir des nouveaux génomes et de la protéine N de capside. Les protéines de l'enveloppe virale viennent se fixer dans les membranes de l'appareil de Golgi. Les nouveaux virions bourgeonnent à partir de la lumière de l'appareil de Golgi et sont ensuite dirigés vers la surface cellulaire où ils sont relargués dans le milieu extracellulaire par exocytose, fusion de la vésicule d'endocytose avec la membrane plasmique [96].

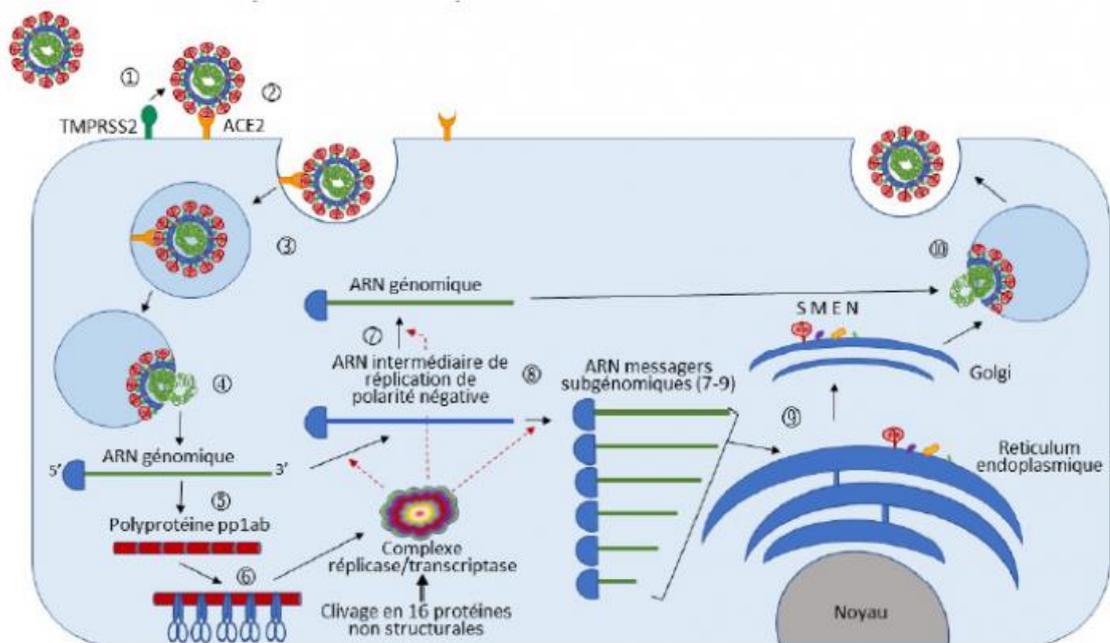


Figure 05 : Le cycle de multiplication intracellulaire du SARS-CoV- 2 [96].

7 Variabilité génétique du SARS-CoV- 2 :

Le SARS-CoV-2, comme tous les virus, mute à chaque réplication. Les mutations sont nombreuses et s'inscrivent dans un processus biologique "normal", ainsi plus de 300 000 mutations du SARS-CoV-2 ont été recensées.

Le virus a une forte proportion à se recombiner, les recombinaisons d'ARN créant un nouveau virus hybride. Ainsi une recombinaison pourrait donner naissance à un virus plus contagieux et possiblement insensible aux anticorps neutralisants.

Les mutations peuvent modifier l'affinité du virus pour les cellules et ainsi augmenter la charge virale. Cependant aucune donnée ne permet d'identifier des formes plus graves avec ces nouvelles souches [97].

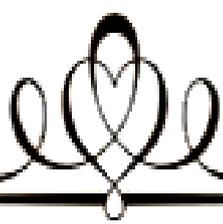
Une mutation est la substitution d'une base de l'ARN (dans le cas des virus à ARN) par une autre au cours d'une erreur de réplication, ce qui aboutit à la modification de l'acide aminé correspondant sur la protéine codée par le gène muté.

Cette mutation peut aboutir à une substitution (un acide aminé en remplace un autre), une délétion (un acide aminé disparaît), une insertion (un nouvel acide aminé est introduit dans la protéine), une duplication (un acide aminé est anormalement répété), etc. Dans le cas des variants du SARS-CoV-2 largement médiatisés, ces mutations sont essentiellement des substitutions ^[98]. La mutation N501Y substitue en position du 501^e acide aminé de la protéine S l'asparagine à la tyrosine dans le domaine récepteur RBD (région qui établit le contact direct avec le récepteur de la cellule hôte) de la sous-unité S1 de la *spike* protéine.

La mutation N501Y en modifiant l'extrémité de la protéine S semble améliorer la liaison entre cette protéine et le récepteur ACE2 des cellules cibles.

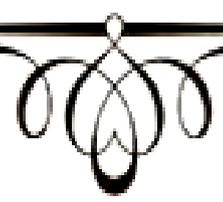
Lors de la mutation E484K, c'est une lysine qui se substitue à l'acide glutamique comme 484^e acide aminé de la protéine S. Cette mutation potentialise l'action de la N501Y et réduit la sensibilité au pouvoir neutralisant des sérums immuns.

Un nouveau variant détecté en Inde, en décembre 2020, (variant VOC.B.1.617 dit indien) a diffusé également dans le monde, à partir de cette date, initialement de façon moins répandue (dix-neuf pays seulement) mais la diffusion est devenue, depuis, très importante ^{[99][100]}.



Chapitre III

Immunopathologie



1 Généralité :

Le système immunitaire joue un rôle important dans la défense contre les virus, dont le SARS-CoV2. Il met en jeu à la fois des mécanismes de l'immunité innée et adaptative. L'enjeu essentiel est de comprendre le rôle de ces mécanismes dans le développement d'une réponse protectrice vis-à-vis du pathogène ou au contraire une réponse incontrôlée à l'origine des dommages tissulaires.

Les résultats issus des pandémies passées, SARS et MERS, et les données épidémiologiques et cliniques 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 de type I et de cytokines pro-inflammatoires, cette phase est souvent asymptomatique ou pauci-symptomatique et dans la majorité des cas régressent spontanément. La deuxième phase de la maladie survient potentiellement chez les patients se détériorant entre le 7ème et 10ème jour, et elle est marquée par des lésions tissulaires engendrées par une inflammation exacerbée faisant appel à différents acteurs de l'immunité innée et adaptative. Dans ce chapitre, nous précisons les différents mécanismes immunopathologiques contre la COVID-19 ^[101].

2 Réponse immunitaire associé au SARS-CoV- 2 :

En cas d'infection par le Sars-CoV- 2, le système immunitaire engage d'abord une première ligne de défense, l'immunité innée qui s'appuie notamment sur des cellules immunitaires capables de détruire les virus de manière non spécifique puis sur l'immunité adaptative qui se met en place dans un second temps ^[102], en cas la première barrière s'avère inefficace.

2.1 Réponse immunitaire innée :

Le SARS-CoV- 2, induise la lyse des cellules infectées lors du cycle de réplication virale aboutissant à la libération de divers PAMPS (essentiellement l'ARN virale) et DAMPS (ATP, ADN de la cellule hôte...). Ces molécules initient les différents mécanismes de l'immunité innée par le biais des TLR endosomiaux (TLR3, TLR7), des RLR (RIG1, MDA5) ou d'autres senseurs cytosoliques à ARN qui activent les inflammasomes (NLRP3). La cascade de signalisation en aval, impliquant le NFκB et les IRF, et aboutit à la production d'IFN I et de cytokines pro-inflammatoires. Ces cytokines constituent la première ligne de défense contre l'infection virale. De nombreuses études

soulignent que la dysrégulation de la réponse immunitaire innée contribue activement à la physiopathologie de la maladie particulièrement dans les cas sévères ^[103].

2.1.1 Une réponse inflammatoire excessive :

L'excès d'inflammation en réponse à l'infection virale est responsable des formes graves de la maladie, caractérisées par une pneumonie hypoxémiant, pouvant aller jusqu'au SDRA, parfois associée à d'autres défaillances d'organe. Cela illustre ainsi la nécessité d'un juste équilibre des réponses immunitaires à l'infection : en cas de déficit, l'infection se propage, mais en cas de réponse excessive, l'hyper-inflammation aboutit à des lésions organiques. On parle alors de « tempête immunitaire » ou « d'orage cytokinique » ^[104]. Les cytokines pro-inflammatoires sont produites par les cellules du système immunitaire inné (surtout myéloïdes : monocytes/macrophages/polynucléaires), qui reconnaissent des motifs exprimés par le virus (les PAMP, pour *pathogen-associated molecular patterns*) grâce à des récepteurs dédiés, les PRR (*pathogen recognition receptors*), comme les TLR (*Toll-like receptors*)-7 et -8 qui interagissent avec l'ARN viral. Cette liaison entre PAMP et PRR induit une cascade de signalisation intracellulaire à l'origine de l'expression des cytokines pro-inflammatoires (**fig.06**), comme l'IL (interleukine)-6, le TNF- α (*tumor necrosis factor-alpha*) ^[105] ou l'IL-1 β . L'IL-6 est synthétisée par les cellules immunitaires mais également par d'autres types cellulaires, tels que les cellules endothéliales qui permettent la synthèse et la production à la phase aigüe de l'inflammation des protéines telles que la protéine C réactive (CRP), la ferritine, le fibrinogène. Elle active les cellules de l'immunité innée, les polynucléaires neutrophiles et les monocytes, ainsi que les cellules de l'immunité adaptative, notamment les lymphocytes T *helper* Th17 et Th folliculaires. Importante pour la régulation de la réponse immunitaire, l'IL-6 peut cependant être néfaste si elle est produite de manière excessive, entretenant alors l'inflammation et les lésions tissulaires ^[106]. L'étendue des dommages aux tissus des voies respiratoire inférieures peut être surveillée dans les premiers stades de la COVID-19 en utilisant les niveaux de la protéine C-réactive CRP comme indicateur de la gravité de la maladie. Si l'orage cytokinique qui découle de cet excès de production de cytokines est associé aux formes sévères de COVID-19, sa persistance au cours de la maladie est également corrélée à sa gravité ^[107].

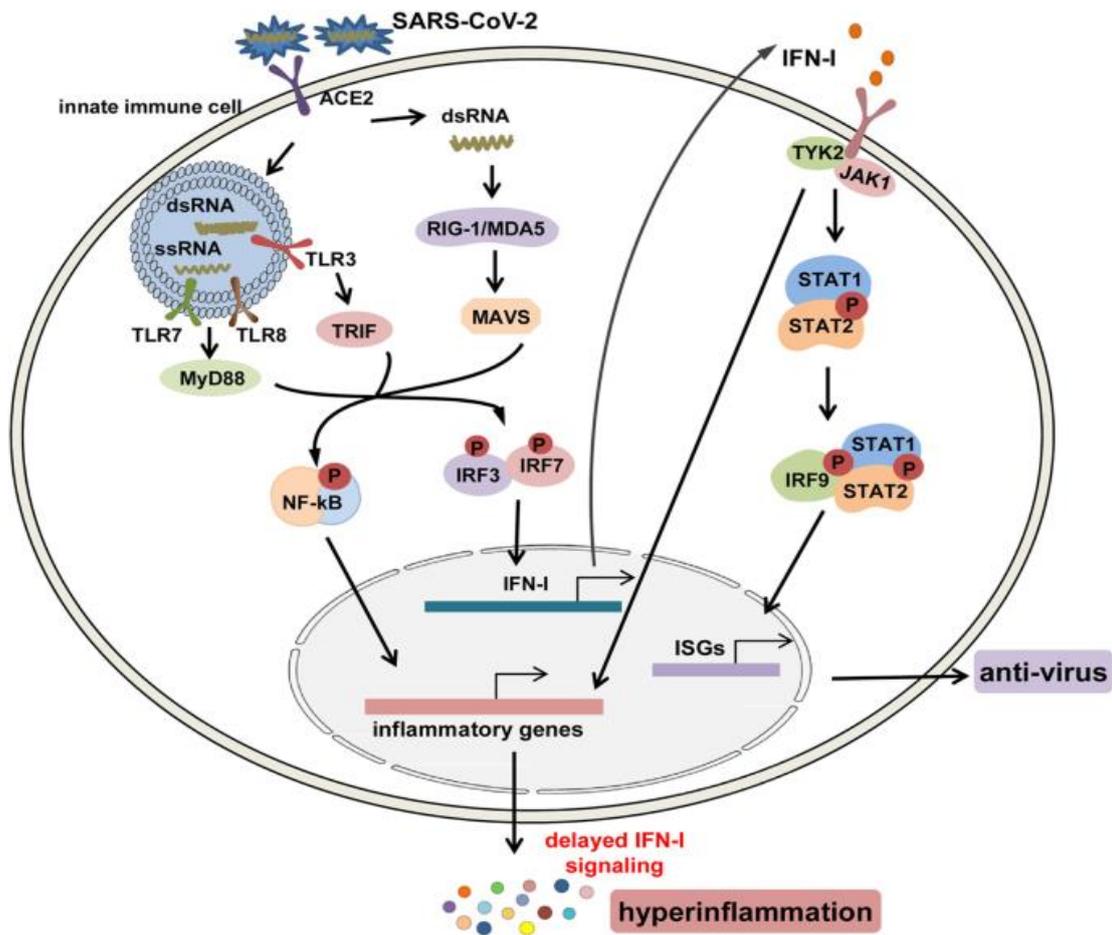


Figure 06 : Les voies de signalisation pour la production et la fonction de l’INF-I après une infection par le SARS-COV- 2 ^{[108][109]}.

2.1.2 Le système du complément et le SARS-CoV- 2 :

La pathogénèse moléculaire de l’activation du complément dans les coronavirus a été observée dans divers modèles in vitro. Gao et al., ont rapporté que le SARS-CoV, le MERS-CoV et le SARS-CoV-2 partagent un mécanisme commun dans la connexion des protéines virales N et l’activation de la voie MBL par la sérine protéase 2 (MASP2) liant la sérine 2 (MASP2) par un mécanisme dépendant du calcium, conduisant à l’activation incontrôlée du système du complément. Ils ont également rapporté que l’échec de la liaison de la protéine N avec le MASP2 n’avait pas réussi à activer la voie MBL en tant que monomère, suggérant que le rôle de la protéine N dépend de sa dimérisation ^[110].

La cascade de compléments activés produit C5b-9 avec des fragments C3b et C5b en tant que complexe terminal. Ces fragments terminaux aident à induire la synthèse des

prostaglandines et des leucotriènes, qui stimulent les cellules mononucléaires à produire de nombreuses cytokines pro-inflammatoires. Ces cytokines déclenchent et maintiennent les processus inflammatoires et aident l'immunité innée à combattre le virus. Cependant, l'activation de l'immunité innée doit être affinée, car l'activation sans restriction du complément contribue toujours à l'inflammation, à la coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) et à la mort cellulaire. Par conséquent, se référant au système du complément comme une épée à double tranchant, il a un rôle dans l'activation de l'immunité contre les agents pathogènes viraux ainsi que les voies de progression de la maladie ^[111].

2.1.2.1 Le système du complément et la cascade de coagulation :

Le système du complément et la cascade de coagulation sont étroitement liés et équilibrés et partagent entre eux de multiples contributeurs aux deux voies. En outre, les deux sont impliqués dans la lutte contre les agents pathogènes et sont impliqués dans la physiopathologie de plusieurs maladies.

Les données probantes existantes appuient un effet procoagulant du système du complément dans la COVID-19. Il peut être médié directement par la sérine protéase-2 associée au mannose (MASP-2), un composant essentiel de la voie de la lectine, qui active la thrombine et la formation ultérieure de mailles de fibrine. Indirectement, les effecteurs du complément peuvent provoquer des changements dans l'endothélium qui module la cascade de coagulation. Encore une fois, en plus de moduler les protéines en cascade, les protéines du complément sont également activement impliquées dans l'agrégation des plaquettes, un effet initiateur de la coagulation. D'autre part, le système du complément peut être activé par la voie de coagulation par activation du facteur XIIa qui peut activer le complexe du complément C1 dans la voie classique. Ainsi, il y a un dialogue croisé clair entre les deux voies et il peut y avoir une activation synergique de ces deux voies chez les patients atteints de COVID-19, ce qui équivaut à un taux accru de coagulopathie ^[112].

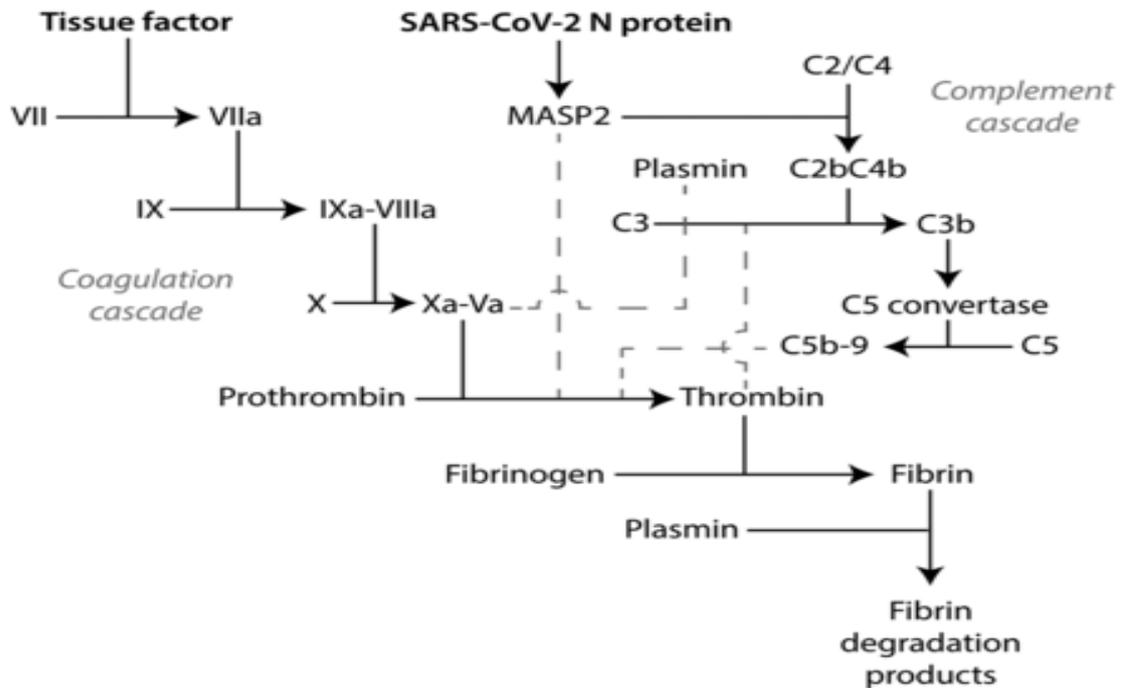


Figure 07 : Interférence complément-coagulation dans la coagulopathie COVID-19 ^[113].

2.2 Réponse immunitaire adaptative :

La réponse immunitaire adaptative constitue la 2ème ligne de défense antivirale, l'activation des lymphocytes LT et LB induit la génération des effecteurs favorisant l'élimination des cellules infectées par le virus. Les TCD8⁺ cytotoxiques sont capables d'induire la mort cellulaire par l'excrétion de perforine et de sérines protéases comme les granzymes qui sont contenus dans des granules intracellulaires. Le TCD4 helper (Th) fournit de l'aide aux LB induisant la production d'anticorps par les plasmocytes ^[114] et les TCD8⁺ pour promouvoir leur action cytotoxique.

2.2.1 Réponse immunitaire cellulaire (réponse des lymphocytes T) :

L'immunité cellulaire réalisée par les lymphocytes T et l'immunité humorale médiée par les cellules B qui provoquent une réponse immunitaire protectrice contre les agents pathogènes d'une manière spécifique à l'antigène ^[115]. Au cours de l'infection virale, la réponse immunitaire adaptative efficace joue un rôle crucial dans l'élimination du virus et la prévention de la progression de la maladie ^[116]. L'induction d'une réponse immunitaire contre les agents pathogènes repose sur la reconnaissance initiale et la capture des antigènes par la cellule présentatrice d'antigènes (CPA). Les antigènes viraux sont

identifiés, traités et présentés par les CPA pour activer et guider la différenciation des lymphocytes T CD4 et CD8 en cellules effectrices et mémoires ^[117]. Après avoir été activées, les lymphocytes T CD4 se différencient en cellules effectrices Th1, Th2 et d'autres sous-ensembles, caractérisés par un modèle de cytokines distinct ^[118]. Les cellules Th jouent un rôle essentiel dans l'orchestration des réponses immunitaires adaptatives, par la sécrétion de cytokines et de chimiokines qui recrutent les cellules immunitaires et stimulent la différenciation des cellules B et la production d'anticorps, ainsi que l'activation des lymphocytes T cytotoxiques CD8 (LTC). Les cellules Th1 produisent des IFN- γ , de l'IL-2 et de GM-CSF et d'autres cytokines inflammatoires ce qui induit l'activation des monocytes inflammatoires (CD14+CD16+ IL6high). Ces cellules vont être recrutées en grand nombre dans les poumons des patients atteints de syndrome respiratoire aigu sévère ^[119]. Les LTC peuvent tuer directement les cellules infectées par le virus via l'exocytose des granules lytiques contenant de la perforine et des granzymes ou via la voie Fas ^[120]. Les cellules T-folliculaires auxiliaires (Tfh) sont un sous-ensemble spécialisé de cellules T CD4 qui peuvent activer les cellules B pour produire des anticorps. Les anticorps neutralisants exercent des activités protectrices en bloquant l'infection par le SRAS-CoV-2 dans une phase ultérieure et en conférant une protection contre une infection future ^[121].

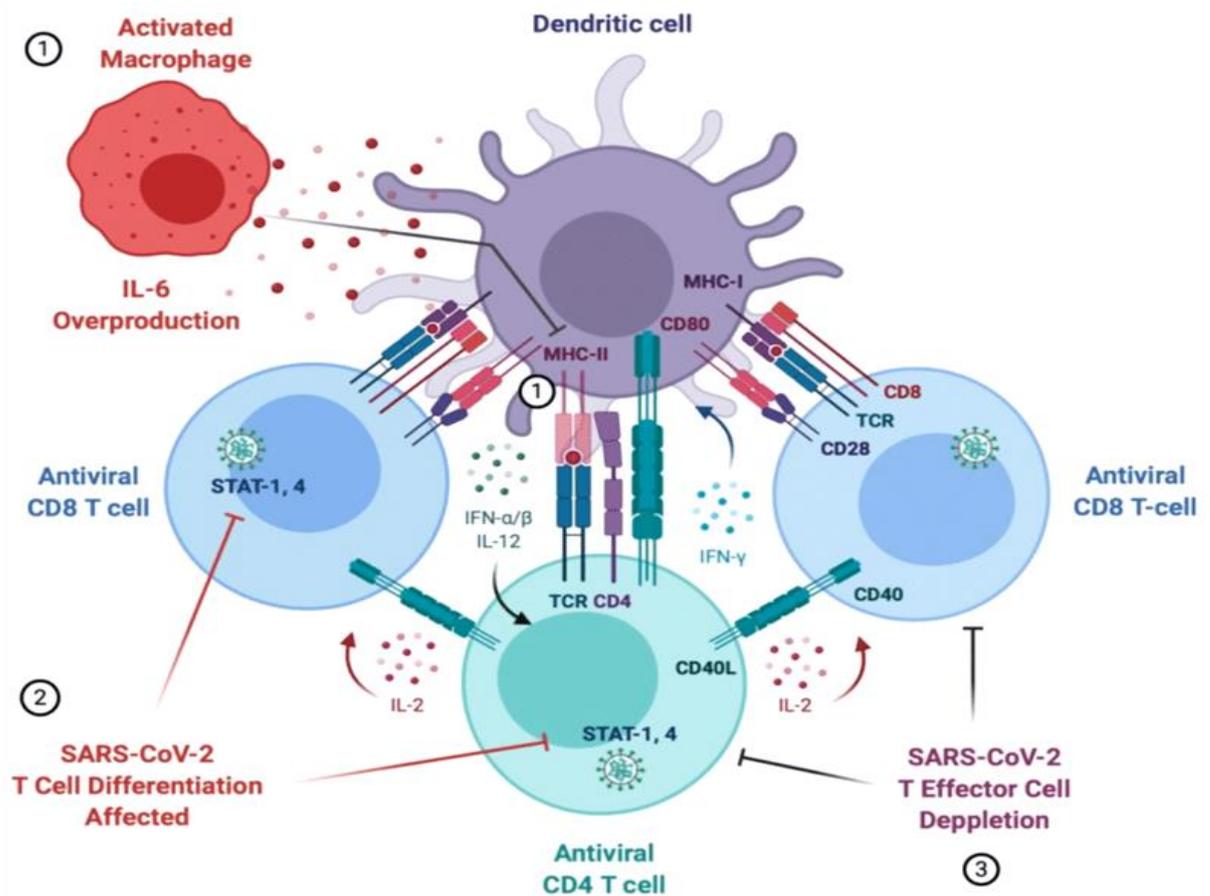


Figure 08 : Interaction des cellules présentatrices d'antigène (CPA) et des cellules T $CD4^+$ $CD8^+$ pendant l'infection par le SARS-CoV-2 [122].

2.2.2 Réponse immunitaire humorale :

La réponse immunitaire humorale, est caractérisée par la production d'anticorps, les LT Helper folliculaires THF en coopération avec les LB induisent une réponse humorale T dépendante et par la suite une production d'anticorps spécifiques du virus SARS-CoV-2 [123]. Ces anticorps neutralisants dirigés contre la protéine N de la Nucléocapside, la protéine S et le RBD (receptor binding domain) du virus SARS-CoV-2 [124][125], qui peuvent jouer un rôle dans l'élimination du virus via la phagocytose dépendante d'anticorps ou la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) [126]. En effet, ces anticorps bloquent l'interaction de domaine RBD avec le récepteur ACE2 ce qui empêche la pénétration du virus SARS-CoV-2 dans la cellule cible [127].

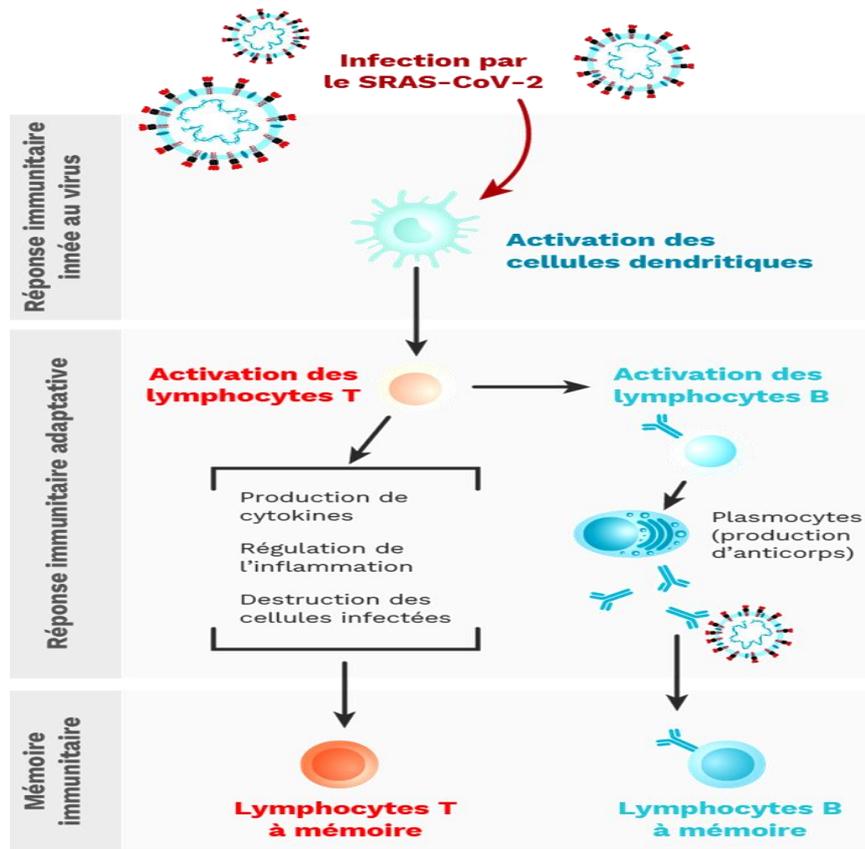


Figure 09 : rôle des effecteurs de l'immunité adaptative au cours de l'infection COVID-19 [128].

Les anticorps dirigés contre le SARS-CoV-2 sont détectables 10 à 15 jours après le début de l'infection [129]. Les IgM ont été détectées vers le 9^{ème} jour après le début de l'infection cependant les IgG sont détectables 15 jours après le début de l'infection [130] [131]. La production des IgG et des IgM est quasi-concomitante. Une production d'IgA anti-SARS-CoV-2 a également été décrite. 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 pauci-symptomatiques. La cinétique de production d'IgM et/ou d'IgG est jusqu'au jour d'aujourd'hui mal caractérisée chez les patients asymptomatiques ou pauci-symptomatiques [132].

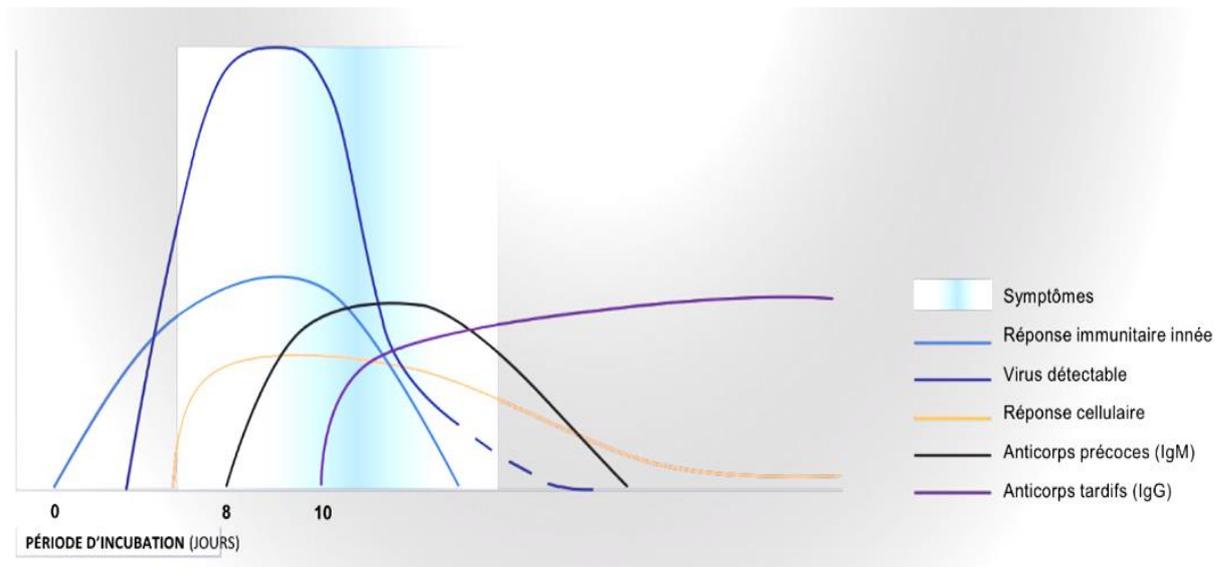


Figure 10 : Réponse immunitaire au cours de l'infection virale par le SARS-CoV-2 selon la période d'incubation ^[133].

3 Les marqueurs biologiques impliquée dans l'infection par le SARS-CoV-2 :

La réponse inflammatoire joue un rôle central dans la COVID-19. Les preuves s'accumulent pour suggérer que la tempête cytokinique est impliquée dans la progression vers les formes les plus graves de la maladie. Cette réponse hyper-inflammatoire incontrôlée entrainerait un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), pouvant mener à une défaillance multi-organes et au décès associés à des perturbations immunologiques telles que la protéine chimio-attractante monocyttaire 1 (MCP-1), associés à une lymphopénie T CD3, T CD4 et T CD8. Combinés à d'autres paramètres biologiques (hyperleucocytose, élévation de la CRP et des D-dimères dans l'activation anormale de la coagulation ...ect), les taux élevés de ces paramètres biologique couplés à la lymphopénie T CD4 et CD8 représentent des critères de sévérité justifiant une admission en unité de soins intensifs, et sont également utiles pour le suivi des patients COVID-19 ^{[134][135][136]}.

3.1 Les marqueurs inflammatoire et infectieux :

3.1.1 La protéine C réactive :

La protéine C-réactive est une protéine inflammatoire homopentamère en phase aiguë, une protéine plasmatique hautement conservée qui a été initialement découverte en 1930 par Tillet et Francis alors qu'ils étudiaient le sérum de patients souffrant du stade aigu de l'infection à *pneumocoque* et qui a été nommée pour sa réaction avec le polysaccharide capsulaire (C) du *pneumocoque* ^[137]. En présence de calcium, la CRP se lie aux polysaccharides tels que la phosphocholine (PCh) sur les micro-organismes et déclenche la voie classique du complément de l'immunité innée en activant C1q ^[138].

3.1.1.1 Lieu de synthèse :

La protéine pentamérique est synthétisée principalement dans les hépatocytes du foie, mais il a également été rapporté qu'elle est synthétisée dans d'autres types de cellules telles que les cellules musculaires lisses, les macrophages, les cellules endothéliales, les lymphocytes et les adipocytes ^{[139][140][141][142]}.

Le gène de la CRP situé sur le bras court du chromosome 1, l'induction de la CRP dans les hépatocytes est principalement régulée au niveau transcriptionnel par les cytokines tels que interleukine-6 (IL-6), un effet qui peut être renforcé par l'interleukine-1 β (IL-1 β) ^[143]. L'IL-6 et l'IL-1 β contrôlent l'expression de nombreux gènes protéiques en phase aiguë par l'activation des facteurs de transcription STAT3. La régulation unique de chaque gène de la phase aiguë est due aux interactions spécifiques induites par les cytokines de ces facteurs et d'autres facteurs de transcription sur leurs promoteurs. Ainsi, le facteur NF- κ B est essentiel pour la CRP, la région promotrice proximale du gène CRP contient des sites de liaison pour les protéines STAT3. Une synthèse extra-hépatique de la CRP a également été rapportée dans les neurones, les plaques d'athérosclérose, les monocytes et les lymphocytes ^{[144][145]}. Les mécanismes régulant la synthèse sur ces sites sont inconnus, et il est peu probable qu'ils influencent considérablement les taux plasmatiques de CRP.

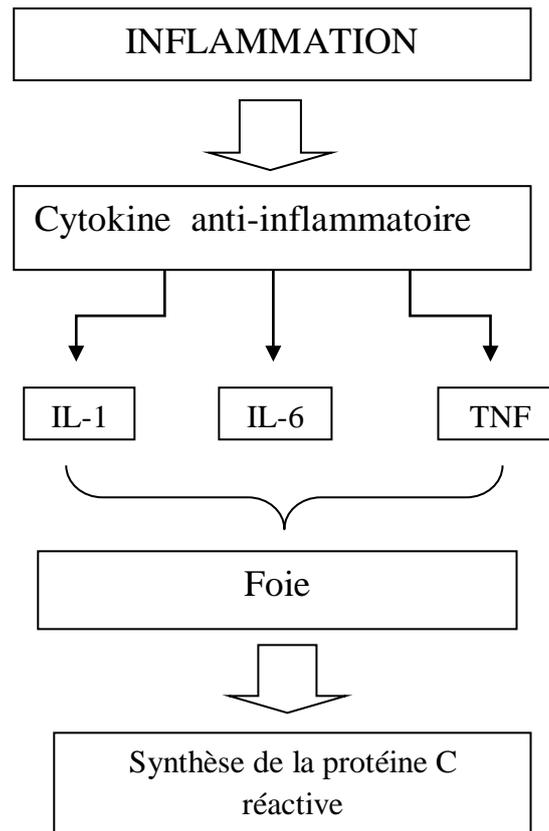


Figure 11 : Stimulation et la synthèse de protéine c réactive au cours de la phase aiguë d'inflammation ^{[146][147]}.

3.1.1.2 Structure de la protéine C réactive :

La CRP est constituée de cinq protomères ~23-kDa identiques, associés de manière non covalente, disposés symétriquement autour d'un pore central. Le terme « pentraxines » a été utilisé pour décrire la famille des protéines apparentées avec cette structure. Chaque protomère a été trouvé par cristallographie aux rayons X pour être plié en deux feuilles de β antiparallèles avec une topologie de jellyroll aplatie similaire à celle des lectines telles que la concanavaleine A ^{[148][149]}. Chaque protomère a une face de reconnaissance avec un site de liaison à la phosphocholine constitué de deux ions calcium coordonnés adjacents à une poche hydrophobe. La structure Co-cristalline de la CRP avec la phosphocholine suggère que le Phe-66 et le Glu-81 sont les deux principaux résidus qui médient la liaison de la phosphocholine à la CRP (9). Phe-66 fournit des interactions hydrophobes avec les groupes méthyle de la phosphocholine tandis que Glu-81 se trouve à l'extrémité opposée de la poche où il interagit avec l'azote cholinique chargé positivement. L'importance des deux résidus a été confirmée par des études de mutagenèse ^{[150][151]}.

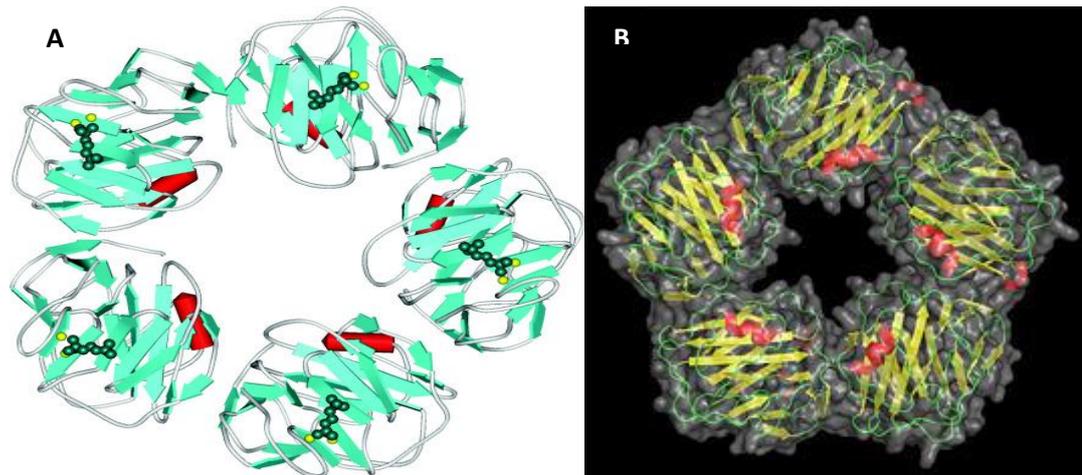


Figure 12 : (A) Structure cristalline de la protéine C-réactive complexée avec de la phosphocholine ^[152]. (B) la CRP dans sa forme pentamérique ^[153].

3.1.1.3 Fonction biologique :

Les ligands et les molécules effectrices avec lesquels elle interagit fournissent des informations supplémentaires sur la ou les fonctions biologiques de la CRP.

La CRP se liee au ligand active efficacement la voie classique du complément grâce à une interaction directe avec C1q. Elle peut également interagir avec les récepteurs des immunoglobulines Fc γ RI et Fc γ RII, provoquant une réponse des cellules phagocytaires. La capacité de reconnaître les agents pathogènes avec le recrutement et l'activation ultérieurs du complément, ainsi que les effets sur les cellules phagocytaires, constituent des composants importants de la première ligne de défense de l'hôte ^{[154][155]}.

Comme de nombreux médiateurs des processus inflammatoires, la CRP a des effets pléiotropes. Des activités pro-inflammatoires et anti-inflammatoires dans l'augmentation de la libération des cytokines anti-inflammatoire tout en réprimant la synthèse d'interféron γ ^{[156][157]}. Cependant, de nombreuses autres fonctions qui peuvent être considérées comme pro-inflammatoires sont reconnues. Par exemple, la CRP active le complément et améliore la phagocytose, stimule la libération d'IL-8 et augmente la libération d'IL-1, d'IL-6, d'IL-18 et de facteur de nécrose tumorale α à partir d'un plusieurs type de cellule ^[158].

3.1.1.4 La CRP et l'inflammation dans la COVID-19 :

L'inflammation excessive est considérée comme la principale cause de maladie grave et de décès chez les patients atteints de COVID-19. La CRP est un indice sensible pour évaluer la lésion tissulaire. Les taux sériques de CRP sont évidemment augmentés en cas d'inflammation aiguë. Une fois que l'inflammation est atténuée, elle peut revenir à la normale.

La CRP peut améliorer la phagocytose des phagocytes grâce à un récepteur spécifique de la CRP et éliminer divers micro-organismes pathogènes. Au cours du processus de pneumonie COVID-19, une tempête de réponse aux cytokines peut être déclenchée, ce qui est associé à une mortalité élevée dans COVID-19 [159]. Les cytokines telles que l'IL-6, le TNF- α , stimulent l'hépatocyte pour produire de la CRP (fig. 13). La CRP est le biomarqueur qui est le plus fortement corrélé avec la progression de la COVID-19, est significativement élevé au stade précoce de l'inflammation [160][161] et également avant les indications de résultats critiques avec la tomodensitométrie.

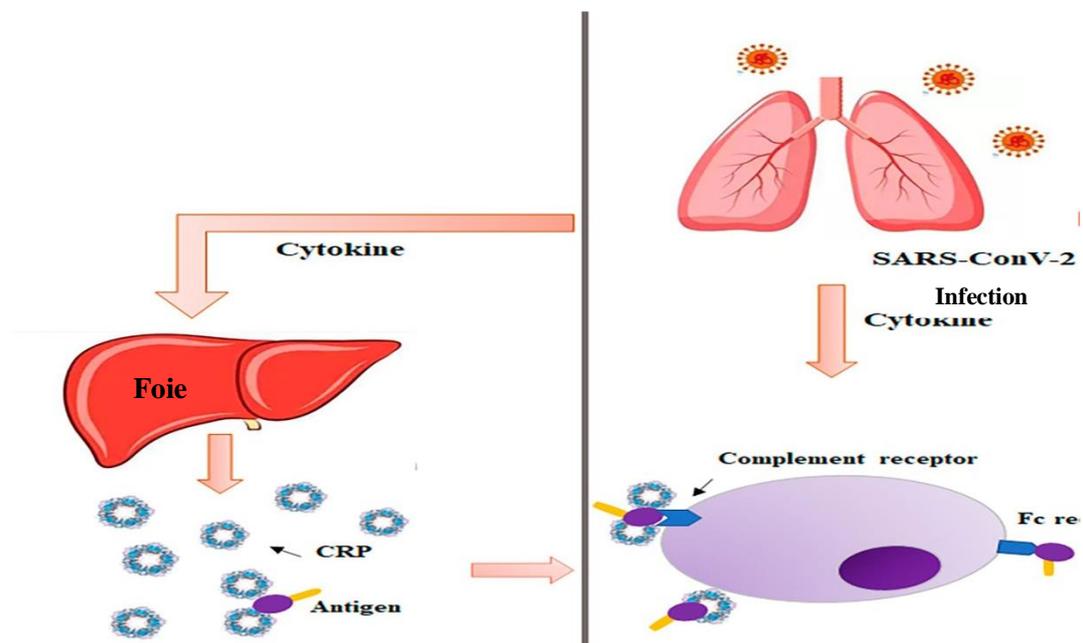


Figure 13 : Le mécanisme de régulation immunitaire de la CRP dans la pathogénèse de la COVID-19 [160][161].

3.1.2 Numération formule sanguine (FNS) :

Concernant les modifications hématologiques rencontrées au cours de l'infection à SARS-CoV-2, celles-ci sont fréquentes et concernent principalement les leucocytes et les plaquettes ainsi les lymphocytes et le PNN.

Une hyperleucocytose (globules blancs > 100000/ μ L) a été décrite dans plusieurs études, et serait associée à une pneumonie sévère et/ou à une mortalité ^[162, 163, 164]. En effet, une hyperleucocytose est rencontrée dans les processus infectieux et inflammatoires particulièrement une augmentation d'un sous ensemble de globules blancs que sont les polynucléaires neutrophiles (>7500/ μ l). Les polynucléaires neutrophiles sont synthétisés au niveau de la moelle osseuse, qui augmente en cas de sollicitation (agent infectieux par exemple), ce sont des cellules circulantes qui migrent dans le tissu interstitiel du site de l'inflammation (en l'occurrence les tissus pulmonaires). L'augmentation du taux de neutrophiles a été observée dans les formes compliquées de COVID 19 ^{[165][166][167]}.

3.1.2.1 Complication hématologique et COVID-19 :

La réponse immunitaire marquée par une **lymphopénie profonde** semble être une complication qui survient après une libération précoce et massive de cytokines au cours de la lésion pulmonaire causée par le SARS-CoV-2 ^[168]. Les effets du virus sur les lymphocytes peuvent être expliqués par des mécanismes directs et/ou indirects. L'action directe pourrait être liée à la cytotoxicité du virus, soutenue par une réplication virale active dans un pool de lymphocytes infectés. Cependant, l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) identifiée comme un récepteur cellulaire fonctionnel pour le SARS-CoV-2 est une protéine qui n'est pas exprimée sur les lymphocytes B ou T en circulation. Des études ont alors suggéré un rôle potentiel des macrophages alvéolaires pouvant favoriser l'entrée virale via la présentation de l'antigène aux lymphocytes T. Des dommages indirects aux lymphocytes pourraient également apparaître par une importante libération de cytokines induisant l'apoptose des cellules ^{[169][170][171]}.

Le nombre de leucocytes semble être normal ou diminué à l'admission et semble augmenter avec la progression de la maladie, certains cas graves ayant une leucocytose. Lorsque cette dernière est présente, elle pourrait également être due à des co-infections, ou à une variabilité de la réponse immunitaire ^[172].

Les **plaquettes** jouent un rôle important dans la signalisation inflammatoire de la réponse infectieuse. En effet, en combinant leurs fonctions de recrutement thrombotique et immunitaire, les plaquettes peuvent aider à réorienter l'hémostase et les réponses immunitaires contre des agents infectieux potentiels pour prévenir l'invasion microbienne.

S'agissant de la numération plaquettaire des patients atteints de COVID-19, celle-ci est généralement normale ou basse (thrombopénie) à l'admission, mais peut présenter des changements dynamiques pendant l'hospitalisation ^{[173][174]}.

3.2 Les marqueurs de défaillances viscérales :

3.2.1 D-dimère :

Les molécules de dimères D sont générées par la dégradation de la fibrine réticulée pendant la fibrinolyse. La génération de D-dimères nécessite l'activité de trois enzymes : la thrombine, le facteur XIII activé (facteur XIIIa) et la plasmine. Le processus commence lorsque la thrombine générée par le système de coagulation convertit le fibrinogène soluble en monomères de fibrine. Ces monomères forment ensuite des polymères de fibrine par le biais d'interactions non covalentes basées sur des changements allostériques dans la protéine à la suite du clivage de la thrombine des fibrinopeptides du domaine N-terminal. La fibrine est renforcée par des interactions avec le facteur XIII qui, après activation par la thrombine, relie les domaines D des monomères de fibrine adjacents. La digestion de la plasmine du caillot de fibrine entraîne la molécule de D-dimère ^[175].

3.2.2 D-dimère et coagulopathie associées au SARS-COV- 2:

Elle est la conséquence de la réponse inflammatoire excessive induite par la présence du SARS-COV-2 dans l'organisme. Cette réaction inflammatoire ainsi constituée induit à son tour une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD).

Les patients atteints de la coagulopathie sévère présentent des symptômes cliniques plus graves, en raison de l'activation de la réponse inflammatoire et de l'induction des processus thrombotiques. La lésion pulmonaire survenant dans la COVID-19 est causée par l'activation du système cytokinique et de la cascade de coagulation. Les macrophages activés produisent des cytokines dans l'espace alvéolaire. Les cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-6, après avoir été sécrétées induisent l'activation des cellules endothéliales et du facteur tissulaire, déclenchant la cascade de coagulation sanguine. Cette dernière activée aide à contrer les infections virales en piégeant les virus par un réseau de

fibrine. Mais la réponse inflammatoire et coagulative étendue conduit également à des manifestations comme les micro-thrombus dans les poumons et la tempête de cytokines [176]. Par conséquent, on suppose que le SARS-CoV-2 favorise probablement la formation et le dépôt massifs de fibrine, ce qui permet les niveaux très élevés de D-dimères. Le dépôt de fibrine dans les espaces pulmonaires alvéolaires et interstitiels peut contribuer à l'insuffisance respiratoire aiguë [177]. De plus, le système du complément activé entraîne des lésions endothéliales, une augmentation de la perméabilité vasculaire et la formation de thrombus [178].

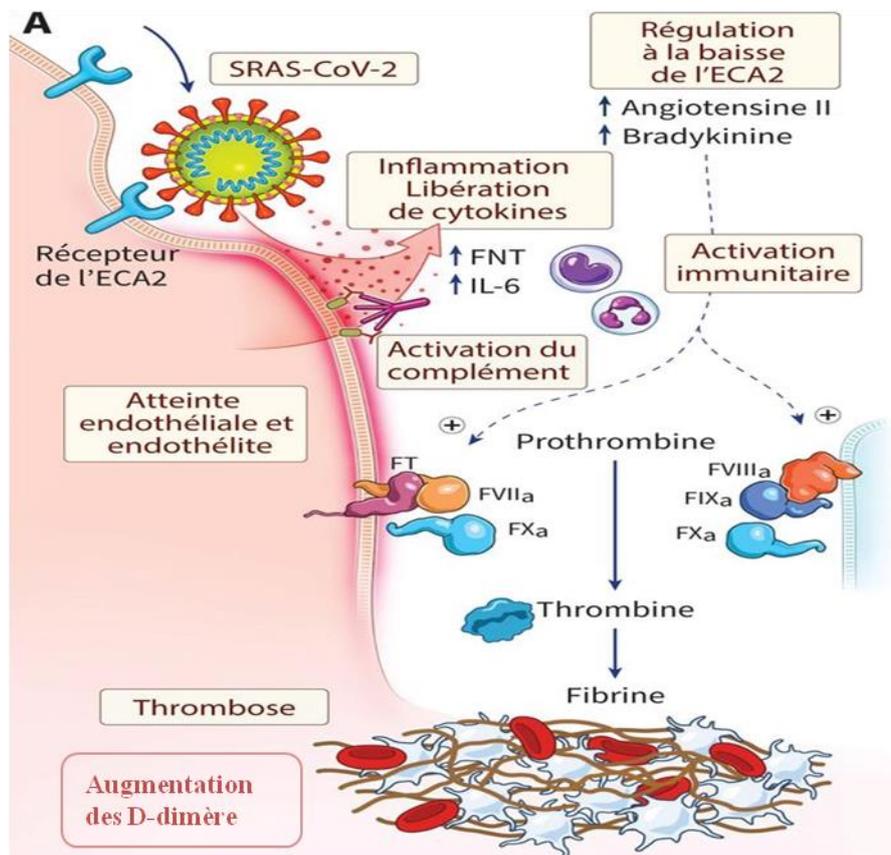
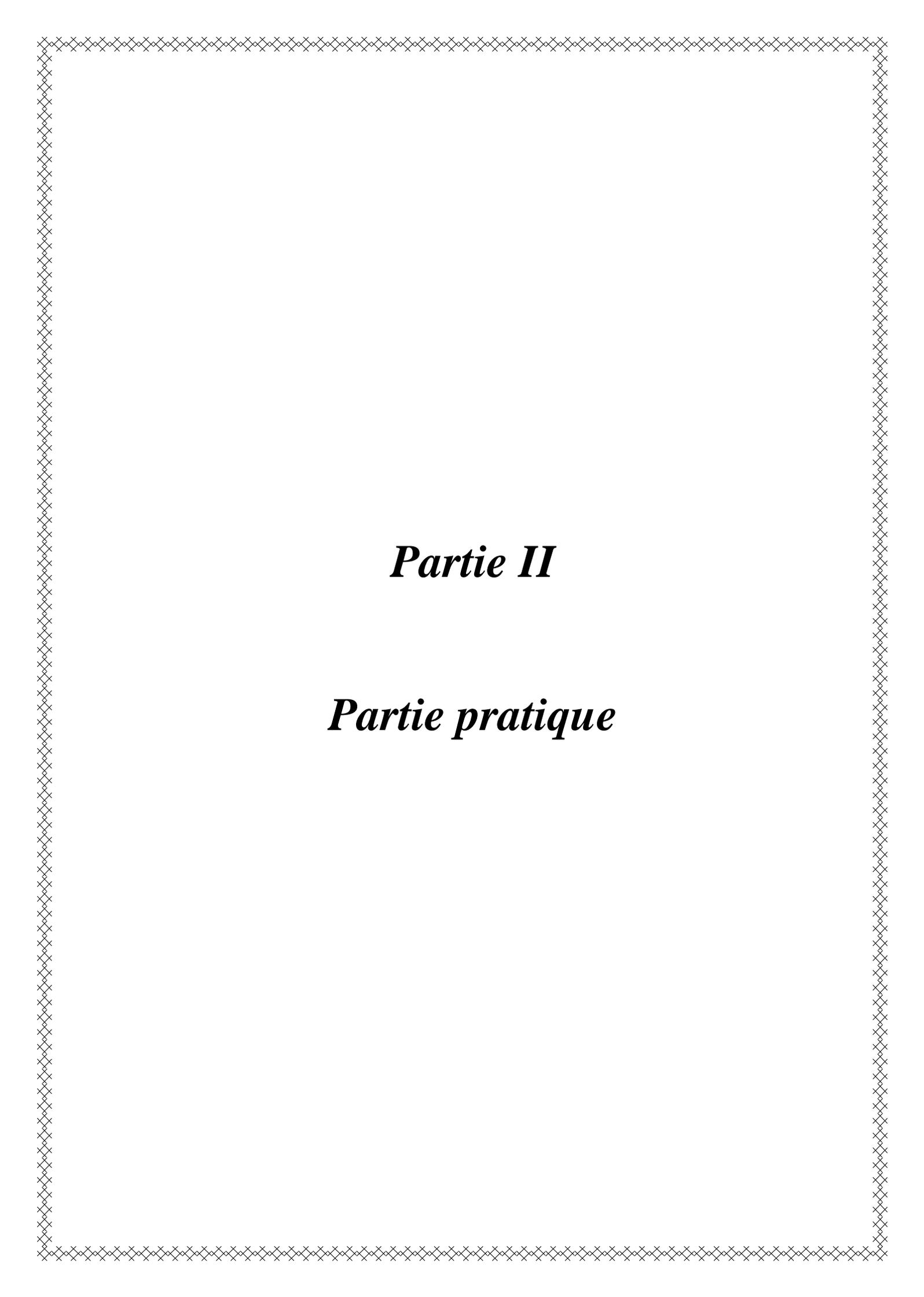


Figure 14 : Mécanisme de la coagulopathie dans la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) [179][180].



Partie II

Partie pratique

1 Type, lieu et période de l'étude :

Il s'agit d'une étude analytique rétrospective menée au sein des services de l'hôpital de Cheguevara MOSTAGANEM service réanimation COVID-19 et service des maladies infectieuses. La durée de cette étude est de deux mois du 03/04/2022 au 31/05/2022.

2 Patients de l'étude :

Notre étude a regroupé 150 cas infectés par le virus SARS-CoV-2, diagnostiqués par RT-PCR sur prélèvements nasopharyngés. Nous avons divisé notre échantillon en deux populations distinctes : l'une des cas décédés à savoir 100 cas et une autre des cas guéris soit 50 cas. Les critères de sévérité ont été définis comme suit : la présence d'une symptomatologie respiratoire à l'admission faite de dyspnée, polypnée ou désaturation nécessitant le recours à l'oxygène haut débit voire même un transfert en réanimation pour ventilation.

2.1 Critères d'inclusion :

Notre étude inclut tous les patients admis pour infection SARS CoV-2, ayant été hospitalisés dans les services réanimation et infectieux, dont les dossiers sont complets.

- Les analyses biologiques incluses sont :

- Protéine C réactive (CRP).
- D-Dimère
- FNS (leucocyte, lymphocyte, PNN, plaquette).

2.2 Critères d'exclusion :

- Nous avons exclu tout patient ayant un dossier incomplet (ne rapportant pas les données des examens biologiques susmentionnés).

- Confirmation par test PCR-RT non rapportée.

3 Recueil des données :

Le recueil des données a été fait à partir des dossiers médicaux des patients hospitalisés à l'hôpital de Cheguevara se basant sur une fiche d'exploitation (Annexe1) comprenant les items suivants :

- Paramètres épidémiologiques et cliniques : âge, sexe, origine, forme d'admission...ect
- Paramètres biologiques.
- Evolution, durée d'hospitalisation et issue finale (Guérison, Décès).

4 Objectif :

Étudier l'impact de la fluctuation des paramètres clinicobiologiques (Comorbidités, CRP, FNS, D-Dimère) chez les patients atteints de la COVID-19.

5 Hypothèse de travail :

Depuis l'apparition du SARS-CoV- 2 appelé COVID-19 par OMS, les personnes vulnérables et notamment les personnes âgés sont particulièrement les plus touchés par cette pandémie allant jusqu'au décès, nous avons donc voulu savoir quelles étaient les facteurs de risque ainsi que les caractéristiques de ces patients âgés décédés de la COVID-19 au sein de l'hôpital Cheguevara.

6 Matériel et méthodes :

Malheureusement nous n'avons pas la chance d'effectuer la pratique de ces paramètres nous même (CRP, D-Dimère, FNS), mais la plupart des laboratoires les réalisent par les méthodes suivantes :

6.1 Dosage de la protéine C réactive par le CRP LATEX ^{[181][182]} :

6.1.1 Principe :

Le CRP LATEX est un test rapide au latex pour la recherche de la Protéine C Réactive (CRP). Les particules de latex, sensibilisées avec des anticorps spécifiques de la CRP humaine, sont agglutinées en présence de sérum de patient contenant la CRP.

6.1.2 Lecture :

- a. **Réaction négative :** La suspension reste homogène
- b. **Réaction positive :** agglutination nette en 2 minutes. La sensibilité du test CRP LATEX étant de 6 mg/l. Les sérums donnant une réaction positive ont une concentration supérieure à 6mg/l de CRP.

6.1.3 Interprétations :

Taux normal adulte ≤ 6 mg/l La concentration en CRP augmente en cas de maladies inflammatoires aiguës et de tumeurs malignes. Le suivi continu des patients présentant une concentration élevée en CRP donne une bonne indication de la réponse thérapeutique de ces malades.

6.2 Dosage de D-Dimère par VIDAS biomérieux :

Le test VIDAS D-Dimer est un test automatisé hautement sensible, largement reconnu par les sociétés savantes et approuvé par la FDA (Food and Drug Administration) pour être utilisé comme test d'exclusion des maladies thrombo-emboliques ^[183].

VIDAS D-Dimer New est le test d'analyse quantitative des D-Dimères le plus référencé et validé cliniquement pour une détermination immunoenzymatique des produits de dégradation de fibrine. Il se présente sous forme de barrettes à usage unique simples à utiliser qui sont la marque distinctive de la technologie VIDAS. En utilisant ce test, les laboratoires peuvent fournir aux services d'urgences des résultats rapides et fiables du dosage des D-Dimères par technique ELISA (Enzyme Linked Immuno- Assay) pour les patients suspectés de thrombose veineuse et d'embolie pulmonaire. Ils peuvent également donner des résultats quantitatifs, sans dilution ou dosage supplémentaire. Le test VIDAS D-dimer, considéré actuellement comme la méthode de référence, permet d'exclure de façon fiable au seuil de 500 ng/ml une maladie thrombo embolique veineuse associée à une probabilité clinique faible ou intermédiaire ^[184].

6.3 Réalisation de la FNS par un automate d'hématologie :

Il consiste à faire défiler les cellules dans un flux étroit devant le faisceau d'un laser. Celui-ci les frappe une par une et un détecteur de lumière capte la lumière réfléchiée par les cellules. Il s'agit dans ce cas-là de la cytométrie de flux laser. Il existe également la cytométrie de flux par fluorescence qui fonctionne sur le même principe que la cytométrie de flux laser sauf que le type de détection diffère.

De façon générale, la cytométrie de flux permet bien d'autres choses que la simple numération, comme par exemple l'analyse de la forme des cellules et de leur structure interne et externe. Par conséquent, cette technique est rarement utilisée dans le seul but de compter les cellules.

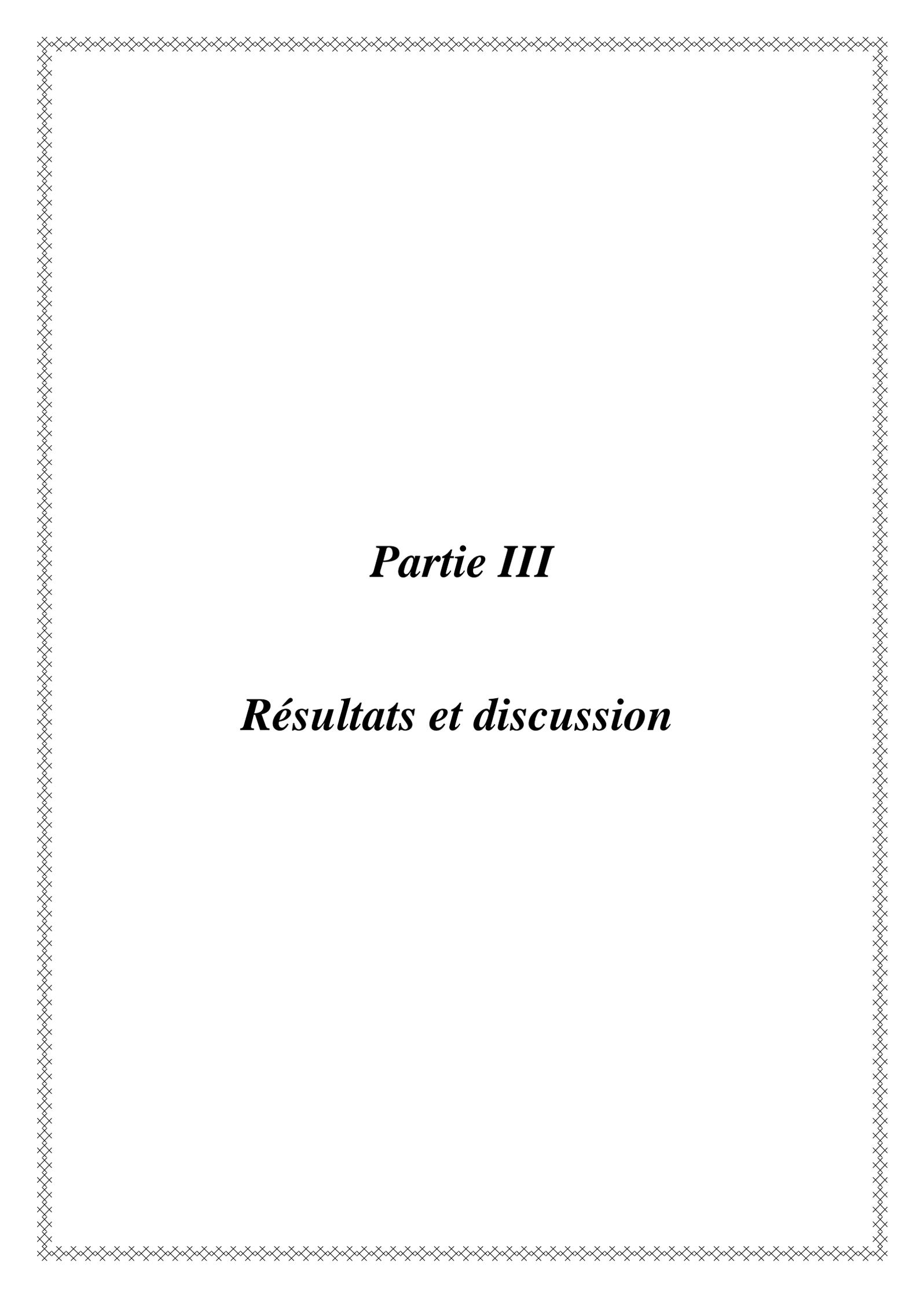
Cette technique permet de déterminer le nombre et le volume des érythrocytes et des thrombocytes. Pour cela, du sang EDTA (éthylène diamine tétraacétique) est dilué avec une solution isotonique à l'intérieur de l'appareil et aspiré au travers d'un orifice capillaire. Les cellules cheminent alors une par une dans un champ de tension électrique où elles induisent, en fonction de leur taille, une impulsion (augmentation de la résistance électrique). Cela permet de différencier et de compter les cellules de grande taille par rapport à celles de petite taille ^[185].

7 Analyse statistique :

Les données ont été saisies et analysées sur un support informatique utilisant le logiciel ANOVA.

Le risque alpha est fixé à 5%. Un seuil de <0.05 est considéré comme significatif pour l'ensemble des tests statistiques réalisés

Les variables statistiques sont exprimées en moyenne \pm l'écart type. Les présentations graphiques ont été réalisées par un logiciel informatique Microsoft Excel 2007.



Partie III

Résultats et discussion

1 Répartition des patients atteints par la COVID-19 :

1.1 Selon le sexe :

L'analyse des résultats montre une légère prédominance masculine de 60% soit 90 hommes atteints contre 60 femme soit 40% (Fig. 15).

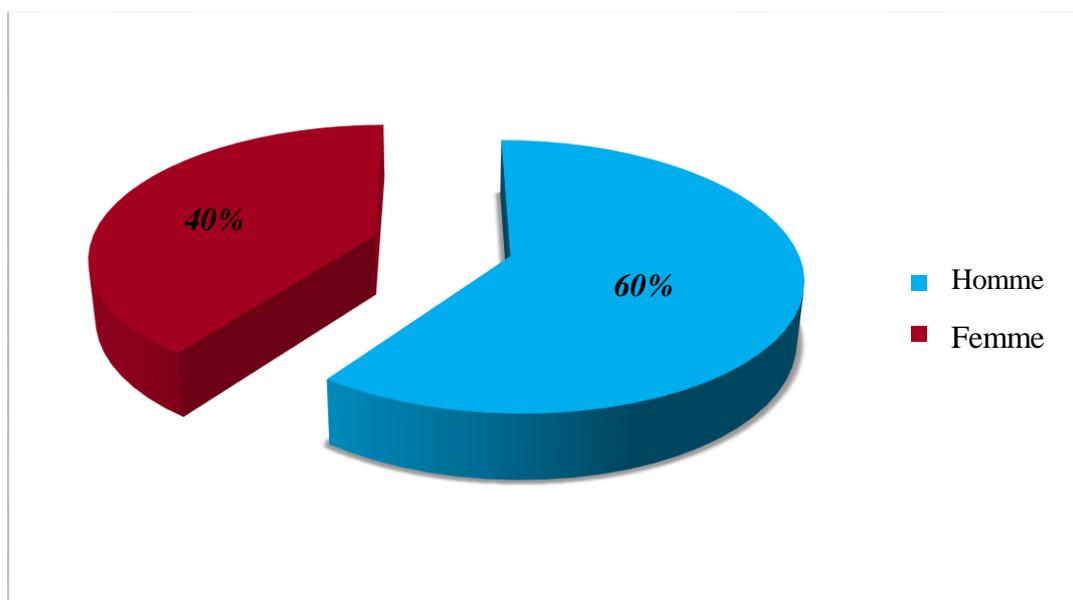


Figure 15 : Répartition selon le sexe.

1.2 Répartition des patients selon l'âge :

La tranche d'âge la plus touchée est celle des 60-80 ans (74 patients) soit 49% de l'échantillon, suivie de la tranche 40-60 ans (33 patients) 22% de l'échantillon, puis la tranche des >80 ans (28 patients) soit 19%, les dernières catégories est de 18-40 ans (15 patients) représentant les 10% restant (Fig. 16).

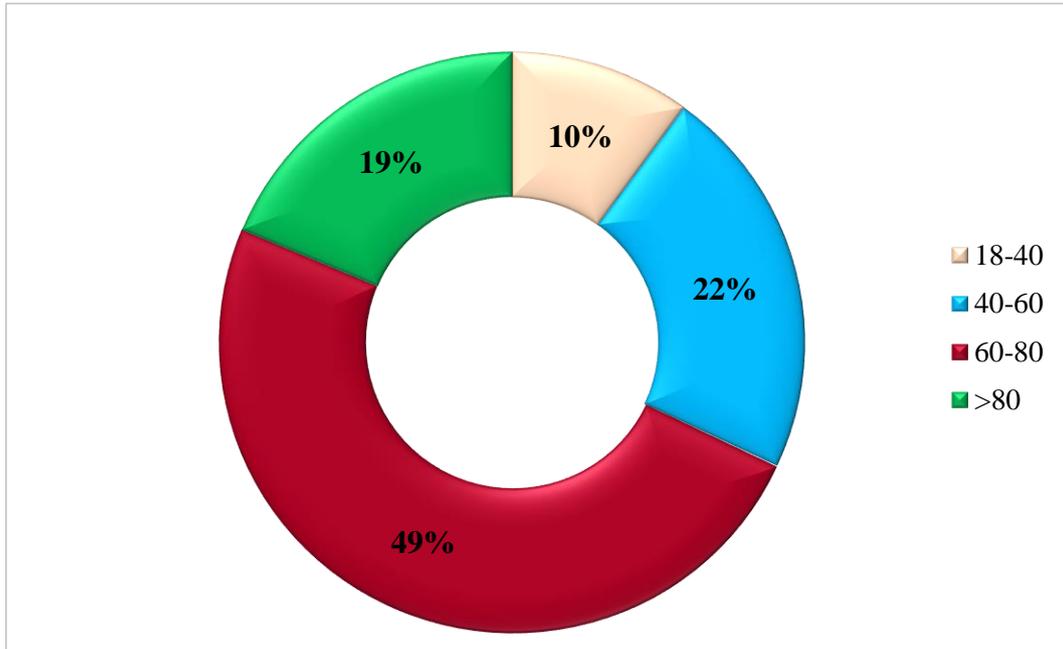


Figure 16 : Répartition des patients selon la tranche d'âge.

1.3 Répartition selon les comorbidités :

La plupart des patients de notre étude atteints par la COVID-19 présentaient des maladies associées soit 63 % (95 patients), dont les plus fréquentes étaient l'hypertension artérielle (29 %) suivie par le diabète de type II soit 20 %, contre 37 % (55 patients) sans maladies associées (Fig.17, 18).

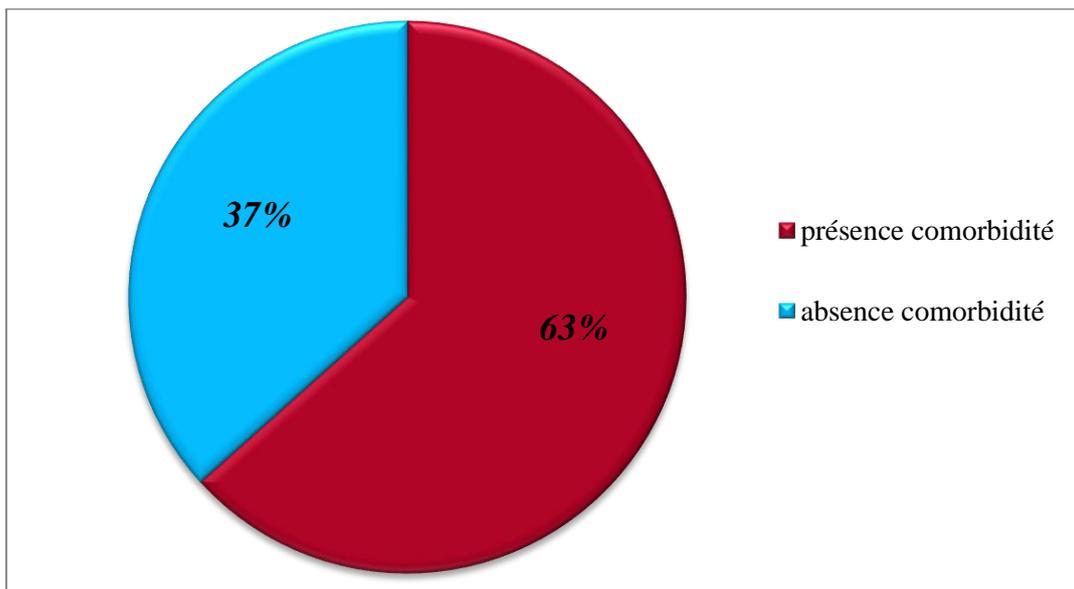


Figure 17 : Répartition selon la présence et absence des comorbidités.

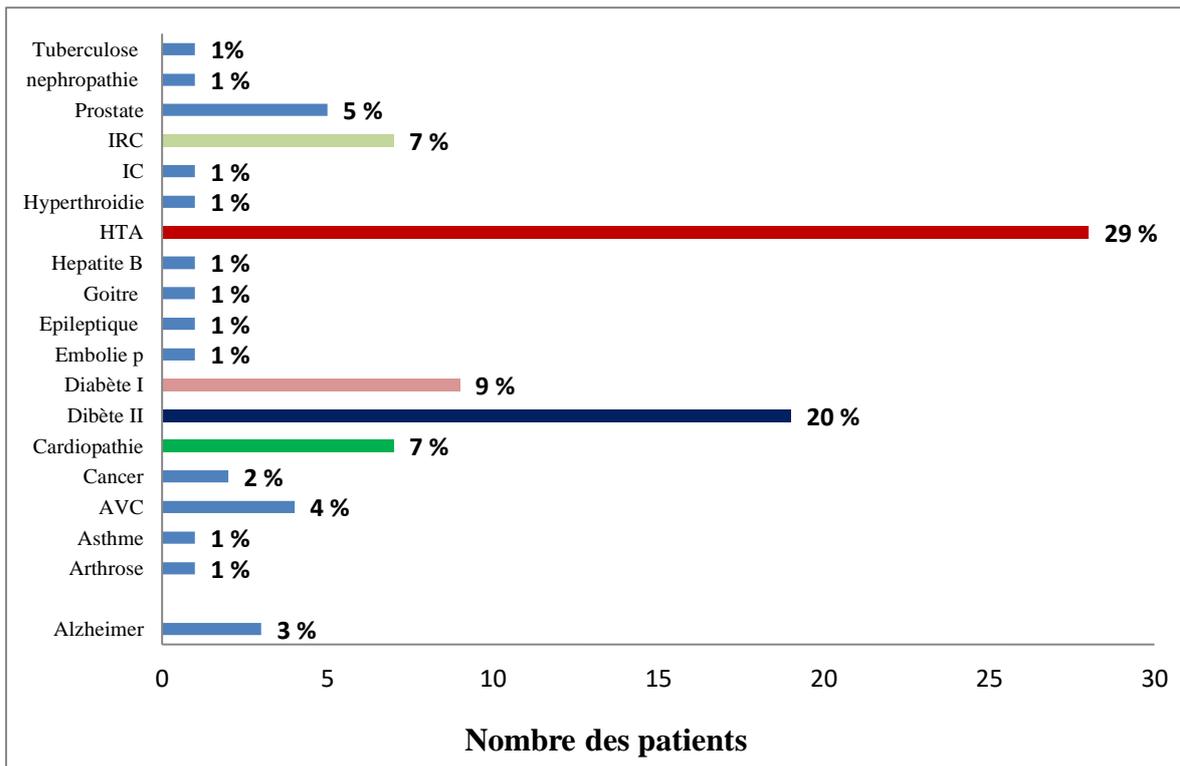


Figure 18 : Répartition selon les comorbidités.

2 Répartition des patients selon l'évolution de l'infection :

2.1 Répartition des patients selon l'issue (décédés ou guéris) :

Nous avons inclus 150 patients dans notre étude atteints par la COVID-19, les résultats montrent une prédominance de décès 67% soit 100 patients contre 33% de cas guéris soit 50 patients (**Fig. 19**).

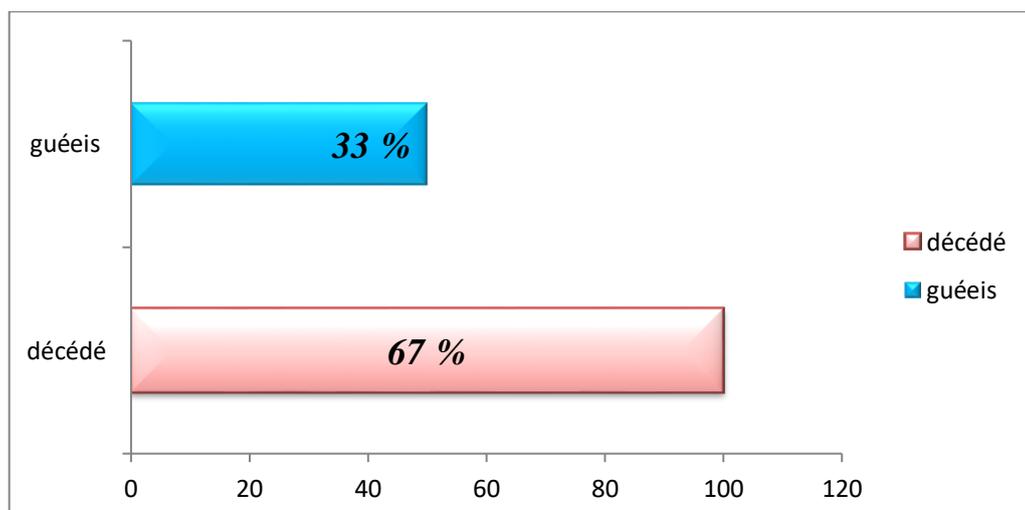


Figure 19 : Répartition des patients selon l'issue.

2.2 Répartition des patients selon l'âge, le sexe et le devenir de l'infection :

Nous avons remarqué que le taux de mortalité était très important chez les hommes (40 hommes) que les femmes (12 femmes) dans la tranche d'âge entre 60-80 ans on comparons le nombre des hommes guérisons trop faible (10 hommes) par rapport au nombre de mortalité dans la même tranche, par contre on a constaté que chez les femmes dans la tranche d'âge 60-80 ans le nombre de guérison était égale au nombre de mortalité (12 personne) (Fig.20).

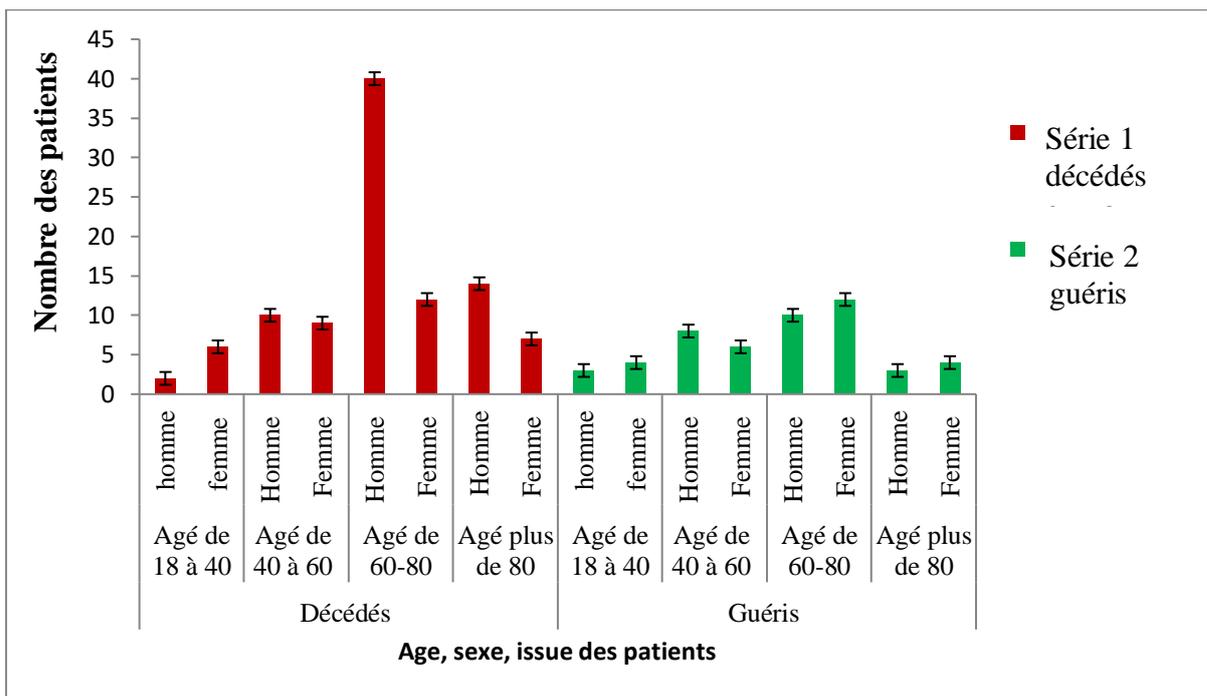


Figure 20 : Répartition des patients selon l'âge, sexe et l'issue.

3 Répartition des valeurs des marqueurs biologiques chez les patients décédés et guéris au cours de la première semaine d'admission:

3.1 Répartition du taux de la CRP :

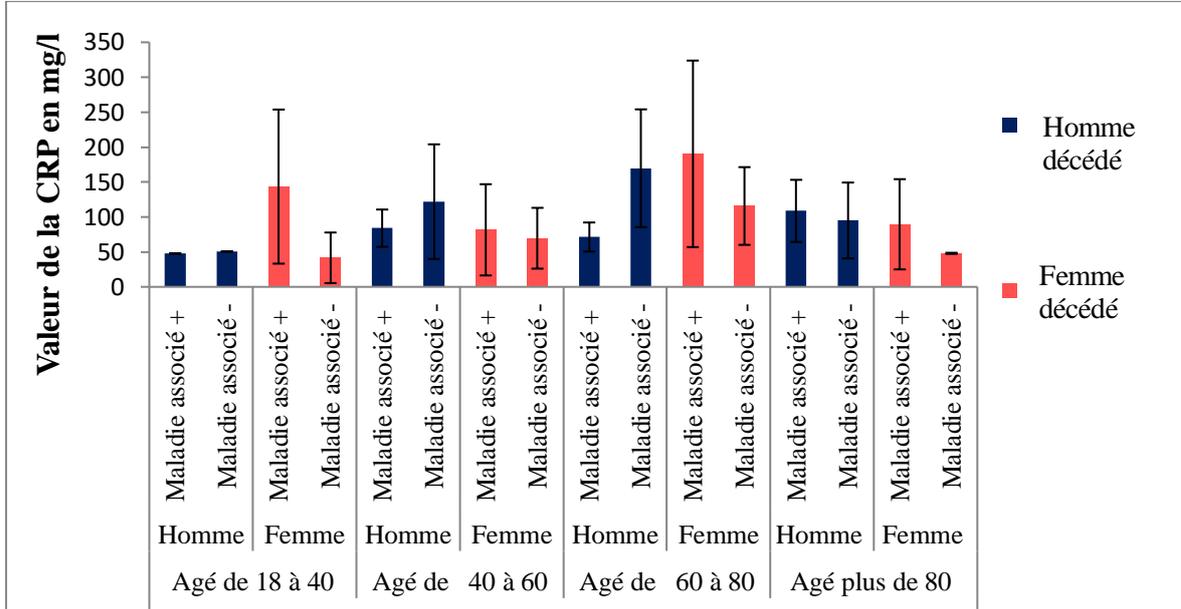


Figure 21 : Répartition de la CRP chez les patients décédés selon l'âge, le sexe et des maladies associés. *Valeur usuel* = <6 mg/l.

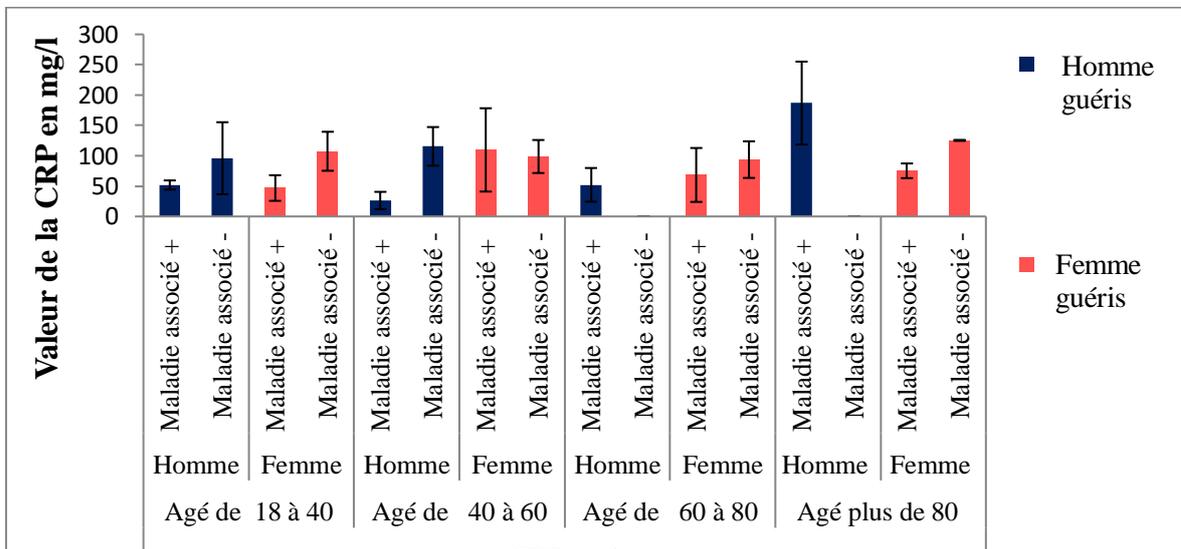


Figure 22 : Répartition de la CRP chez les patients guéris selon l'âge, le sexe et des maladies associés. *Valeur usuel* = <6 mg/l.

D'après les résultats des figures 19 et 20 nous avons constaté que les individus décédés avaient des niveaux de CRP plus élevé que les sujets ayant survécus (guéris).

Nous avons remarqué que La tranche d'âge de 60-80 ans des patients décédés avaient une augmentation très importante de taux de la CRP (190,38 mg/l) suivie par la tranche âgée de plus de 80 ans avec un taux de CRP de 180,76 mg/l par rapport au autres tranches d'âges.

Par contre chez les patients survivants nous avons remarqué que la tranche des patients âgée plus de 80 ans avaient une augmentation du taux de CRP (186,77 mg/l) suivie la tranche des patients âgée de 40-60 ans avec un taux de 115,43mg/l.

On a observé que les femmes décédées âgée de 60-80 ans ayant des maladies associées avaient un taux de CRP très important (190.38 mg/l) par rapport aux femmes sans maladies associées (115.76 mg/l), par contre les hommes décédés ayant des maladies associées (71.36 mg/l) présentent un taux moyen de la CRP contre les hommes sans maladies associées (169.8 mg/l).

Chez les patients guéris nous avons montré que les hommes âgée plus de 80 ans qui ont des maladies associées avaient un taux très important (186.77 mg/l) de la CRP par rapport aux femmes (Fig. 21, 22).

3.2 Répartition du taux des D-Dimère :

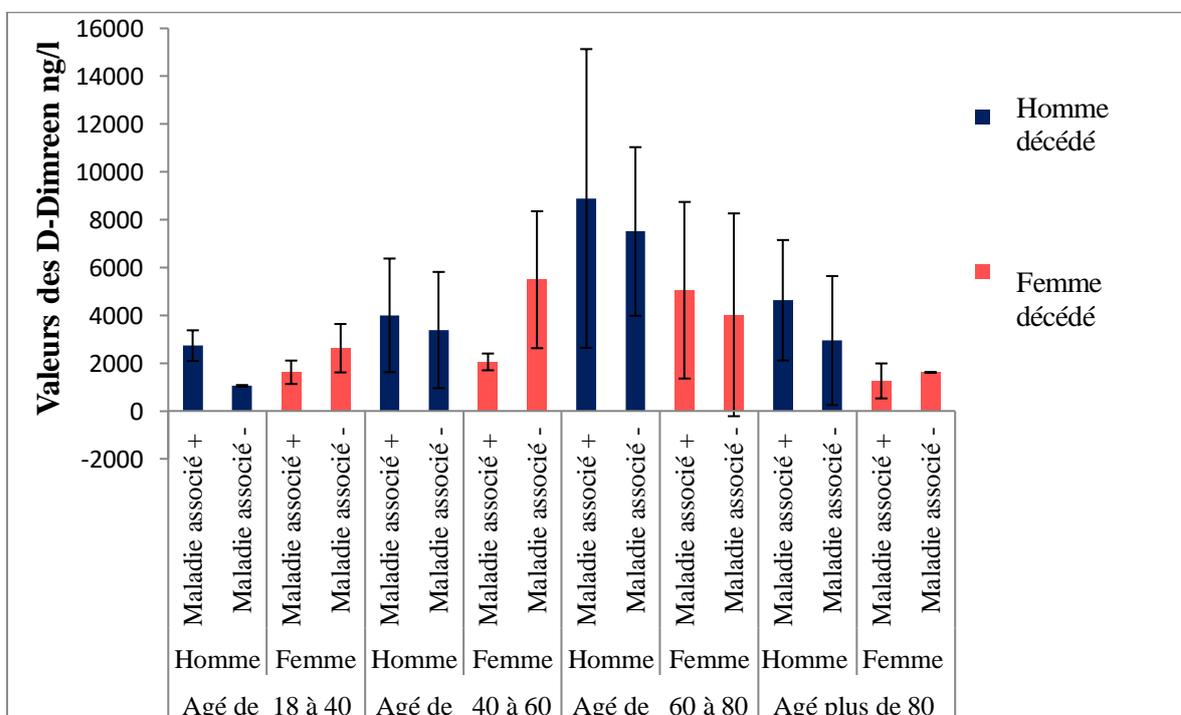


Figure 23 : Répartition du taux des D-Dimères chez les patients décédés selon l'âge, le sexe et les maladies associée. *Valeur usuel <500 ng/l.*

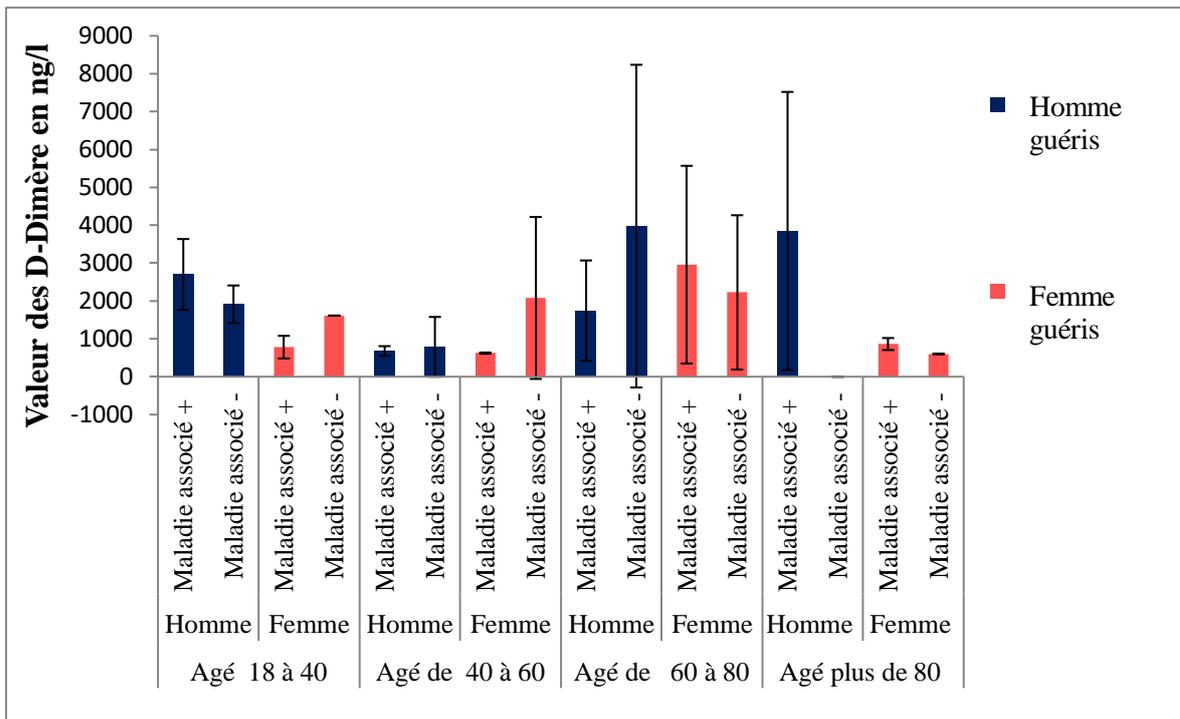


Figure 24 : Répartition du taux des D-Dimères chez les patients guéris selon l'âge, le sexe et maladies associée. *Valeur usuel <500 ng/l.*

On a observé que les valeurs de D-Dimère étaient plus élevées chez les patients décédés que les patients survécus.

Nous avons constaté que l'élévation des D-Dimère est très importante chez les patients décédés âgée de 60 à 80 ans (8887,24 ng/ml) par rapport aux autres tranches.

Chez les patients survécus nous avons remarqué que pour la même tranche d'âge (60 à 80 ans) avaient un taux des D-Dimère légèrement élevé (3976.14 ng/ml) suivie par la tranche des patients de plus de 80 ans.

Nos résultats nous amèneraient à postuler que les hommes décédés âgée de 60 à 80 ans avec des maladies associées avaient un taux très élevé de D-Dimère (8884.24 ng/ml) par rapport aux hommes qui n'ont pas des maladies associées, par contre les femmes décédés ayant des maladies présentant un taux moyen de D-Dimère (5049.53 ng/ml) par rapport aux femmes qui n'ont pas des maladies.

Chez les patients guéris nous avons remarqué que les hommes sans comorbidités avaient une augmentation du taux des D-Dimère (3976.14 ng/ml) par rapport aux hommes qui ont des maladies associées dans la même tranche d'âge (60 à 80). Par contre les

femmes de la même tranche d'âge précédente qui ont des maladies associées avaient un taux moyennement élevé (2958.33 ng/ml) par rapport aux femmes qui n'ont pas des maladies, suivis par la tranche âgée plus de 80 ans (Fig.23, 24).

3.3 Répartition du taux de leucocyte :

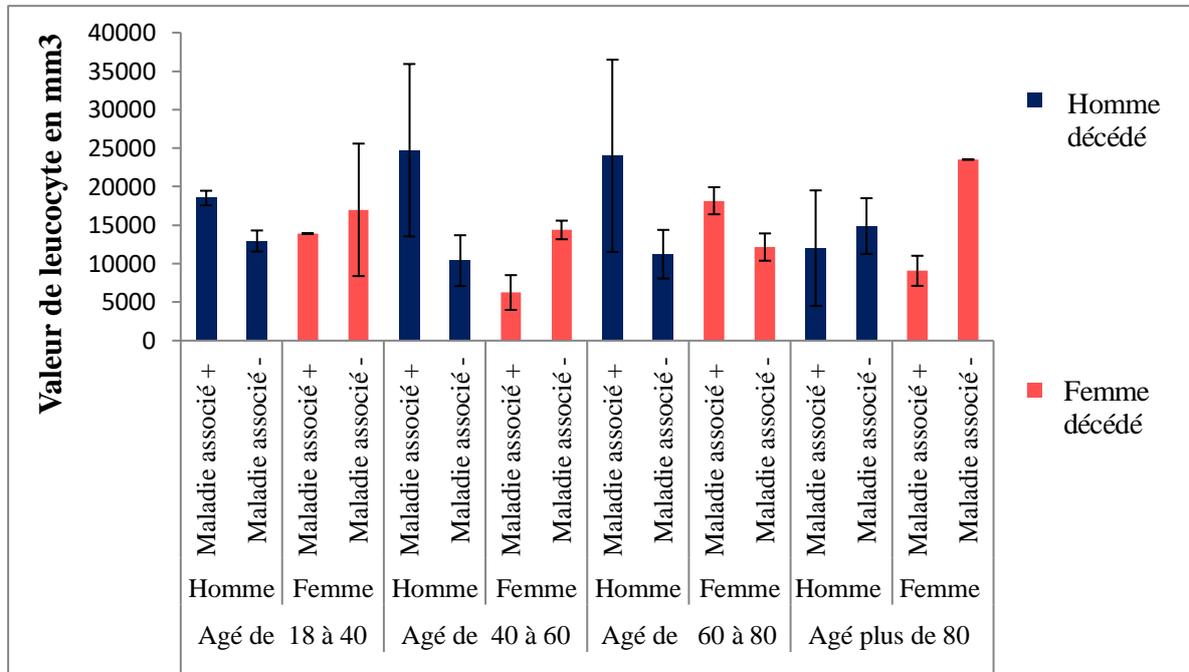


Figure 25 : Répartition du taux de leucocyte chez les patients décédés selon l'âge, le sexe et les maladies associées. *Valeur usuel 4000 – 10000/mm³.*

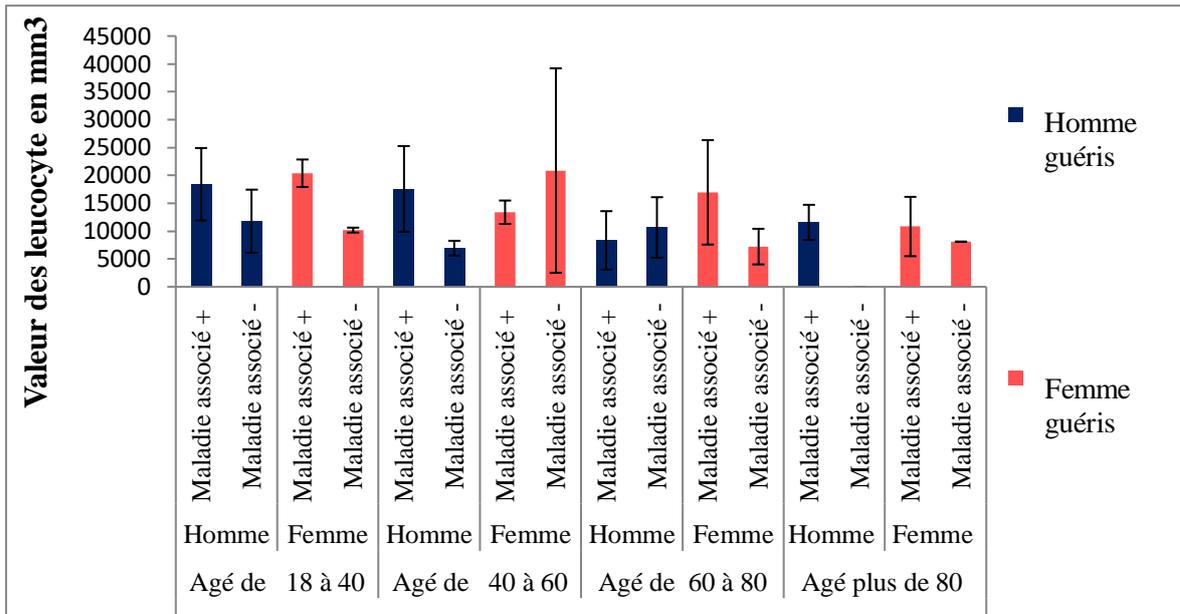


Figure 26 : Répartition du taux de leucocyte chez les patients guéris selon l'âge, sexe et les maladies associées. *Valeurs usuel 4000 – 10000 mm³.*

Nous avons observé que les valeurs de leucocyte étaient plus élevées chez les patients décédés que les patients survivus.

On a observé que la tranche des patients âgée de 40 à 60 ans des patients décédés avait une hyperleucocytose (24736.66 mm³) suivie par la tranche de plus de 80 ans.

Chez les patients survivus on a observé que la même tranche d'âge précédente avait une hyperleucocytose (20863.33 mm³) suivie par les autres tranches.

Nos résultat nous amèneraient a remarqué que les hommes décédés âgée de 40 à 60 ans avec des maladies associées avaient un taux très élevée des leucocytes (24736.66 mm³) par rapport aux hommes sans maladies (10386.66 mm³), par contre les femmes décédés sans maladies avaient un taux des leucocytes légèrement élevés (14376,66 mm³) par rapport aux femmes sans maladies associées (**Fig. 25, 26**).

3.4 Répartition du taux des polynucléaires neutrophiles (PNN) :

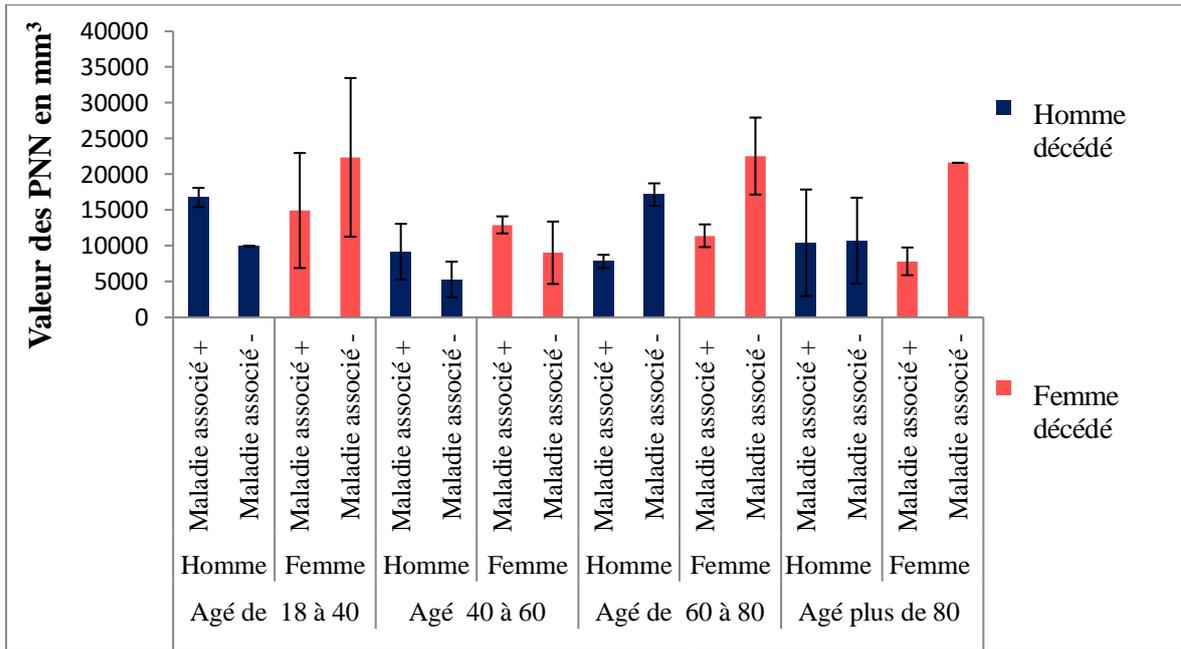


Figure 27 : Répartition du taux des PNN chez les patients décédés selon l'âge, sexe et maladies associées. *Valeur usuel 2000 – 2750/mm³*.

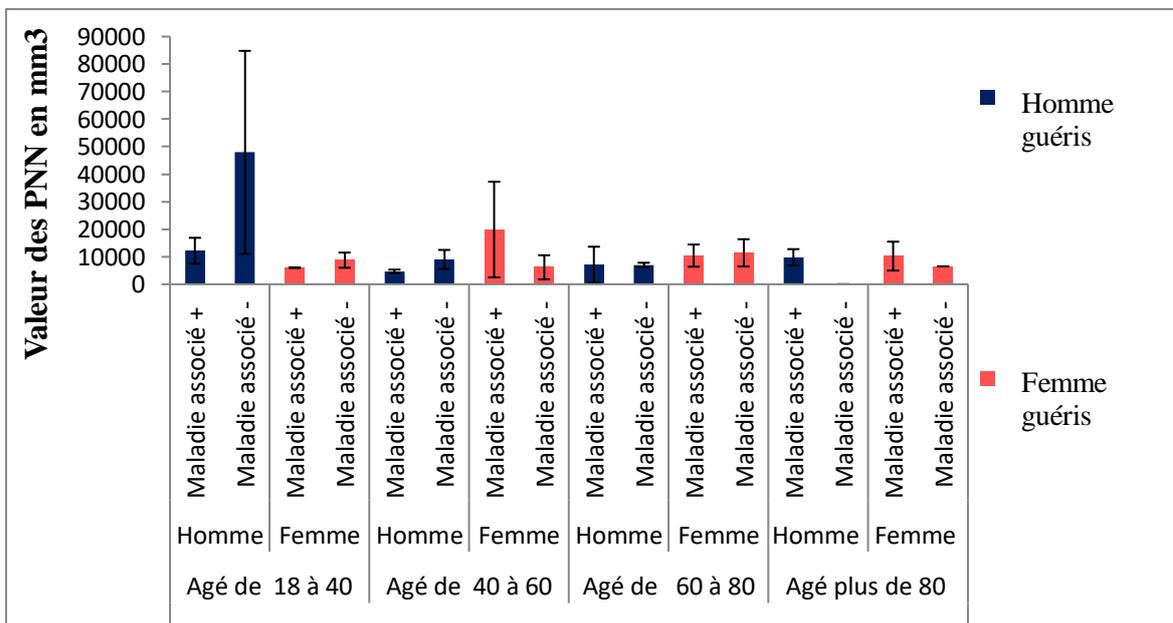


Figure 28 : Répartition du taux des PNN chez les patients guéris selon l'âge, sexe et maladies associées. *Valeur usuel 3000 – 6000/mm³*.

Nous avons constaté que chez la plupart des patients décédés avaient un taux très élevé des PNN, par contre chez les guéris la plupart avaient un taux moyennement élevé.

Nous avons remarqué que l'élévation des PNN était très importante chez les patients décédés âgés de 60 à 80 ans ($22556,63 \text{ mm}^3$) suivie par la tranche d'âge de 18 à 40 ans ($22377,05 \text{ mm}^3$) et celle de plus de 80 ans (21615 mm^3).

Chez les patients guéris on a observé que la tranche de sujets âgés de 18 à 40 ans avaient un taux élevé des PNN ($47933,33 \text{ mm}^3$) suivie par la tranche de 40 à 60 ans ($19875,33 \text{ mm}^3$) et 60 à 80 ans ($11417,22 \text{ mm}^3$).

Nous avons remarqué que les femmes décédés âgées de 60 à 80 ans sans maladies associées avaient un taux élevé par rapport aux femmes qui ont des maladies associées, par contre les hommes décédés sans maladies associées ayant un taux élevé par rapport à ceux qui ont des maladies associées.

Chez les patients guéris nous avons remarqué que l'homme âgé de 18 à 40 ans sans maladies associées avaient un taux élevé des PNN par rapport aux hommes qui ont des maladies associées (Fig. 27, 28).

3.5 Répartition du taux des lymphocytes :

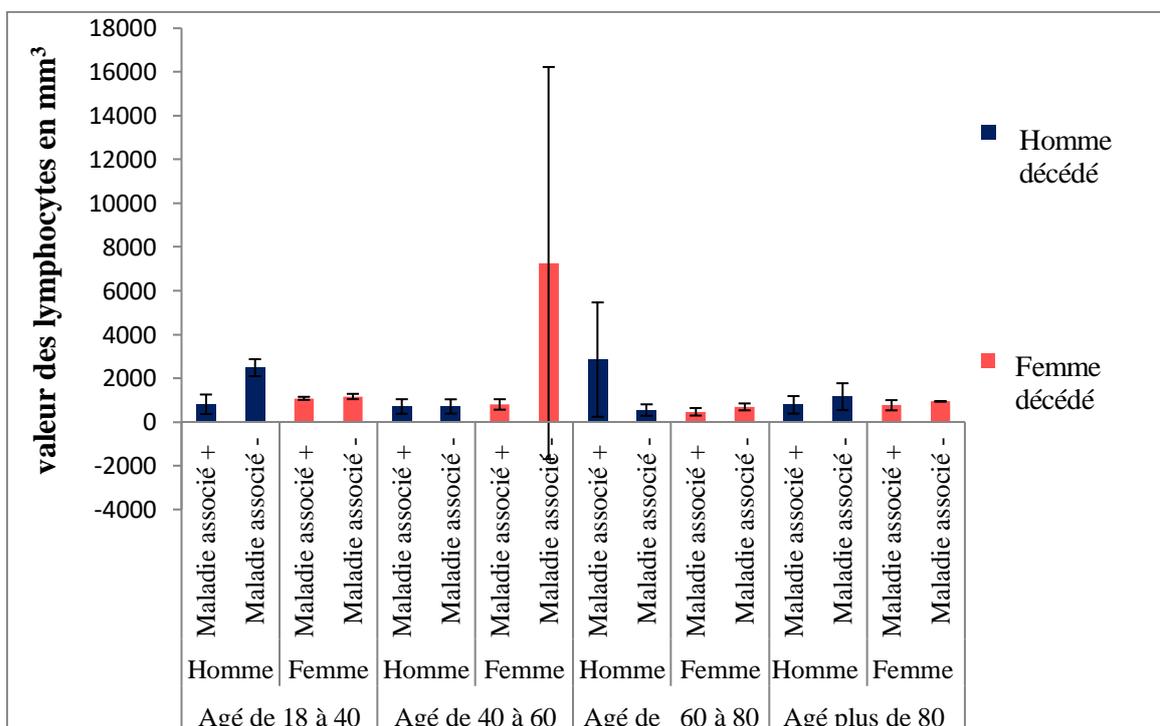


Figure 29 : Répartition du taux des lymphocytes chez les patients décédés selon l'âge, le sexe et maladies associées. *Valeurs usuel 1500 – 3000/mm³*.

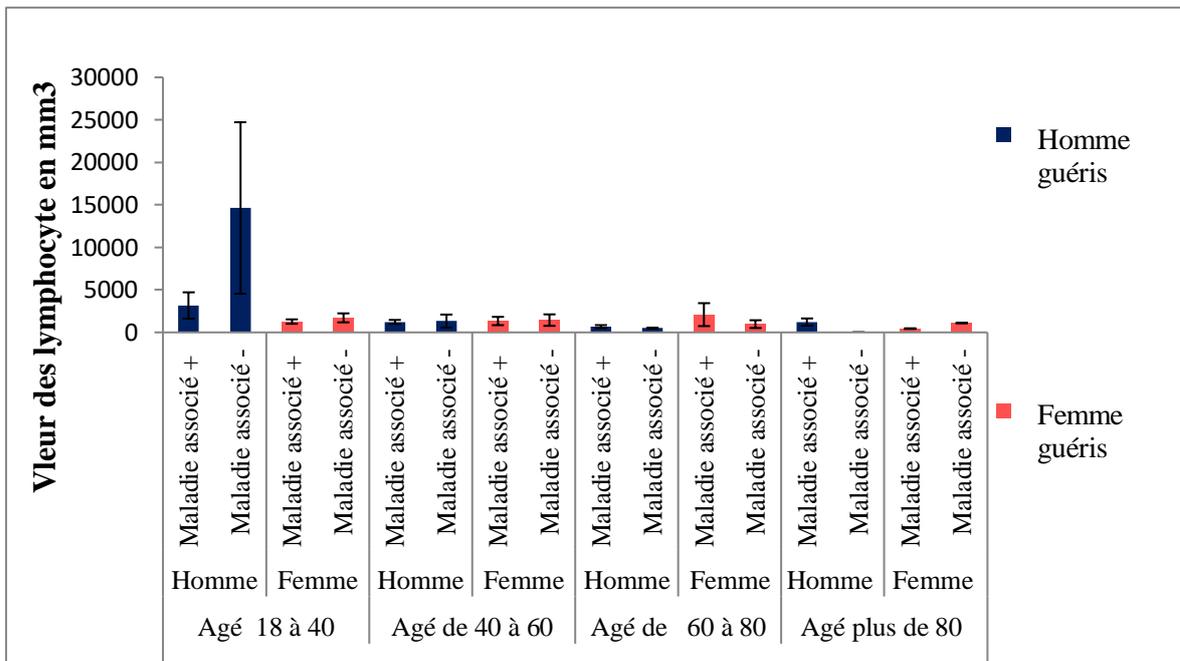


Figure 30 : Répartition du taux des lymphocytes chez les patients guéris selon l'âge, le sexe et les maladies associées. *Valeur usuel 1500 – 3000/mm³*.

Nous avons constaté que les valeurs des lymphocytes étaient plus faibles chez les patients guéris que les patients décédés.

Nous avons remarqué que le taux des lymphocytes étaient plus faible chez les patients guéris âgé plus de 80 ans (445 mm³) suivie par la tranche des patients âgée de 60 à 80 ans (500 mm³).

Chez les patients décédés nous avons remarqué que la tranche des patients âgés de 60 à 80 ans avaient un taux faible des lymphocytes (466.33 mm³) suivie par les autres tranches.

Nous avons montré que les femmes guéris ayant des maladies associées avaient un taux très faible des lymphocytes par rapport aux femmes sans maladies associées, même pour les hommes qui ont des maladies ayant un taux faible des lymphocytes.

Chez les patients décédés nous avons observé que les femmes ayant des maladies associées avaient un taux faible des lymphocytes et même pour les femmes sans maladies associées avaient elles aussi un taux faible des lymphocytes, par contre chez les hommes sans maladies associées avaient un taux faible des lymphocytes par rapport aux hommes sans maladies associées (Fig. 29, 30).

3.6 Répartition du taux des plaquettes :

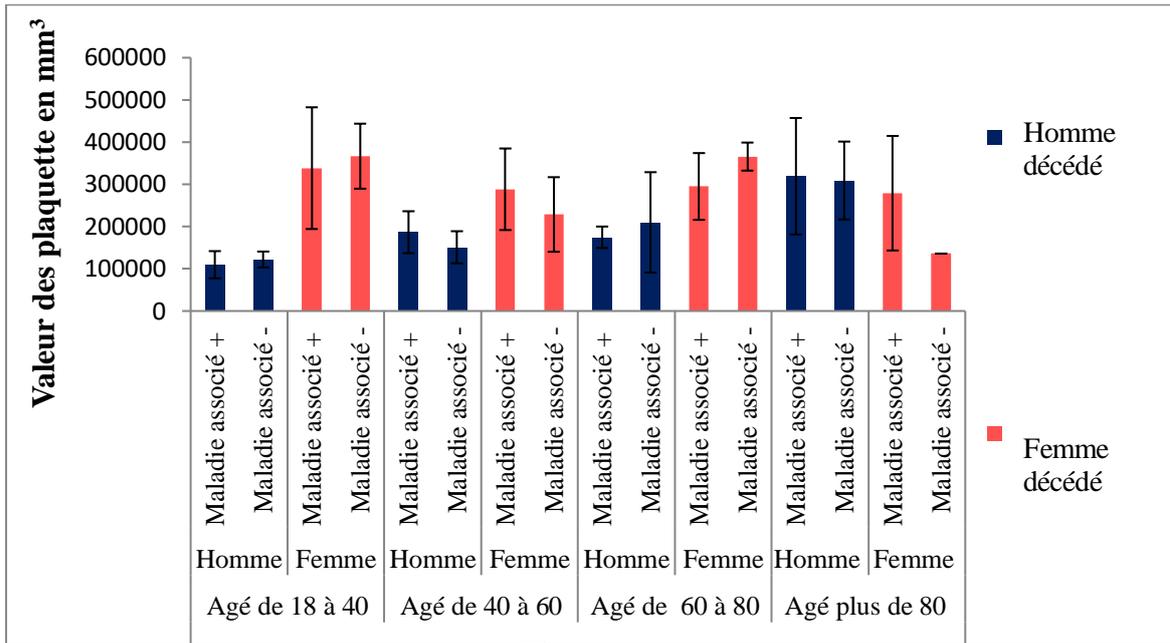


Figure 31 : Répartition du taux des plaquettes chez les patients décédés selon l'âge, le sexe et maladies associés. Valeurs usuel 150000 – 450000/mm³.

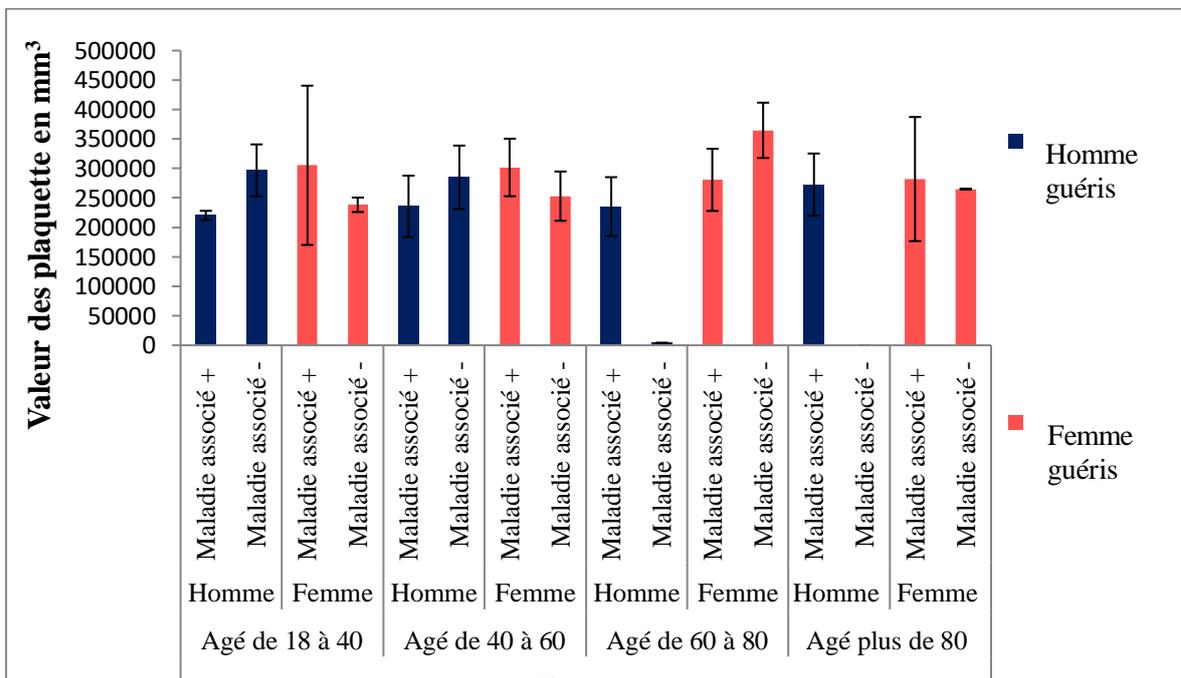


Figure 32 : Répartition du taux des plaquettes chez les patients guéris selon l'âge, le sexe et maladies associées. Valeurs usuel 150000 – 450000/mm³.

Nous avons remarqué que les individus décédés et les guéris avaient le même taux de plaquette.

Nous avons remarqué que la tranche des patients décédés âgée de 60 à 80 ans et de 18 à 40 ans avaient un taux élevé de plaquettes ($365666,66 \text{ mm}^3$) suivie par la tranche plus de 80 ans.

Chez les patients survécus on a observé que les mêmes tranches précédentes avaient un taux élevé des plaquettes ($364666,66 \text{ mm}^3$).

Nos résultats révèlent que les femmes décédés sans maladies associées avaient un taux élevé des plaquettes par rapport aux femmes qui ont des maladies associées, par contre chez les hommes décédés qui ont des maladies associés, ils avaient quant à eux, un taux élevé des plaquettes par rapport aux hommes sans maladies associées.

Chez les patients survécus nous avons remarqué que les femmes et les hommes sans maladies associées avaient un taux élevé des plaquettes par rapport aux femmes et hommes qui ont des maladies associées (Fig. 31, 32).

3.7 Répartition du taux des plaquettes chez les patients hypertendus :

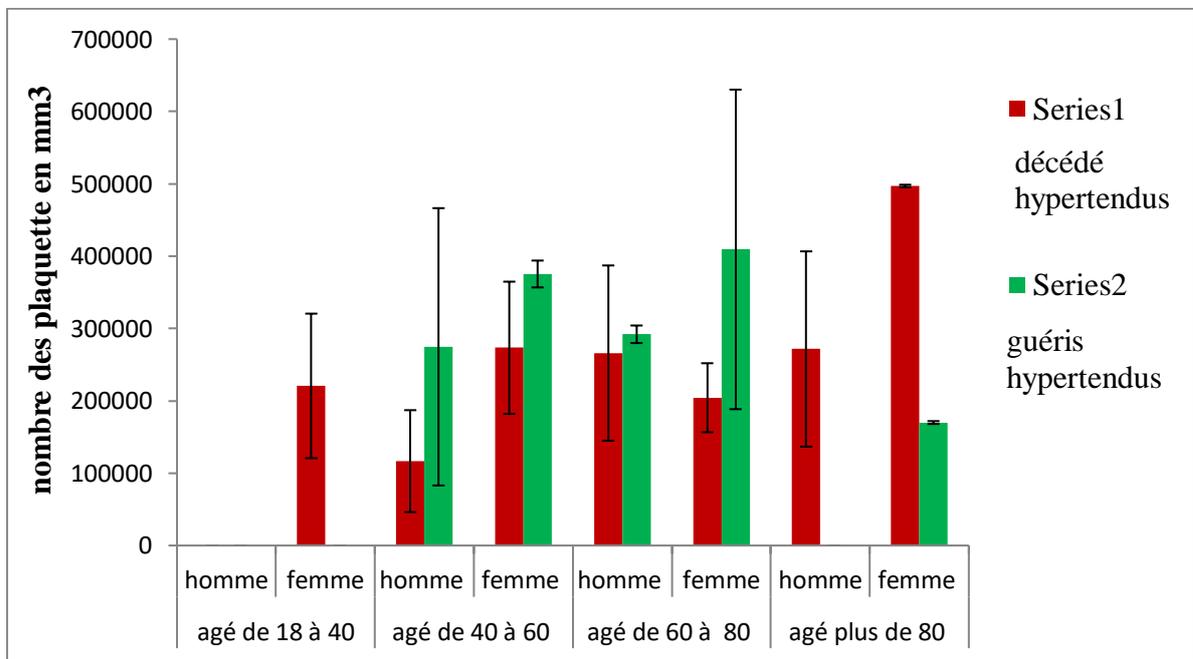


Figure 33 : Répartition du taux des plaquettes chez patients hypertendus.

Nous avons remarqué que les patients hypertendus décédés avaient un taux peu élevés des plaquettes (497000 mm^3) par rapport aux patients hypertendus guéris (409333.33 mm^3).

L'élévation du taux des plaquettes (497000 mm^3) chez les décédés a été remarquée chez les femmes âgées plus de 80 ans par rapport aux hommes. Chez les patients guéris nous avons remarqué que les femmes âgées de 60 à 80 ans ayant un taux élevé des plaquettes (409333.33 mm^3) par rapport aux hommes (**Fig. 33**).

4 Discussion :

4.1 Le sexe :

Notre étude retrouvée une légère prédominance masculine de 60 % contre 40 % des femmes des résultats réconfortés par l'étude italienne de *Foresta C et al* ^[186], ayant trouvé une prédominance masculine, nos résultats sont aussi similaires à une étude faite dans le CHU d'ORAN par *Moueden A et al* ^[187] qui ont trouvé une prédominance masculine de 67,2 % et 32,8 % femmes similaire à l'étude de *Huang et al* ^[188] 65.6 % de sexe masculin, comparable avec une autre étude marocaine.

Selon *Modjtaba et al* ^[189], les principaux mécanismes associés à une gravité et à une mortalité plus faibles du COVID-19 chez les femmes seraient une diminution de la méthylation de l'ACE2 chez les femmes entraînant une expression accrue de l'ACE2.

L'ACE2 est codée sur le chromosome X ce qui pourrait expliquer le taux le plus élevé chez les hommes par rapport aux femmes.

L'œstrogène favorise l'expression de l'ACE2 des niveaux élevés d'ACE2 pourraient fournir une meilleure source pour protéger les tissus après l'entrée virale et dans les cas des pathologies aussi notamment : HTA, SDRA, etc. cependant de faibles quantités d'œstrogènes chez les hommes s'accompagnant de niveaux plus élevés d'ACE2 soutenant la voie ACE dans l'axe rénine angiotensine qui serait responsable de la gravité de la maladie.

Chez les hommes les androgènes augmentent l'expression de TMPRSS2 qui soutient l'entrée virale entraînant une sensibilité accrue en revanche une diminution des niveaux d'androgènes chez la femme peut maintenir l'expression de TMPRSS2 à des niveaux inférieurs fournissant un déterminant défensif supplémentaire contre le développement de l'infection au COVID-19

En général puisqu'un chromosome X supplémentaire existe chez les femmes le mosaïcisme cellulaire crée par l'inactivation de X chez les femmes peut contribuer en partie à une réponse immunitaire plus efficace contre le SARS -CoV-2.

4.2 L'âge :

D'après nos résultats les catégories d'âge de 60 à 80 et plus de 80 ont été les plus infectés par la COVID-19 allant jusqu'au le décès.

Selon une étude publiée en 2020 ^[190] le taux de mortalité chez la catégorie D'âge ≥ 65 est de 58,13 %. En plus les Centers for Disease Control and Prevention (CDC) aux Etats-Unis ^[191] et l'agence de santé publique du Canada (ASPC) ^[192] retrouvent que le risque de développer des formes graves suite à l'infection par le SARS-CoV-2 s'observe chez les personnes âgées de 65 ans et plus. Beaucoup d'autres organismes retrouvent aussi que le risque est augmenté chez les personnes âgées de plus de 70 ans comme l'European Center for Disease ^[193] et Haut Conseil de la Santé Publique (HSCP) de France ^[194].

D'après (*D.Aw et al*), et (*C.Franceschi et al*) et (*H.Atamna et al*), plusieurs mécanismes plausibles ont été énoncés pour élucider la relation entre l'âge avancé et les formes graves ou le décès par le SARS-CoV-2 :

- L'affaiblissement du système immunitaire ou le vieillissement du système immunitaire :

Physiologiquement on assiste à un déclin du système immunitaire touchant aussi bien la réponse immunitaire innée qu'adaptative. Ce phénomène est appelé immunosénescence ^[195] et s'explique en grande partie par l'agénésie thymique liée à l'âge.

L'immunosénescence se manifeste par une dérégulation de l'immunité innée et de la production de cytokines, une perte de lymphocytes T naïfs, une accumulation de lymphocytes T et B mémoires différenciés en phase terminale, une détérioration de la fonction des lymphocytes T et B et une diminution de la prolifération des lymphocytes.

Dans le cas d'un virus entièrement nouveau tel que le SARS-CoV-2, le système immunitaire manque donc de lymphocytes T mémoires dédiés à ce pathogène, mais aussi de lymphocytes T naïfs en nombre suffisant. La réponse spécifique du système immunitaire adaptatif est alors plus faible et se met en place plus tard. Pendant ce temps, le système immunitaire inné continue à combattre le virus et détruit progressivement le tissu

pulmonaire, ce qui, dans le pire des cas, conduit à un syndrome de détresse respiratoire aigu [196].

- Présence des comorbidités et augmentation de niveau d'inflammation global de l'organisme [197].

4.3 Comorbidités :

Notre étude relève des tares associées dans un grand pourcentage (63 %) dont l'HTA (29%) suivie par le diabète de type II (20%).

Nos résultats sont similaires à l'étude de l'institut national de santé publique du QUEBEC (INSPQ) [198] qui a trouvé 29.3 % de sujets infectés souffrant d'HTA et 13.9 % souffrant de diabète.

Une méta analyse réalisée avec un total de 1576 patients par *Yang et al* [199] met également en évidence HTA (21,1%), *Kreutz. R* [200] a également trouvé que l'HTA est la plus fréquente avec 36 %, *Singh et al* ont également rapporté une prévalence de l'hypertension à 21 % et diabète avec 11 % [201].

Les antécédents médicaux des patients et les comorbidités jouent un rôle pronostique majeur de promouvoir le risque de présenter une forme grave ou de décès d'une infection à SARS-CoV-2. Le mécanisme pathophysiologique proposé pour expliquer l'impact de l'hypertension artérielle serait le rôle que joue le système de rénine angiotensine. En raison de la liaison plus élevée du SARS-CoV-2 à ACE2, la concentration de cette enzyme serait donc réduite chez les sujets infectés, ce qui entraîne des niveaux élevés d'angiotensine (des niveaux élevés d'angiotensine 2 et une diminution de l'angiotensine 1-7), avec comme conséquence une vasoconstriction et une rétention de sodium aggravant l'état hypertensif [203].

Selon une étude indienne publiée en 2020 [201], les principaux phénomènes associés au diabète et la COVID-19 seraient :

- Surexpression de l'ACE-2
- Augmentation du taux des interleukines 6
- Altération de fonction des lymphocytes

- Surexpression de la furine qui est impliqué dans l'entrée des coronavirus dans la cellule. Une augmentation de Furine a été rapportée dans le diabète, ce qui pourrait faciliter la réplication virale.

5 Eléments biologiques :

5.1 La protéine C réactive (CRP) :

Une élévation de la CRP dans les catégories d'âge atteignant des valeurs élevées (190 mg/l) chez les décédés et (186,77 mg/l) chez les guéris. Nos résultats sont cohérentes avec d'autres études récentes. Dans une cohorte de 884 vivants et 139 décédés la CRP moyenne était 158 mg/l chez les décédés et 139 mg/l chez les vivants [204]. Autre étude publiée en 2021 par *Muntaha. F* a trouvé une CRP moyenne de 190,4 mg/l chez les décédés et 78.6 mg/l chez les guéris [205].

La CRP est le biomarqueur le plus fortement corrélé à la progression de la COVID-19. Elle est significativement élevée au stade précoce de l'inflammation. En effet au cours du processus de l'infection par la COVID-19 une tempête de réponse de cytokine peut être déclenchée ce qui serait associé à une mortalité élevée dans la COVID-19. Des cytokines telles que IL-6, le TNF alpha stimulent les hépatocytes pour produire d'avantage de la CRP [206].

5.2 D-Dimère :

Nos résultats retrouvent que les taux de D-Dimère était supérieurs à 500ng/ml chez les patients atteints de COVID - 19, passant jusqu'à 8887,24 ng/l chez les patients décédés et atteignant 3848,52 ng/l chez les guéris.

Dans l'étude de *Zhou et al* les D-dimère étaient à 5200 ng/l chez les non survivants (n= 134) et 600 ng/ml chez les Survivant [207]. Selon une autre étude chinoise [208] le taux des D-Dimère chez les patients décédés est de 15190 ng/ml, alors qu'il était beaucoup plus faible chez les guéris (2490 ng/ml).

De nombreuses études suggère qu'un taux élevé de D-Dimère reflète indirectement la présence d'une coagulopathie et serait associé à une mortalité augmenté chez les patients covidés.

De nombreux phénomènes sont évoqués, entre autre la libération massive de cytokines, une activation des plaquettes, une stase vasculaire et un dysfonctionnement endothéliale. Les comorbidités préexistantes font également le lit d'événements thrombotiques [209].

La lésion pulmonaire survenant dans la COVID-19 est causée par l'activation du système cytokine et de la cascade de coagulation. Les macrophages activés produisent des cytokines dans l'espace alvéolaire. De plus, la sur-activation du système du complément entraîne des lésions endothéliales, une augmentation de la perméabilité vasculaire et la formation de thrombus [210].

5.3 Numération de formule sanguine :

5.3.1 Les leucocytes :

D'après nos résultats une hyperleucocytose a été retrouvée chez les deux catégories, survivants et non survivants, atteignant $24736,66 \text{ mm}^3$ chez les décédés est $20863,33 \text{ mm}^3$ chez les guéris, *Lopez Escobar et al* ont trouvé un taux $8400 /\text{mm}^3$ chez les décédés et $6400 /\text{mm}^3$ chez les survivants ($n=1767$) [211].

D'après *Lippi.G et al* l'hyperleucocytose serait due principalement à une surinfection et hyper activation du système immunitaire de l'organisme [212]. Selon *khartabil T.A et al* [213] une leucocytose chez les patients avec une infection graves serait également due à des co-infections, à certains médicaments (médicament induire une leucocytose, actuellement recommandé dans la prise en charge de formes graves de COVID-19), ou à une variabilité de la réponse immunitaire.

5.3.2 Les polynucléaires neutrophiles :

Dans notre étude, le taux de neutrophile était élevé, une hyperneutrophilie a été remarquée à $22556,63 /\text{mm}^3$ chez les décédés, et il est plus prononcé par rapport aux autres résultats rapportés dans la littérature, à savoir celui de *YANG et al* [214] $7730 /\text{mm}^3$ et celui de *Lopez Escobar et al* [211] (7000 mm^3).

Selon *Qin. C et al* [215] une Hyperneutrophilie pourrait être due à la tempête cytokinique et l'exagération des processus inflammatoires observés au cours de COVID-19.

5.3.3 Les lymphocytes :

Étude des lymphocytes a révélé que chez la plupart des patients décédés par l'infection avaient une lymphopénie soit 711 / mm³ et 445/mm³ chez les survivants. Des valeurs similaire de celle de *Lopez Escobar et al* ^[211] ont trouvé une lymphopénie (800/mm³) chez les décédés et 1100/mm³ chez les survivants. *Tao et al* ^[216] ont trouvé 870/mm³ chez les décédés et 1800/mm³ chez les guéris.

La dérégulation de la réponse immunitaire, en particulier des lymphocytes T, semble être fortement impliquée dans le processus pathologique lié à COVID-19. En fait, le SARS-CoV-2 semble infecter directement les lymphocytes, entraînant leur destruction ou leur dysfonctionnement avec un déclin aigue. D'ailleurs, les lymphocytes expriment le récepteur ACE2, ce qui les rend une cible directe du virus, donc leur altération et représenterait un facteur important d'exacerbation des symptômes de l'infection. La lymphopénie peut ainsi être considérée comme un indicateur efficace et fiable de la gravité des patients ^[217].

Chen. G et al ^[218] et *Diao B et al* ^[219], ont démontré que le syndrome respiratoire sévère inaugurant la maladie s'associe à une lymphopénie T CD4 et CD8.

5.3.4 Les plaquettes :

D'après nos résultats le taux des plaquettes est de 365666.66/mm³ chez les patients décédés et 364666.66/ mm³ chez les guéris.

Une étude publiée en 2021^[220] a retrouvé un taux des plaquettes 227000/mm³ chez les décédés et 198500/mm³ chez les guéris, *Lopez Escobar et al* ^[211], ont aussi noté un taux de plaquettes de 186000/mm³ chez les non survivants contre 210000/mm³ chez les survivants.

D'après *Kazemi. E et al* ^[221] et *Jiang. S et al* ^[222], les plaquettes sont impliquées dans la signalisation inflammatoire de la réponse anti-infectieuse. En effet, en combinant leurs fonctions de recrutement thrombotique et immunitaire, les plaquettes peuvent aider à réorienter l'hémostase et les réponses immunitaires contre des agents infectieux potentiels pour prévenir l'invasion microbienne s'agissant de la numération plaquettaire des patients atteints de COVID-19, celle-ci est généralement normale ou basse (thrombopénie) à l'admission, mais peut présenter des changements dynamiques pendant l'infection. Ainsi,

un faible nombre de plaquettes a été identifié comme un facteur de mauvais pronostic dans plusieurs études qui incluaient des adultes et des personnes âgées [223].

5.3.5 Les plaquettes et hypertension artérielle :

Au total des 150 patients 29 patients hypertendus présentent des niveaux de la numération plaquettaire majoritairement élevées passant jusqu'à 497000/mm³ chez les décédés et 409333,3/mm³ avec grandes proportions chez les femmes.

Zafindrasoa. D et al [224] dans une population de 151 patients hypertendus ont demandé un hémogramme. 91 patients ont présenté des hémogrammes pathologiques soit 60,3 % des cas. (thrombocytose 6,96%, thrombopénie 3,48%).

Concernant les facteurs associés aux résultats des hémogrammes chez les hypertendus, les femmes hypertendues sont les plus affectées par les hémogrammes pathologiques. Cela démontre que les femmes sont plus vulnérables. De même, d'autres études soulignent que l'HTA apparaît plus rapidement chez le genre féminin [225][226]. Les hémogrammes pathologiques sont fréquents dans les âges extrêmes de la vie notamment chez les hypertendus plus de 60 ans [227].

D'autres examens de laboratoire vont permettre d'identifier ces étiologies. Chez le sujet âgé, ces hémogrammes pathologiques peuvent être secondaires au vieillissement de l'organisme majoré par les facteurs de risque cardio-vasculaires associés. De même, l'HTA est secondaire aux modifications de la structure artérielle et de sa fonction observées avec le vieillissement. Les grosses artères deviennent rigides et contribuent à l'augmentation de la vitesse de l'onde de pouls responsable d'une HTA systolique [228].

Les patients chroniquement hypertendus présentent souvent des lésions des organes cibles qui augmentent la sensibilité au SRAS-CoV-2 et augmentent le risque de résultats défavorables chez les patients COVID-19. Les données concernant l'impact de l'hypertension connue ou nouvellement diagnostiquée chez les patients COVID-19 sont très limitées. *Ran et al.* Ont constaté qu'un mauvais contrôle de la TA était indépendamment associé à des résultats indésirables chez les patients COVID-19 souffrant d'hypertension chronique [229].

Conclusion :

L'apparition de cas de pneumonie virale dans la ville de wuhan s'est constitué une véritable pandémie au monde. Le SRAS-CoV- 2 est hautement infectieux, sa pathogénicité et sa mortalité augmentent avec l'âge, et présente de fortes différences individuelles. Il est donc particulièrement important de comprendre ses caractéristiques et les différents aspects de l'infection qui reflète indirectement le type de la réponse immunitaire lors des différents stades de cette maladie virale.

Notre étude a montré l'impact de la fluctuation des paramètres clinicobiologique (comorbidité, FNS , CRP , D-Dimère) chez les patients atteints par la COVID-19.

La comorbidité est l'un des facteurs de risque de forme grave et ou décès dans COVID-19 après bien sur l'âge avancé des patients.

Autres marqueurs notamment CRP serait la plus corrélé à la progression de l'infection au stade précoce de l'inflammation.

Taux de D-Dimère élevé est liée à la présence d'une coagulopathie et il est aussi associé à une morbidité augmentée chez les patients covidés.

Concernant les modifications hématologiques qui vient au cours de l'infection à SARS-CoV- 2, nous avons démontré qu'elles sont fréquentes. Une hyperleucocytose associée à une hyperneutrophilie les lymphocytes la lymphopénie et une thrombopénie seraient associées à une forme sévère de la maladie, reflétant ainsi des facteurs de mauvais pronostique.

Plusieurs paramètres biologiques sont perturbés chez les patients COVID-19. Certaines anomalies sont même associées à une évolution défavorable de la maladie allant jusqu'à des formes graves.

Un suivi rigoureux et systémique de ces paramètres, dès l'admission, permettrait donc d'assurer une meilleure prise en charge des patients atteints de la COVID-19.

Références bibliographiques :

- [¹] Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
- [²] Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020;180(6):1-11.
- [³] Covid-19 cartes et chiffres sur l'évolution dans le monde de l'épidémie du Coronavirus. Covid-19 dans le monde : chiffres, cartes et graphiques sur l'évolution de l'épidémie du coronavirus (ouest-france.fr)
- [⁴] Bourhanbour AD, El Bakkouri J. Connaissances actuelles de l'immunopathologie du covid-19. *Rev Marocaine Santé Publique*. 2020;7(10):3-9.
- [⁵] Liu J, Li S, Liu J, Liang B, Wang X, Wang H, et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARSCoV-2 infected patients. *EBioMedicine*. 2020;55:102763. DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.102763.
- [⁶] Umakanthan S, et al. *Postgrad Med J* 2020;96:753–758. doi:10.1136/postgradmedj-2020-138234
- [⁷] R. Ait Addi, A. Benksim, M. Amine, et M. Cherkaoui, « COVID-19 outbreak and perspective in Morocco. *Electron J Gen Med*. 2020; 17 (4): em204 », 2020.
- [⁸] Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med*. 2020. 10.1056/NEJMoa2001316. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
- [⁹] WHO. Novel Coronavirus–China. 2020. <https://www.who.int/csr/don/12-january-2020-novel-coronavirus-china/en/>. Accessed 1 Feb 2020.
- [¹⁰] Liu T, Hu J, Kang M, Lin L, Zhong H, Xiao J, et al. Transmission dynamics of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). 2020; doi: 10.1101/2020.01.25.919787.
- [¹¹] Gralinski LE, Menachery VD. Return of the coronavirus: 2019-nCoV. *Viruses*. 2020;12:135. doi: 10.3390/v12020135. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
- [¹²] Gandhi M, Yokoe DS, Havlir DV (2020) Asymptomatic transmission, the Achilles' heel of current strategies to control Covid-19. *N Engl J Med* 382:2158–2160Return to ref 2020 in article CAS PubMed Google Scholar

[13] Meselson M (2020) Droplets and aerosols in the transmission of SARS-CoV-2. *N Engl J Med* 382:2063 PubMed Google Scholar

[14] Morawska L, Cao J (2020) Airborne transmission of SARS-CoV-2: the world should face the reality. *Environ Int* 139:105730 CAS PubMed PubMed Central Google Scholar.

[15] Li Q et al (2020a) Early transmission dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–infected pneumonia. *N Engl J Med* 382:1199–1207Return to ref 2020a in article CAS PubMed PubMed Central Google Scholar.

[16] Rubens JH, Karakousis PC, Jain SK (2020) Stability and viability of SARS-CoV-2. *N Engl J Med* 382:1962–1963Return to ref 2020 in article PubMed Google Scholar

[17] van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, Tamin A, Harcourt JL, Thornburg NJ, Gerber SI, Lloyd-Smith JO, de Wit E, Munster VJ (2020) Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med* 382:1564–1567Return to ref 2020 in article PubMed PubMed Central Google Scholar.

[18] 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; doi: 10.1101/2020.01.30.927806.

[19] Mukhra, R. et al. (2020) Possible modes of transmission of novel coronavirus SARS-CoV-2: a review. *Acta Biomed* 91, e2020036.

[20] Guo Y-R, Cao Q-D, Hong Z-S, Tan Y-Y, Chen S-D, Jin H-J, Tan K-S, Wang D-Y, Yan Y (2020b) The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. *Mil Med Res* 7:11Return to ref 2020b in article CAS PubMed PubMed Central Google Scholar .

[21] Song Y, Liu P, Shi XL, Chu YL, Zhang J, Xia J, Gao XZ, Qu T, Wang MY (2020) SARS-CoV-2 induced diarrhoea as onset symptom in patient with COVID-19. *Gut* 69:1143–1144Return to ref 2020 in article CAS PubMed Google Scholar.

[22] Centers for Disease Control and Prevention (2020b) Symptoms of coronavirus. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/symptoms-testing/symptoms.html>.

[23] Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, Qiu Y, Wang J, Liu Y, Wei Y, Xia J, Yu T, Zhang X, Zhang L (2020b) Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 395:507–513Return to ref 2020b in article CAS PubMed PubMed Central Google Scholar

[24] Huang C et al (2020) Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 395:497–506Return to ref 2020 in article CAS PubMed PubMed Central Google Scholar

[25] Sun X, Wang T, Cai D, Hu Z, Chen J, Liao H, Zhi L, Wei H, Zhang Z, Qiu Y, Wang J, Wang A (2020) Cytokine storm intervention in the early stages of COVID-19 pneumonia. *Cytokine Growth Factor Rev* 53:38–42Return to ref 2020 in article CAS PubMed PubMed Central Google Scholar

[26] « Ministère de la santé, Organisation mondiale de la santé », nov. 27, 2020. https://www.bfmtv.com/international/infographie-quels-sont-les-symptomes-du-coronavirus_AN-202002260054.html.

[27] Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, Camporota L, Slutsky AS (2012) Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition. *JAMA* 307:2526–2533Return to ref 2012 in article PubMed Google Scholar

[28] Chu DKW, Pan Y, Cheng SMS, Hui KPY, Krishnan P, Liu Y, Ng DYM, Wan CKC, Yang P, Wang Q, Peiris M, Poon LLM (2020) Molecular diagnosis of a Novel Coronavirus (2019-nCoV) causing an outbreak of pneumonia. *Clin Chem* 66:549–555Return to ref 2020 in article PubMed Google Scholar

[29] Lescure FX et al (2020) Clinical and virological data of the first cases of COVID-19 in Europe: a case series. *Lancet Infect Dis* 20:30200Return to ref 2020 in article GoogleScholar

[30] Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng Z (2020a) Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 Novel Coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 323:1061–1069Return to ref 2020a in article CAS PubMed Central Google Scholar

[31] Machhi, J., Herskovitz, J., Senan, A.M. *et al.* The Natural History, Pathobiology, and Clinical Manifestations of SARS-CoV-2 Infections. *J Neuroimmune Pharmacol* **15**, 359–386 (2020). <https://doi.org/10.1007/s11481-020-09944-5>

[32] Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395(10223):497-506.

[33] Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395(10229):1054-62.

- [34] Alqahtani JS, Oyelade T, Aldhahir AM, et al. Prevalence, severity and mortality associated with COPD and smoking in patients with COVID-19: a rapid systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2020;15(5): e0233147.
- [35] OMS. Déclaration de l'OMS : tabagisme et COVID-19, mai 2020. <https://www.who.int/fr/news/item/11-05-2020-who-statement-tobacco-use-and-covid-19> Consulté le 19 mai 2021.
- [36] Sallis R, Young DR, Tartof SY, et al. Physical inactivity is associated with a higher risk for severe COVID-19 outcomes: a study in 48 440 adult patients. *Br J Sports Med* 2021;0:1– 8. doi:10.1136/bjsports-2021-104080
- [37] Fei Zhou, Guohui Fan, Zhibo Liu, Bin Cao SARS-CoV-2 shedding and infectivity – Authors' reply *The Lancet*, Volume 395, Issue 10233, 25 April–1 May 2020, Pages 1340
- [38] Imane Jamai Amir,* Zina Lebar, Ghita yahyaoui, et Mustapha Mahmoud Covid-19 : virologie, épidémiologie et diagnostic biologique *Option/Bio*. 2020 July-August; 31(619): 15–20. Published online 2020 juil. 24. French. DOI : 10.1016/S0992-5945(20)30178-1
- [39] Haute Autorité de santé. Cahier des charges définissant les modalités d'évaluation des performances des tests sérologiques détectant les anticorps dirigés contre le Sars-CoV-2. Validée par le Collège le 16 avril 2020.
- [40] Xiang F, Wang X, He X, et al. Antibody Detection and Dynamic Characteristics in Patients with COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020. Apr 19;ciaa461.
- [41] Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. *JAMA*. 2020. May 6. doi: 10.1001/jama.2020.8259.
- [42] *J. De Greef, L. Pothen, H. Yildiz, W. Poncin, G. Reyhler, S. Brilot, S. Demartin, E. Lagneaux, R. Lattenist, J. Lux, G. Pierman, G. Vandercam, S. Wallemacq, A. Scohy, A. Verroken, B. Mwenge, G. Liistro, A. Froidure, C. Pilette, L. Belkhir, J-C. Yombi*, COVID-19 : infection par le virus SARS-CoV-2. Publié dans la revue de : Mai 2020 Rubrique(s) : Médecine interne et maladies infectieuses
- [43] Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1054-1062.
- [44] *J. De Greef, L. Pothen, H. Yildiz, W. Poncin, G. Reyhler, S. Brilot, S. Demartin, E. Lagneaux, R. Lattenist, J. Lux, G. Pierman, G. Vandercam, S. Wallemacq, A. Scohy, A. Verroken, B. Mwenge, G. Liistro, A. Froidure, C. Pilette, L. Belkhir, J-C. Yombi*, COVID-19 : infection par le virus SARS-CoV-2. Publié dans la revue de : Mai 2020 Rubrique(s) : Médecine interne et maladies infectieuses

[45] Michel, N, COVID-19 : mise au point - Médecine d'urgence - Urgences médicales (urgences-serveur.fr) mardi 22 mars 2022.

[46] Maude Faucher et Ariane Chevrier. Design par Cédric Gagnon. Design et développement par Antoine Béland et Jean-Philippe Corbeil. Sources : Carte interactive de John Hopkins CSSE, Gouvernement du Québec, Gouvernement du Canada, Organisation mondiale de la santé, Ministère de la Santé des pays concernés.27 février 2022

[47] Situation de la pandémie de COVID-19 - N°18 - 8 Janvier 2022 Situation Globale (Partie 1) Lu 680 fois Publié le 10 jan. 2022 à 10h47

[48] RAPPORT DE SITUATION SUR L'EPIDEMIE DU COVID-19 EN ALGERIE <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>.

[49] Covid-19: détection d'un premier cas du variant Omicron en Algérie Publié Le : Mardi, 14 Décembre 2021 <https://www.aps.dz/sante-science-technologie/132673-covid-19-detection-d-un-premier-cas-du-variant-omicron-en-algerie>.

[50] Zumla A, Chan JF, Azhar EI, Hui DS, Yuen KY (2016) Coronaviruses - drug discovery and therapeutic options. Nat Rev Drug Discov 15:327–347Return to ref 2016 in article CAS PubMed PubMed Central Google Scholar.

[51] Zhang L, Lin D, Sun X, Curth U, Drosten C, Sauerhering L, Becker S, Rox K, Hilgenfeld R (2020c) Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease provides a basis for design of improved alpha-ketoamide inhibitors. Science 368:409–412Return to ref 2020c in article CAS PubMed PubMed Central Google Scholar.

[52] Cui J, Li F, Shi ZL (2019a) Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. Nat Rev Microbiol 17:181–192Return to ref **2019ain article** CAS PubMed Google Scholar.

[53] Britannica E (2020) Coronavirus: VIRUS GROUP. <https://www.britannica.com/science/coronavirus-virus-group>.

[54] Coleman CM, Frieman MB (2014) Coronaviruses: important emerging human pathogens. J Virol 88:5209–5212Return to ref 2014 ,in article PubMed PubMed Central Google Scholar.

[55] Fehr AR, Perlman S (2015) Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. Methods Mol Biol 1282:1–23Return to ref 2015 ,in article CAS PubMed PubMed Central Google Scholar.

[56] Lu R et al (2020a) Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 395:565–574Return to ref 2020ain article CAS PubMed PubMed Central Google Scholar

[57] Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F (2020) Receptor recognition by the Novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-Long structural studies of SARS coronavirus. *J Virol* 94:e00127–e00120Return to ref 2020 ,in article

PubMed PubMed Central Google Scholar

[58] Dong E, Du H, Gardner L (2020a) An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Infect Dis* 20:533–534Return to ref 2020ain article

CAS PubMed PubMed Central Google Scholar

[59] World Health Organization (2020a) Coronavirus disease (COVID-2019) situation reports. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports/>

[60] HAS • Aspects immunologiques et virologiques de l’infection par le SARS-CoV-2 • novembre 2020. Aspects immunologiques et virologiques de l’infection par le SARS-CoV-2 (has-sante.fr).

[61] Astrid Vabret, Meriadeg Ar Gouilh, « Coronavirus »,.

CHAPITRE38_CORONAVIRUS_TVM2019.pdf (sfm-microbiologie.org).

[62] Gorbalenya AE, Krupovic M, Mushegian A, et al (2020) The new scope of virus taxonomy: partitioning the virosphere into 15 hierarchical ranks. *Nat Microbiol* 5:668–674

[63] Lu R et al (2020a) Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 395:565–574Return to ref 2020ain article CAS PubMed PubMed Central Google Scholar

[64] Cui J, Li F, Shi ZL (2019a) Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* 17:181–192Return to ref 2019ain artic le CAS PubMed Google Scholar

[65] Britannica E (2020) Coronavirus: VIRUS GROUP.coronavirus | Definition, Features, & Examples | Britannica

[66] Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh CL, Abiona O, Graham BS, McLellan JS (2020) Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science* 367:1260–1263Return to ref 2020 ,in article

CAS PubMed PubMed Central Google Scholar

[67] Wu C., Liu Y., Yang Y., Zhang P., Zhong W., Wang Y., Wang Q., Xu Y., Li M., Li X., Zheng M., Chen L., Li H. Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery

of potential drugs by computational methods. *Acta Pharm. Sin. B.* 2020;10(5):766–788. doi: 10.1016/j.apsb.2020.02.008. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar] [Ref list].

[68] Rey FA, Lok SM (2018) Common features of enveloped viruses and implications for immunogen design for next-generation vaccines. *Cell* 172:1319–1334Return to ref 2018 in article CAS PubMed PubMed Central Google Scholar

[69] Kang S, Yang M, Hong Z, Zhang L, Huang Z, Chen X, He S, Zhou Z, Zhou Z, Chen Q, Yan Y, Zhang C, Shan H, Chen S (2020b) Crystal structure of SARS-CoV-2 nucleocapsid protein RNA binding domain reveals potential unique drug targeting sites. *Acta Pharm Sin B*

[70] Lu R et al (2020a) Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 395:565–574Return to ref 2020ain article CAS PubMed PubMed Central Google Scholar

[71] Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Velesler D (2020) Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell* 181:281–292Return to ref 2020 in article CAS PubMed PubMed Central Google Scholar

[72] Schoeman D, Fielding BC (2019) Coronavirus envelope protein: current knowledge. *Virology* 16:69Return to ref 2019 in article PubMed PubMed Central Google Scholar

[73] Khailany RA, Safdar M, Ozaslan M (2020) Genomic characterization of a novel SARS-CoV-2. *Gene Rep*:100682

[74] Zhang L, Lin D, Sun X, Curth U, Drosten C, Sauerhering L, Becker S, Rox K, Hilgenfeld R (2020c) Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease provides a basis for design of improved alpha-ketoamide inhibitors. *Science* 368:409–412Return to ref 2020c in article CAS PubMed PubMed Central Google Scholar

[75] Siu YL, Teoh KT, Lo J, Chan CM, Kien F, Escriou N, Tsao SW, Nicholls JM, Altmeyer R, Peiris JS, Bruzzone R, Nal B (2008) The M, E, and N structural proteins of the severe acute respiratory syndrome coronavirus are required for efficient assembly, trafficking, and release of virus-like particles. *J Virol* 82:11318–11330Return to ref 2008 in article CAS PubMed PubMed Central Google Scholar

[76] Rey FA, Lok SM (2018) Common features of enveloped viruses and implications for immunogen design for next-generation vaccines. *Cell* 172:1319–1334Return to ref **2018** in article CAS PubMed PubMed Central Google Scholar

[77] HAS • Aspects immunologiques et virologiques de l'infection par le SARS-CoV-2 • novembre 2020. Aspects immunologiques et virologiques de l'infection par le SARS-CoV-2 (has-sante.fr).

- [78] Li F (2016) Structure, function, and evolution of Coronavirus spike proteins. *Annu Rev Virol* 3:237–261Return to ref 2016 in article CAS PubMed PubMed Central Google Scholar
- [79] Srinivasan S, Cui H, Gao Z, Liu M, Lu S, Mkandawire W, Narykov O, Sun M, Korkin D (2020) Structural genomics of SARS-CoV-2 indicates evolutionary conserved functional regions of viral proteins. *Viruses* 12:360Return to ref 2020 in article CAS PubMed Central Google Scholar
- [80] Li F, Li W, Farzan M, Harrison SC (2005a) Structure of SARS coronavirus spike receptor-binding domain complexed with receptor. *Science* 309:1864–1868Return to ref 2005ain article CAS PubMed Google Scholar.
- [81] Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, Zhou Q (2020) Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science* 367:1444–1448Return to ref 2020 in article CAS PubMed PubMed Central Google Scholar.
- [82] Zhang L, Lin D, Sun X, Curth U, Drosten C, Sauerhering L, Becker S, Rox K, Hilgenfeld R (2020c) Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease provides a basis for design of improved alpha-ketoamide inhibitors. *Science* 368:409–412Return to ref 2020c in article CAS PubMed PubMed Central Google Scholar.
- [83] Wu F., Zhao S., Yu B., Chen Y.M., Wang W., Song Z.G., Hu Y., Tao Z.W., Tian J.H., Pei Y.Y., Yuan M.L., Zhang Y.L., Dai F.H., Liu Y., Wang Q.M., Zheng J.J., Xu L., Holmes E.C., Zhang Y.Z. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020;10(10):25–38. [Google Scholar] [Ref list]
- [84] Khailany R.A., Safdar M., Ozaslan M. Genomic characterization of a novel SARS-CoV-2. *Gene Reports*. 2020;16(19):100–682. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar] [Ref list]
- [85] Mourez T., Burrell S., Boutolleau D., Pillet S. Société française de microbiologie; Paris: 2019. *Traité de virologie médicale*. 793 p. [Google Scholar] [Ref list]
- [86] Hulo C., de Castro E., Masson P. ViralZone: a knowledge resource to understand virus diversity. *Nucleic Acids Res*. 2011;39(Database issue):D576–D582. [Article PMC gratuit] [PubMed] [Google Scholar] [Ref list]
- [87] HAS • Aspects immunologiques et virologiques de l’infection par le SARS-CoV-2 • novembre 2020. Aspects immunologiques et virologiques de l’infection par le SARS-CoV-2 (has-sante.fr).
- [88] Zhou P., Yang X.L., Wang X.G., Hu B., Zhang L., Zhang W. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270–273. [Article PMC gratuit] [PubMed] [Google Scholar].

- [89] Wang Q., Zhang Y., Wu L., Niu S., Song C., Zhang Z. Structural and functional basis of SARS-CoV-2 entry by using human ACE2. *Cell*. 2020 DOI : 10.1016/j.cell.2020.03.045. [Article PMC gratuit] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- [90] Wilde A.H., Snijder E.J., Kikkert M., van Hemert M.J. Host factors in coronavirus replication. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2018;419:1–42. [Article PMC gratuit] [PubMed] [Google Scholar]
- [91] Wit E., van Doremalen N., Falzarano D., Munster V.J. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2016;14:523–534. [Article PMC gratuit] [PubMed] [Google Scholar]
- [92] Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Krüger N., Herrler T., Erichsen S. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020 [S0092867420302294] [Article PMC gratuit] [PubMed] [Google Scholar].
- [93] Coutard B., Valle C., de Lamballerie X., Canard B., Seidah N.G., Decroly E. The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade. *Antiviral Res*. 2020;176:104742. [Article PMC gratuit] [PubMed] [Google Scholar]
- [94] Walls A.C., Park Y.-J., Tortorici M.A., Wall A., McGuire A.T., Veesler D. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike glycoprotein. *Cell*. 2020;181(2) [Article PMC gratuit] [PubMed] [Google Scholar]
- [95] Wölfel R., Corman V.M., Guggemos W., Seilmaier M., Zange S., Müller M.A. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. 2020 DOI : 10.1038/s41586-020-2196-x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- [96] HAS • Aspects immunologiques et virologiques de l'infection par le SARS-CoV-2 • novembre 2020. Aspects immunologiques et virologiques de l'infection par le SARS-CoV-2 (has-sante.fr).
- [97] Michel, N, COVID-19 : mise au point - Médecine d'urgence - Urgences médicales (urgences-serveur.fr) mardi 22 mars 2022.
- [98] Stéphane Korsia-Meffre, 2021, COVID19 : mutations, variants, lignées, N501Y, E484K... de quoi parle-t-on ? (vidal.fr).
- [99] Chantal Bertholom, 2021, Évolution génétique du Sars-CoV-2 et ses conséquences. *Option/Bio*. 2021 Sep; 32(639): 22–23. Published online 2021 oct. 11. French. DOI : 10.1016/S0992-5945(21)00197-5 PMID: PMC8503693.
- [100] SARS-CoV-2 variants of concern as of 25 May 2022 SARS-CoV-2 variants of concern as of 25 May 2022 (europa.eu).

- [101] L. LAMARA MAHAMMED, F. MERAH, I. ALLAM, R. DJIDJIK, 2020- Mécanismes immunopathologiques au cours de l'infection au SARS-CoV-2, *Revue Algérienne d'allergologie*, Vol. 05 Num. 01 (2019) 2543-3555.
- [102] N. Anne-Claire, 2021- Réponse immunitaire associée au Sars-CoV-2, *Revue OptionBio* | Revue - Numérique+Papier | 0992-5945 (elsevier-masson.fr).
- [103] Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, et al. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol*. 2020; 92(4):424-32.
- [104] Zhou Y, Fu B, Zheng X, et al. Pathogenic T-cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storms in severe COVID-19 patients. *Natl Sci Rev* 2020; 7 : 998–1002. [Google Scholar]
- [105] Giamarellos-Bourboulis EJ, Netea MG, Rovina N, et al. Complex immune dysregulation in COVID-19 patients with severe respiratory failure. *Cell Host Microbe* 2020; 27 : 992–1000.e3. [CrossRef] [PubMed] [Google Scholar]
- [106] Kang S, Tanaka T, Inoue H, et al. IL-6 trans-signaling induces plasminogen activator inhibitor-1 from vascular endothelial cells in cytokine release syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 2020; 117 : 22351–6. [Google Scholar]
- [107] Lucas C, Wong P, Klein J, et al. Longitudinal analyses reveal immunological misfiring in severe COVID-19. *Nature* 2020; 584 : 463–9. [CrossRef] [PubMed] [Google Scholar]
- [108] Jensen, S. & Thomsen, A. R. Sensing of RNA viruses: a review of innate immune receptors involved in recognizing RNA virus invasion. *J. Virol*. 86, 2900–2910 (2012). Return to ref 66 in article CAS PubMed Central Article PubMed Google Scholar
- [109] Park, A. & Iwasaki, A. Type I and Type III interferons - induction, signaling, evasion, and application to combat COVID-19. *Cell Host Microbe* 27, 870–878 (2020). CAS PubMed Central Article PubMed Google Scholar
- [110] Magro C, Mulvey JJ, Berlin Det coll. , Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: a report of five cases. *Recherche translationnelle*. 2020doi: .j.trsl.2020.04.007/10.1016 [Réf. croisée], [Google Scholar].
- [111] Sanchez-Galan E, Gomez-Hernandez A, Vidal Cet al. , Leukotriene B4 améliore l'activité de la voie du facteur nucléaire B à travers les récepteurs BLT1 et BLT2 dans l'athérosclérose. *Cardiovasc Res*. 2008;(1)81;225-216. [Crossref] , [PubMed] , Web of Science ®], [Google Scholar]

- [112] Oikonomopoulou K ,Ricklin D ,Ward PA et coll. ,Interactions between coagulation and complement—their role in inflammation *Semin Immunopathol.* .2011;(1)34;-151 165. [Crossref] ,[PubMed] ,[Web of Science ®] , [Google Scholar]
- [113] Magro, C., J. J. Mulvey, D. Berlin, G. Nuovo, S. Salvatore, J. Harp, A. Baxter-Stoltzfus, J. Laurence. 2020. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: a report of five cases. *Transl. Res.* **220**: 1–13. PubMed Google Scholar.
- [114] Ganji A, Farahani I, Khansarinejad B, Ghazavi A, Mosayebi G. Increased expression of CD8 marker on T-cells in COVID-19 patients. *Blood Cells Mol Dis.* 1 juill 2020;83:102437.
- [115] Garcia, K. C. Dual arms of adaptive immunity: division of labor and collaboration between B and T cells. *Cell* 179, 3–7 (2019). CAS PubMed Google Scholar
- [116] Liu, W. J. et al. T-cell immunity of SARS-CoV: implications for vaccine development against MERS-CoV. *Antivir. Res.* 137, 82–92 (2017). CAS PubMed Google Scholar
- [117] Rokni, M., Hamblin, M. R. & Rezaei, N. Cytokines and COVID-19: friends or foes? *Hum. Vaccin Immunother.* 16, 2363–2365 (2020). CAS PubMed PubMed Central Google Scholar.
- [118] Dong, C. & Flavell, R. A. Cell fate decision: T-helper 1 and 2 subsets in immune responses. *Arthritis Res.* 2, 179–188 (2000). CAS PubMed PubMed Central Google Scholar
- [119] Zhou Y, Fu B, Zheng X, Wang D, Zhao C, Qi Y, et al. Pathogenic T cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storm in severe COVID -19 patients. *Natl Sci Rev.* 13 mars 2020.
- [120] García, L. F. Immune response, inflammation, and the clinical spectrum of COVID-19. *Front. Immunol.* 11, 1441 (2020). PubMed PubMed Central Google Scholar.
- [121] Chen, T. et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ* 368, m1091 (2020). PubMed PubMed Central Google Scholar
- [122] Astuti I, Ysrafil. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): An overview of viral structure and host response.. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14:407–12.
- [123] Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol.* 28 avr 2020.
- [124] Rokni M, Ghasemi V, Tavakoli Z. Immune responses and pathogenesis of SARS-CoV-2 during an outbreak in Iran: Comparison with SARS and MERS. *Rev Med Virol* .2020.

- [125] Wu F, Wang A, Liu M, Wang Q, Chen J, Xia S, et al. Neutralizing antibody responses to SARSCoV-2 in a COVID-19 recovered patient cohort and their implications. medRxiv.2020
- [126] Wu F, Wang A, Liu M, Wang Q et al. Neutralizing antibody responses to SARS-CoV2 in a COVID-19 recovered patient. medRxiv.2020
- [127] Vabret N, Britton GJ, Gruber C, Hegde S, Kim J, Kuksin M, et al. Immunology of COVID-19: current state of the science. Immunity. mai 2020.
- [128] FAQ - Groupe de travail sur l'immunité face à la COVID-19 (covid19immunitytaskforce.ca).
- [129] Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. J Pharm Anal. avr 2020;10(2):102- 8.
- [130] Rokni M, Ghasemi V, Tavakoli Z. Immune responses and pathogenesis of SARS-CoV-2 during an outbreak in Iran: Comparison with SARS and MERS. Rev Med Virol .2020.
- [131] Prompetchara E, Ketloy C, Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. Asian Pac J Allergy Immunol. mars 2020;38(1):1-9.
- [132] Laëtitia LG. Cahier des charges définissant les modalités d'évaluation des performances des tests sérologiques détectant les anticorps dirigés contre le SARS-CoV-2. 2020.
- [133] update49-immune-response-to-sars-cov-2-viral-infections--fr.pdf - Google Drive.
- [134] Zhou B, She J, Wang Y, Ma X. Utility of Ferritin, Procalcitonin, and C-reactive Protein in Severe Patients with 2019 Novel Coronavirus Disease. 2020.
- [135] Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. Intensive Care Med. 3 mars 2020.
- [136] Brahim Admou et al, 2021-COVID-19 et marqueurs immunologiques pertinents, Pan African Medical Journal. 2021;39(40), 1-4. 10.11604/pamj.2021.39.40.23481
- [137] Tillet WS, Francis T. Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of *Pneumococcus*. *J Exp Med* (1930) 52(4):561–71.10.1084/jem.52.4.561 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- [138] Volanakis JE. Human C-reactive protein: expression structure and function. *Mol Immunol* (2001) 38:189–97.10.1016/S0161-5890(01)00042-6,[PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].

- [139] Calabró P, Willerson JT, Yeh ET. Inflammatory cytokines stimulated C-reactive protein production by human coronary artery smooth muscle cells. *Circulation* (2003) 108(16):1930–2.10.1161/01.CIR.0000096055.62724.C5
[PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- [140] Devaraj S, Singh U, Jialal I. The evolving role of C-reactive protein in atherothrombosis. *Clin Chem* (2009) 55(2):229–38.10.1373/clinchem.2008.108886 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- [141] Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* (2000) 102(18):2165–8.10.1161/01.CIR.102.18.2165 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- [142] Calabró P, Chang DW, Willerson JT, Yeh ET. Release of C-reactive protein in response to inflammatory cytokines by human adipocytes: linking obesity to vascular inflammation. *J Am Coll Cardiol* (2005) 46(6):1112–3.10.1016/j.jacc.2005.06.017 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- [143] Kushner I, Jiang S, L. Zhang D, Lozanski G, Samols D. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1995; **762**: 102-107 View in Article Scopus (63) PubMed Crossref Google Scholar
- [144] Jialal I, Devaraj S, Venugopal S, K. *Hypertension*. 2004; **44**: 6-11
View in Article Scopus (489) PubMed Crossref Google Scholar
- [145] Kuta A, E. Baum L, L. *J. Exp. Med.* 1986; **164**: 321-326
View in Article Scopus (105) PubMed Crossref Google Scholar
- [146] Black S, Kushner I, Samols D. C-reactive protein. *J Biol Chem* 2004; 279: 48487–90.
- [147] Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003; 111: 1805–12
- [148] Shrive A, K. Cheetham G, M. Holden D, Myles D, A. Turnell W, G. Volanakis J, E. Pepys M, B. Bloomer A, C. Greenhough T, J. *Nat. Struct. Biol.* 1996; **3**: 346-354
View in Article Scopus (286) PubMed Crossref Google Scholar
- [149] Thompson D, Pepys M, B. Wood S, P. *Structure*. 1999; **7**: 169-177
View in Article Scopus (528) PubMed Abstract Full Text Full Text PDF Google Scholar
- [150] Agrawal A, Simpson M, J. Black S, Carey M, P. Samols D. *J. Immunol.* 2002; **169**: 3217-3222
View in Article Scopus (55) PubMed Crossref Google Scholar
- [151] Black S, Agrawal A, Samols D. *Mol. Immunol.* 2003; **39**: 1045-1054
View in Article Scopus (26) PubMed Crossref Google Scholar
- [152] Thompson D, Pepys M, B. Wood S, P. *Structure*. 1999; **7**: 169-177

[View in Article](#) [Scopus \(528\)](#) [PubMed Abstract](#) [Full Text](#)

[153] Pepys MB, Hirschfield GM (2003) C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 111: 1805–1812 [PubMed](#) [CAS](#) [Google Scholar](#)

[154] Black S. Agrawal A. Samols D. *Mol. Immunol.* 2003; **39**: 1045-1054

[View in Article](#) [Scopus \(26\)](#) [PubMed Crossref](#) [Google Scholar](#)

[155] Szalai A.J. Agrawal A. Greenhough T.J. Volanakis J.E. *Clin. Chem. Lab. Med.* 1999; **37**: 265-270 [View in Article](#) [Scopus \(84\)](#) [PubMed Crossref](#) [Google Scholar](#)

[156] Mold C. Rodriguez W. Rodic-Polic B. Du Clos T.W. *J. Immunol.* 2002; **169**: 7019-7025 [View in Article](#) [Scopus \(116\)](#) [PubMed Crossref](#) [Google Scholar](#)

[157] Szalai A.J. Nataf S. Hu X.Z. Barnum S.R. *Immunol.* 2002; **168**: 5792-5797

[View in Article](#) [Scopus \(74\)](#) [PubMed Crossref](#) [Google Scholar](#).

[158] Ballou S.P. Lozanski G. *Cytokine.* 1992; **4**: 361-368

[View in Article](#) [Scopus \(303\)](#) [PubMed Crossref](#) [Google Scholar](#)

[159] Azar MM, Shin JJ, Kang I, Landry M. Diagnostic de l'infection par le SRAS-CoV-2 dans le cadre du syndrome de libération de cytokines. *Expert Rev Mol Diagn* (2020) doi: 10.1080/14737159.2020.1830760 .97-20:1087

[de résumés PubMed](#) | [crossRef texte intégral](#) | [Google Scholar](#) (en anglais seulement)

[160] Ponti G, Maccaferri M, Ruini C, Tomasi A, Ozben T. Biomarqueurs associés à la progression de la maladie COVID-19. *Crit Rev Clin Lab Sci* doi: .99–389:(6)57 (2020) 10408363.2020.1770685/10.1080

[de résumés PubMed](#) | [crossRef texte intégral](#) | [Google Scholar](#) (en anglais seulement)

[161] Chan JF, Yuan S, Kok KH, To KK, Chu H, Yang J, et al. Un groupe familial de pneumonie associé au nouveau coronavirus de 2019 indiquant une transmission de personne à personne: une étude d'un groupe familial. *Lancet* doi: .23-395:514 (2020) S0140-6736(20)30154-9/10.1016

[de résumés PubMed](#) | [crossRef texte intégral](#) | [Google Scholar](#) (en anglais seulement)

[162] Lu J, Hu S, Fan R, et al. ACP risk grade: a simple mortality index for patients with confirmed or suspected severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 disease (COVID-19) during the early stage of outbreak in Wuhan, China. *medRxiv*; 2020. DOI: 10.1101/2020.02.20.20025510.

[163] Chen M, Fan Y, Wu X, Zhang L, Guo T, Deng K, et al. Clinical Characteristics And Risk Factors For Fatal Outcome in Patients With 2019-Coronavirus Infected Disease (COVID-19) in Wuhan, China. SSRN N°3546069 [Preprint]. 2020 [consulté le 27 mars 2020]. Disponible sur: <https://papers.ssrn.com/abstract=3546069>

- [164] Zhang S, Zhao J, Wu Z, Shang Y, Zheng J, Meng M, et al. Potential Predictors for Disease Progression and Medication Evaluation of 2019 Novel Coronavirus Infected Pneumonia in Wuhan, China. SSRN N°3551399 [Preprint]. 2020 [consulté le 27 mars 2020]. Disponible sur: <https://papers.ssrn.com/abstract=3551399>
- [165] Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020;180(6):1-11.
- [166] Fu L, Wang B, Yuan T, Chen X, Ao Y, Fitzpatrick T, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: A systematic review and metaanalysis. *J Infect.* 2020;80(6):656-65.
- [167] Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020; 1-3. DOI:10.1007/s00134-020-05991-x.
- [168] Laing A.G., Lorenc A., Del Molino Del Barrio I. A dynamic COVID-19 immune signature includes associations with poor prognosis. *Nat Med.* 2020;26:1623–1635. [PubMed] [Google Scholar]
- [169] Danwang C., Endomba F.T., Nkeck J.R. A meta-analysis of potential biomarkers associated with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19) *Biomark Res.* 2020;8:37. [Article PMC gratuit] [PubMed] [Google Scholar]
- [170] Li H., Liu L., Zhang D. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *Lancet.* 2020;395:1517–1520. [Article PMC gratuit] [PubMed] [Google Scholar]
- [171] Rivellese F., Prediletto E. ACE2 at the centre of COVID-19 from paucisymptomatic infections to severe pneumonia. *Autoimmun Rev.* 2020;19:102536. [Article PMC gratuit] [PubMed] [Google Scholar]
- [172] Khartabil T.A., Russcher H., van der Ven A. A summary of the diagnostic and prognostic value of hemocytometry markers in COVID-19 patients. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2020;57(6):415–431. [PubMed] [Google Scholar]
- [173] Kazemi E., Nejat R., Ashkan F. The laboratory findings and different COVID-19 severities: a systematic review and meta-analysis. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2021;20(1):17. [Article PMC gratuit] [PubMed] [Google Scholar]
- [174] Jiang S.-Q., Huang Q.-F., Xie W.-M. The association between severe COVID-19 and low platelet count: evidence from 31 observational studies involving 7613 participants. *Br J Haematol.* 2020;190:e29–e33. [PubMed] [Google Scholar].

- [175] Francis CW ,Marder VJ ,Barlow GH et coll. ,Dégradation plasmique de la fibrine réticulée .*J Clin Investir* .1980 ;**66** :1033 -1043 . CrossrefCASPubMedWeb de la science®Google Scholar
- [176] Marongiu F, Grandone E, Barcellona D. Pulmonary thrombosis in 2019-nCoV pneumonia? *J Thromb Haemost*. 2020;18(6):1511–1513. [Crossref], [PubMed], [Web of Science ®], [Google Scholar].
- [177] Spiezia L, Boscolo A, Poletto F, et al. COVID-19-related severe hypercoagulability in patients admitted to intensive care unit for acute respiratory failure. *Thromb Haemost*. 2020;120(6):998–1000. [Crossref], [PubMed], [Web of Science ®], [Google Scholar]
- [178] Iba T, Levy JH, Levi M, et al. Coagulopathy of coronavirus disease 2019. *Crit Care Med*. 2020;48(9):1358–1364. [Crossref], [PubMed], [Web of Science ®], [Google Scholar] Mechanism of coagulopathy in COVID-19 patients.
- [179] Teuwen L-A, Geldhof V, Pasut A, et al. COVID-19: the vasculature unleashed. *Nat Rev Immunol* 2020;20:389–91. CrossRefPubMedGoogle Scholar
- [180] Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anti-coagulation. *Blood* 2020;135:2033–40. CrossRefPubMedGoogle Scholar.
- [181] Hind. C.R.K. and M.B. Pepys nt. *Med*. 5-151 (1984).
- [182] Singer, J.M. et al. *Amer. J. Clin. Path*. 28.611 (1957).
- [183] Carrier M, et al. *Thromb Haemost*. 2009;101:886-92.
- [184] Abrouki F.Z, 2013- les D-Dimère : techniques de dosage, thèse de doctorat, université mohammedv-souissi- faculté de medecine, RABAT, 121p.
- [185] Bien choisir un analyseur d'hématologie - Guides d'achat MedicalExpo.
- [186] Foresta C, Rocca MS, Di Nisio A. Gender susceptibility to COVID-19: a review of the putative role of sex hormones and X chromosome. *J Endocrinol Invest*. mai 2021;44(5):951-6.
- [187] Moueden A, Benlaldj D, Messaoudi R, Seghier F, 2021- Hematological profile of patients with COVID-19 at Oran University Hospital in Algeria, *ALGERIAN JOURNAL OF HEALTH SCIENCES*, VOL 03, NUM 02, (2021) 22–29.
- [188] Huang, C., Y. Wang, X. Li, L. Ren, J. Zhao, Y. Hu, L. Zhang, G. Fan, J. Xu, X. Gu, Z. Cheng, T. Yu, J. Xia, Y. Wei, W. Wu, X. Xie, W. Yin, H. Li, M. Liu, Y. Xiao, H. Gao, L. Guo, J. Xie, G. Wang, R. Jiang, Z. Gao, Q. Jin, J. Wang, and B. Cao, (2020). Clinical

features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China, *Lancet*. 395(10223): p. 497-506.

[189] Modjtaba E, Mahsa E, Najmeh A, Mahnaz N and Zahra J, 2021, Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) as a System-Level Infectious Disease With Distinct Sex Disparities, Department of Genetics, Faculty of Basic Sciences *Front. Immunol.*, 29 November 2021 | <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.778913>

[190] MSPRH. Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière. Direction générale de la prévention et de la promotion de la santé. Fiche technique III : Personnes vulnérables au Coronavirus Covid-19. 2020. Consultable sur : <http://www.sante.gov.dz/prevention/82-documentation/552-notes-coronavirus-Covid-19.html> (accès le 03 mai 2020).

[191] Centers for Disease Control and Prevention. People who are at higher risk for severe illness. 2020. Consultable sur : https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/community/guidance-business-response.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fspecific-groups%2Fguidance-business-response.html (accès le 02 mai 2020).

[192] Gouvernement du Canada. Maladie à coronavirus (Covid-19) : Prévention et risques. 2020. Consultable sur : <https://www.canada.ca/en/publichealth/services/diseases/2019-novel-coronavirusinfection/prevention-risks.html> (accès le 31 mai 2020).

[193] European centre for disease prevention and control. Coronavirus disease 2019 (Covid-19) pandemic: increased transmission in the EU/EEA and the UK –seventh update. 2020. Consultable sur : <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/RRA-seventh-update-Outbreak-ofcoronavirus-disease-Covid-19.pdf> (accès le 30 mars 2020).

[194] Haut Conseil de la Santé Publique. Avis provisoire : Recommandations relatives à la prévention et à la prise en charge du Covid-19 chez les patients à risque de formes sévères. 2020. Consultable sur : <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=775> (accès le 15 mars 2020).

[195] D. Aw, A.B. Silva, D.B. Palmer Immunosenescence: emerging challenges for an ageing population *Immunology*, 120 (4) (2007), pp. 435-446.

[196] C. Franceschi, M. Capri, D. Monti, et al. Inflammaging and anti-inflammaging: A systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans *Mech Ageing*, 128 (1) (2007), pp. 92-105.

[197] Atamna H, Tenore A, Lui F, Dhahbi JM. Organ reserve, excess metabolic capacity, and aging. *Biogerontology* 2018;19:171-84.

[198] 3082-impact-comorbidites-risque-deces-covid19.pdf - Google Drive.

[199] YANG, J. et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.*, v. 94, p. 91-95, mai. 2020.

[200] Kreutz R., Algharably E.A.E.-H., Azizi M., Dobrowolski P., Guzik T., Januszewicz A. Hypertension, the renin–angiotensin system, and the risk of lower respiratory tract infections and lung injury: implications for COVID-19. *Cardiovasc Res* [Internet] 2020 [cited 2020 May 3; Available from: <https://academic.oup.com/cardiovascres/advance-article/doi/10.1093/cvr/cvaa097/5819836>] [Article PMC gratuit] [PubMed] [Google Scholar].

[201] Singh A.K., Gupta R., Misra A. Comorbidities in COVID-19: outcomes in hypertensive cohort and controversies with renin angiotensin system blockers. *Diabetes Metabol Syndrome Res Rev.* 2020 doi: 10.1016/j.dsx.2020.03.016. Accepted article in press. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].

[202] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8206591/#!po=0.458716>.

[203] TADIC, M. et al. COVID-19 and arterial hypertension: Hypothesis or evidence? *J Clin Hypertens (Greenwich)*, jul. 2020. DOI:10.1111/jch.13925.

[204] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8706788/#!po=43.8462>

[205] Muntaha Fazal Department of Biomedical Laboratory Sciences, University of Management and Technology, C-II Block C 2 Phase 1 Johar Town, Lahore, Punjab 54770, Pakistan.

[206] <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2021.720363/full>.

[207] Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395:1054-62.

[208] Full article: Complement activation and coagulopathy - an ominous duo in COVID19 ([tandfonline.com](https://www.tandfonline.com)).

[209] Hémostase et COVID-19 Hemostasis in COVID-19 Hamid Merdji, Laurent Sattler, Sibylle Cunat, Ferhat Meziani, Julie Helms Reçu le 19 octobre 2020 ; accepté le 1 décembre 2020

[210] Iba T, Levy JH, Levi M, et al. Coagulopathie de la maladie à coronavirus 2019. *Crit Care Med.* 2020;48(9):1358-1364. [Crossref], [PubMed], [Web of Science®], [Google Scholar]• Mécanisme de coagulopathie chez les patients atteints de COVID-19.

[211] López-Escobar A, Madurga R, Castellano JM, Ruiz de Aguiar S, Velázquez S, Bucar M, et al. Hemogram as marker of in-hospital mortality in COVID-19. *J Investig Med.* juin 2021;69(5):962-9

[212] Lippi, G. and M. Plebani, (2020). The critical role of laboratory medicine during coronavirus disease 2019 (COVID-19) and other viral outbreaks, *Clin Chem Lab Med.* 58(7): p. 1063-1069 Lippi, G. and M. Plebani, (2020). The critical role of laboratory medicine during coronavirus disease 2019 (COVID-19) and other viral outbreaks, *Clin Chem Lab Med.* 58(7): p. 1063-1069

[213] Khartabil T.A., Russcher H., van der Ven A. A summary of the diagnostic and prognostic value of hemocytometry markers in COVID-19 patients. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2020;57(6):415–431. [PubMed] [Google Scholar] [Ref list]

[214] Yang A-P, Liu J-P, Tao W-Q, Li H-M. The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. *Int Immunopharmacol.* juill 2020;84:106504.

[215] Qin, C., L. Zhou, Z. Hu, S. Zhang, S. Yang, Y. Tao, C. Xie, K. Ma, K. Shang, W. Wang, and D.S. Tia, (2020). Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China, *Clin Infect Dis.* 71(15): p. 762-768.

[216] Tao Z, Xu J, Chen W, Yang Z, Xu X, Liu L, et al. Anaemia is associated with severe illness in COVID-19: a retrospective cohort study. *J Med Virol* [Internet]. 19 août 2020 [cité 11 juin 2021]; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7461220/>

[217] Brahim Admou et al, 2021, COVID-19 et marqueurs immunologiques pertinents, *Pan Afr Med J.* 2021; 39: 40.

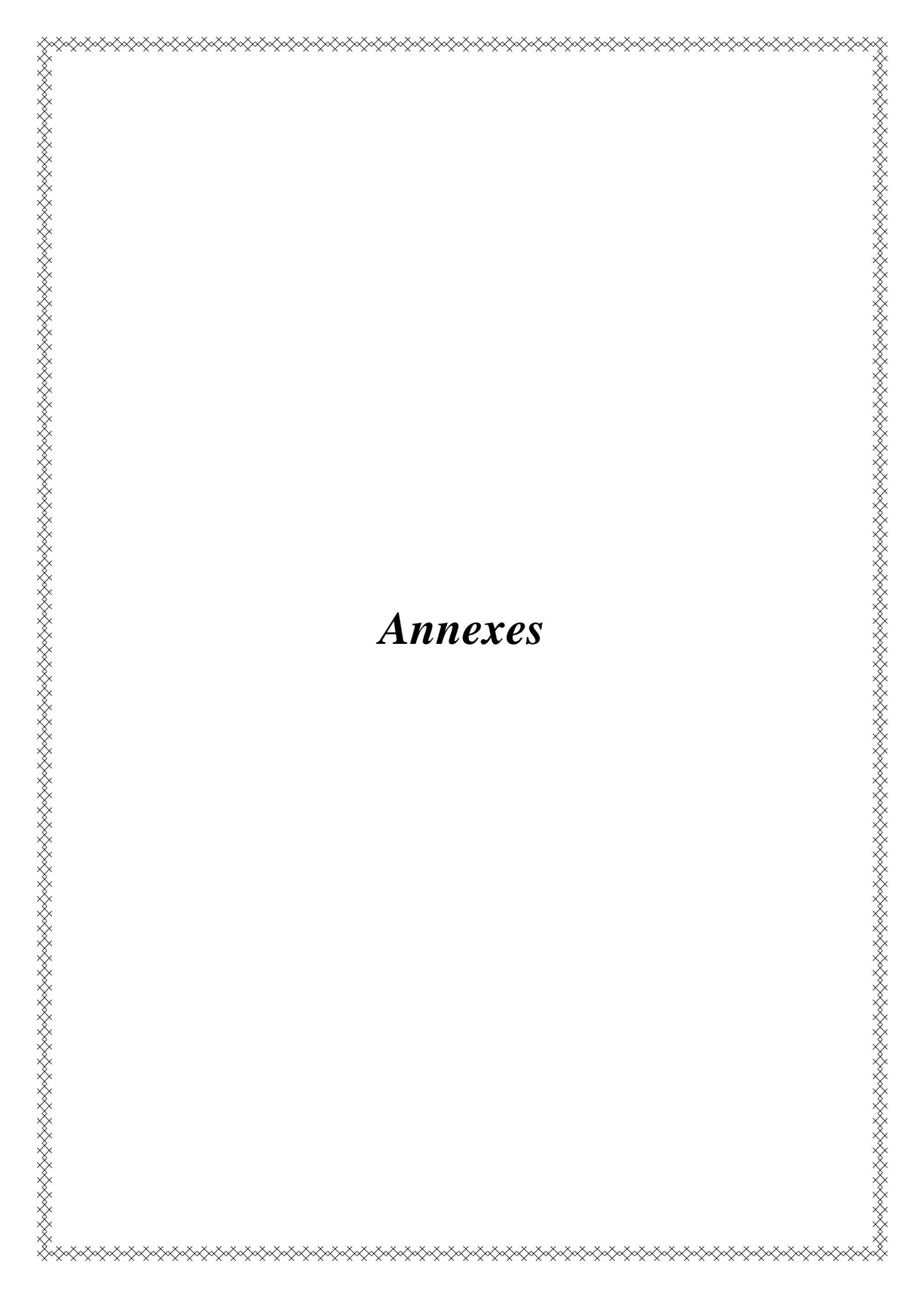
Published online 2021 mai 17. French. DOI : 10.11604/pamj.2021.39.40.23481

[218] Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest.* 2020 May 1;130(5):2620–9. [Article PMC gratuit] [PubMed] [Google Scholar] [Ref list]

[219] Diao B, Wang C, Tan Y, Chen X, Liu Y, Ning L, et al. Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) *Front Immunol.* 2020;11:827. [Article PMC gratuit] [PubMed] [Google Scholar] [Ref list]

[220] Lamouasni K, 2021- biomarqueurs prédictif de la sévérité de la COVID-19, thèse de doctorat, faculté de médecine et de pharmacie CADI AYYAD, MARRAKECH, 86p.

- [221] Kazemi E, Nejat R, Ashkan F, et al. The laboratory findings and different COVID-19 severities: a systematic review and meta-analysis. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2021;20(1):17
- [222] Jiang S-Q, Huang Q-F, Xie W-M, et al. The association between severe COVID-19 and low platelet count: evidence from 31 observational studies involving 7613 participants. *Br J Haematol* 2020;190:e29—33
- [223] Yang. M, MHL Ng, CK Li Thrombocytopenie chez les patients atteints du syndrome respiratoire aigu sévère (revue) *Hématologie* , 10 (2005) , pp. 101 - 105 , 10.1080/10245330400026170.
- [224] <http://www.panafrican-med-journal.com/content/article/23/49/full/>
- [225] Damorou, Togbossi E, Pessinaba S, Soussou B. Epidémiologie et circonstances de découverte de l'hypertension artérielle en milieu hospitalier à Kpakime (ville secondaire du Togo) *Mali Médical*. 2008;23(4):17–20.
- [226] Aronow WS, Fleg JL, Pepine CJ, et al. ACCF/AHA 2011 expert consensus document on hypertension in the elderly: a report of the American college of Cardiology foundation task Force on clinical expert consensus documents. *Circulation*. 2011;123(21):2434–506.
- [227] Bouhanick B. Hypertension artérielle du sujet âgé: après la publication du consensus américain d'experts de l'ACCF/AHA, quelles recommandations de prise en charge thérapeutique? 2011;17(3):234–43.
- [228] Fields LE, Burt VL, Cutler JA, Hughes J, Rocella EJ, Sorlie P. The burden of adult hypertension in the United States 1999 to 2000: a rising tide. *Hypertension*. Octobre 2004; 44 (4): 398-404. PubMed | Google Scholar.
- [229] Ran J, Song Y, Zhuang Z, Han L, Zhao S, Cao P, et al. Contrôle de la pression artérielle et effets indésirables de l'infection au COVID-19 chez les patients souffrant d'hypertension concomitante à Wuhan, en Chine. *Hypertens Res*. (2020) 43:1267–76. doi : 10.1038/s41440-020-00541-w.



Annexes

Annexe I

Fiche d'exploitation :

Code du patient :.....	
Age :.....	
Sexe : Femme <input type="checkbox"/>	Homme <input type="checkbox"/>
Date de consultation ou d'hospitalisation :.....	
Adresse :.....	

I. les antécédents personnels :

Diabète		Obésité	
HTA (hypertension artérielle)		Si une femme enceinte	
ATCD cardio-vasculaire.		Asthme	
Insuffisance rénale chronique		Cancer	

II. Symptomatologie au cours de l'hospitalisation :

Toux		Saturation En oxygène (O2)	
Fièvre En cas de réponse positive précisez :.....°C		Troubles gastro-intestinaux	
courbatures		fatigue	
maux de tête		mal de gorge	
perte de goût		perte de l'odorat	
dyspnée		Coma	

III. Signes radiologiques :

-TDM thoracique/ Imagerie compatible :

Annexe I

IV. Paramètres biologique :

Paramètres	valeurs
Protéine C-réactive (CRP) : positive : <input type="checkbox"/> négative : <input type="checkbox"/>	
D-dimère	
Numération de formule sanguine (FNS) : -Leucocyte : -Lymphocyte : -Neutrophile : -Plaquette :
Réverse transcriptase-Polymérase Reaction Chain (RT-PCR)	
Test antigénique	
Sérologie (IgM, IgG)	

V. Complication :

Embolie pulmonaire	
Accidents vasculaire cérébrale (AVC)	
Syndrome de détresse respiratoire aigue (SDRA)	
Acido-cétose ou diabète déséquilibrés	
Infection nosocomiale	

VI. Mode de sortie :

Décédé :

Survécus :

Annexe II

Tableau 1 : Répartition des patients selon le sexe.

		somme	p %
homme	90	0,6	60%
femme	60	0,4	40%

Tableau 2 : Répartition des patients selon l'âge.

âge	nombre	somme	p%
18-40	15	0,1	10
40-60	33	0,22	22
60-80	74	0,49333333	49,3333333
>80	28	0,18666667	18,6666667
somme	150		100

Tableau 3 : Répartition selon la présence ou l'absence des comorbidités.

Comorbidité	nombre	somme	p%
Présence Comorbidité	95	0,63333333	63,3333333%
Absence Comorbidité	55	0,36666667	36,6666667%

Tableau 4 : Répartition selon les comorbidités :

Maladie	Nbr	somme	P%
Alzheimer	3	0,03157895	3,15789474
Apendicectomie	1	0,01052632	1,05263158
Arthrose	1	0,01052632	1,05263158
Asthme	1	0,01052632	1,05263158
AVC	4	0,04210526	4,21052632
Cancer	2	0,02105263	2,10526316
Cardiopathie	7	0,07368421	7,36842105
Dibète II	19	0,2	20
Diabète I	9	0,09473684	9,47368421
Embolie P	1	0,01052632	1,05263158
Epileptique	1	0,01052632	1,05263158
Goitre	1	0,01052632	1,05263158
Hepatite B	1	0,01052632	1,05263158
HTA	28	0,29473684	29,4736842
Hyperthyroïdie	1	0,01052632	1,05263158
IC	1	0,01052632	1,05263158
IRC	7	0,07368421	7,36842105
Prostate	5	0,05263158	5,26315789
Néphropathie	1	0,01052632	1,05263158
Tuberculose	1	0,01052632	1,05263158

Annexe II

Tableau 5 : Répartition des patients selon l'issue (décédé et guéris).

issue	nombre	somme	p%
décédé	100	0,66666667	66,6666667%
guéris	50	0,33333333	33,3333333%

Tableau 6 : Répartition des patients selon l'âge, le sexe et l'issue.

Décédés		Guéris	
Agé de 18 à 40		Agé de 18 à 40	
homme	femme	homme	femme
2 ± 0,81	6 ± 0,81	3 ± 0,81	4 ± 0,81
Agé de 40 à 60		Agé de 40 à 60	
Homme	Femme	Homme	Femme
10 ± 0,81	9 ± 0,81	8 ± 0,81	6 ± 0,81
Agé de 60-80		Agé de 60-80	
Homme	Femme	Homme	Femme
40 ± 0,81	12 ± 0,81	10 ± 0,81	12 ± 0,81
Agé plus de 80		Agé plus de 80	
Homme	Femme	Homme	Femme
14 ± 0,81	7 ± 0,81	3 ± 0,81	4 ± 0,81

Tableau 7 : Répartition du taux de CRP chez les patients décédés.

CRP mg/l			
Agé de 18 à 40			
Homme		femme	
Maladie associé +	Maladie associé -	Maladie associé +	Maladie associé -
47,66 ± 0,47 d	50,54 ± 0,41 d	143,49 ± 110,24 b	41,62 ± 36,2 d
Agé de 40 à 60			
Homme		femme	
Maladie associé +	Maladie associé -	Maladie associé +	Maladie associé -
83,99 ± 26,71 c	121,93 ± 82,06 b	81,63 ± 65,27 c	69,58 ± 43,5 c
Agé de 60 à 80			
Homme		femme	
Maladie associé +	Maladie associé -	Maladie associé +	Maladie associé -
71,36 ± 20,81 c	169,8 ± 84,25 b	190,38 ± 133,47 a	115,76 ± 55,61 b
Agé plus de 80			
Homme		Femme	
Maladie associé +	Maladie associé -	Maladie associé +	Maladie associé -
108,76 ± 44,44	95 ± 54,3	89,57 ± 64,59	48 ± 0,81

Tableau 8 : Répartition du taux de CRP chez les patients guéris.

Annexe II

CRP mg/l			
Agé de 18 à 40			
Homme		femme	
Maladie associé +	Maladie associé -	Maladie associé +	Maladie associé -
51,83 ± 7,55 d	95,92 ± 59,34 c	46,82 ± 21,11 d	107,39 ± 32,12 b
Agé de 40 à 60			
Homme		femme	
Maladie associé +	Maladie associé -	Maladie associé +	Maladie associé -
26,3 ± 14,25 e	115,43 ± 31,85 b	109,63 ± 68,62 b	98,73 ± 27,19 c
Agé de 60 à 80			
Homme		femme	
Maladie associé +	Maladie associé -	Maladie associé +	Maladie associé -
52,07 ± 27,739 d	0 ± 0	68,37 ± 44,4 d	93,66 ± 30,18 c
Agé plus de 80			
Homme		Femme	
Maladie associé +	Maladie associé -	Maladie associé +	Maladie associé -
186,77 ± 68,29 a	0 ± 0	75,21 ± 12,08 d	125,3 ± 0,81 b

Tableau 9 : Répartition du taux des D-Dimères chez les patients décédés.

D-Dimère ng/l			
Agé de 18 à 40			
Homme		femme	
Maladie associé +	Maladie associé -	Maladie associé +	Maladie associé -
2733,34 ± 641,50	1050,04 ± 35,38	1619,18 ± 489,49	2625,31 ± 1012,44
Agé de 40 à 60			
Homme		femme	
Maladie associé +	Maladie associé -	Maladie associé +	Maladie associé -
3999,63 ± 2375,27	3385,18 ± 2430,34	2052,09 ± 351,08	5488,9 ± 2863,79
Agé de 60 à 80			
Homme		femme	
Maladie associé +	Maladie associé -	Maladie associé +	Maladie associé -
8887,24 ± 6246,26	7506,96 ± 3525,68	5049,53 ± 3692,46	4022,76 ± 4240,29
Agé plus de 80			
Homme		Femme	
Maladie associé +	Maladie associé -	Maladie associé +	Maladie associé -
4629,92 ± 2518,99	2946,1 ± 2697,37	1257,66 ± 731,85	1614,43 ± 0,81

Tableau 10 : Répartition du taux des D-Dimères chez les patients guéris.

D-Dimère ng/l			
Agé de 18 à 40			
Homme		femme	
Maladie associé +	Maladie associé -	Maladie associé +	Maladie associé -
2701,4 ± 934 b	1911,19 ± 498,36 c	780,59 ± 298,5 d	1614,43 ± 0 c
Agé de 40 à 60			
Homme		femme	
Maladie associé +	Maladie associé -	Maladie associé +	Maladie associé -
679,98 ± 127,25 d	789,37 ± 789,37 d	622,91 ± 16,2 d	2080,4 ± 2138,67 c
Agé de 60 à 80			
Homme		femme	
Maladie associé +	Maladie associé -	Maladie associé +	Maladie associé -
1745,87 ± 1323,83 c	3976,14 ± 1259,65 a	2958,33 ± 2609,45 b	2226,05 ± 2037,79 b
Agé plus de 80			
Homme		Femme	

Annexe II

Maladie associé +	Maladie associé -	Maladie associé +	Maladie associé -
3848,52 ± 3671,53 a	0 ± 0	863,05 ± 158,71 d	599,82 ± 0,81 d

Tableau 11 : Répartition du taux de leucocyte chez les patients décédés.

Leucocyte			
Agé de 18 à 40			
Homme		femme	
Maladie associé +	Maladie associé -	Maladie associé +	Maladie associé -
18526,66 ± 942,20	12940 ± 1371,78	13910 ± 0	16990 ± 8602,02
Agé de 40 à 60			
Homme		femme	
Maladie associé +	Maladie associé -	Maladie associé +	Maladie associé -
24736,66 ± 11197,52	10386,66 ± 3303,5	6250 ± 2256,73	14376,66 ± 1207,26
Agé de 60 à 80			
Homme		femme	
Maladie associé +	Maladie associé -	Maladie associé +	Maladie associé -
24006,33 ± 12481,7	11226,66 ± 3159,47	18170 ± 1758,76	12153,33 ± 1771,65
Agé plus de 80			
Homme		Femme	
Maladie associé +	Maladie associé -	Maladie associé +	Maladie associé -
12012,5 ± 7504,44	14886 ± 3614,95	9070 ± 1954,36	23520 ± 0,81

Tableau 12 : Répartition du taux de leucocyte chez les patients guéris.

Leucocyte			
Agé de 18 à 40			
Homme		femme	
Maladie associé +	Maladie associé -	Maladie associé +	Maladie associé -
18410 ± 6497,08 c	11776,66 ± 5658,05 d	20383,33 ± 2464,17 a	10176,66 ± 440,32 c
Agé de 40 à 60			
Homme		femme	
Maladie associé +	Maladie associé -	Maladie associé +	Maladie associé -
17566,66 ± 7683,89 b	6930 ± 1329,76 d	13383,33 ± 2099,14 c	20863,33 ± 18337,25 a
Agé de 60 à 80			
Homme		femme	
Maladie associé +	Maladie associé -	Maladie associé +	Maladie associé -
8333,33 ± 5241,73	10653,33 ± 5431,08	16950 ± 9367,31 d	7216,66 ± 3193,97 d
Agé plus de 80			
Homme		Femme	
Maladie associé +	Maladie associé -	Maladie associé +	Maladie associé -
11563,33 ± 3152,8 d	0 ± 0	10820 ± 5323,55 d	8100 ± 0,816 d

Tableau 13 : Répartition des PNN chez les patients décédés.

Annexe II

Polynucléaire neutrophile			
Agé de 18 à 40			
Homme		femme	
Maladie associé +	Maladie associé -	Maladie associé +	Maladie associé -
16763,33 ± 1342,14	9980 ± 0	14941,8 ± 8043,44	22377,05 ± 11094,62
Agé 40 à 60			
Homme		femme	
Maladie associé +	Maladie associé -	Maladie associé +	Maladie associé -
9189,81 ± 3897,05	5297,93 ± 2491,46	12931,63 ± 1192,39	9036,66 ± 4360,1
Agé de 60 à 80			
Homme		femme	
Maladie associé +	Maladie associé -	Maladie associé +	Maladie associé -
7819,06 ± 931,58	17170 ± 1570,49	11410,66 ± 1589,8	22556,63 ± 5387,24
Agé plus de 80			
Homme		Femme	
Maladie associé +	Maladie associé -	Maladie associé +	Maladie associé -
10433,65 ± 7444,12	10730,24 ± 6006,38	7834,37 ± 1937,52	21615 ± 0,81

Tableau 14 : Répartition des PNN chez les patients guéris

Polynucléaire neutrophile			
Agé de 18 à 40			
Homme		femme	
Maladie associé +	Maladie associé -	Maladie associé +	Maladie associé -
12205,33 ± 4677,21	47933,33 ± 36882,36 a	6016,66 ± 23,57	8754 ± 2757,47
Agé de 40 à 60			
Homme		femme	
Maladie associé +	Maladie associé -	Maladie associé +	Maladie associé -
4696,66 ± 629,56	9017,33 ± 3453,02	19875,33 ± 17391,06	6163,63 ± 4381
Agé de 60 à 80			
Homme		femme	
Maladie associé +	Maladie associé -	Maladie associé +	Maladie associé -
7090,4 ± 6554,21	7000 ± 816,49	10410 ± 4030,71	11417,22 ± 4949,25
Agé plus de 80			
Homme		Femme	
Maladie associé +	Maladie associé -	Maladie associé +	Maladie associé -
9806,66 ± 2955,6	0 ± 0	10230 ± 5250,07	6500 ± 0,81

Tableau 15 : Répartition du taux de lymphocyte chez les patients décédés.

Lymphocyte			
Agé de 18 à 40			
Homme		femme	
Maladie associé +	Maladie associé -	Maladie associé +	Maladie associé -
810 ± 445,94	2483,33 ± 388,01	1079,4 ± 70,46	1165 ± 121,72
Agé de 40 à 60			
Homme		femme	
Maladie associé +	Maladie associé -	Maladie associé +	Maladie associé -
708,33 ± 333,83	711 ± 325,5	802,2 ± 238,28	7265 ± 8961,06
Agé 60 à 80			
Homme		femme	
Maladie associé +	Maladie associé -	Maladie associé +	Maladie associé -
2850,33 ± 2615,51	543,33 ± 263,86	466,33 ± 173,01	690,33 ± 158,45

Annexe II

Agé plus de 80			
Homme		Femme	
Maladie associé +	Maladie associé -	Maladie associé +	Maladie associé -
782,75 ± 401,55	1158,1 ± 613,52	765,64 ± 234,06	941 ± 0,81

Tableau 16 : Répartition de lymphocyte chez les patients guéris.

Lymphocyte			
Agé de 18 à 40			
Homme		femme	
Maladie associé +	Maladie associé -	Maladie associé +	Maladie associé -
3164,33 ± 1548,87	14633,33 ± 10089,7	1273,33 ± 258,37	1708,33 ± 529,47
Agé de 40 à 60			
Homme		femme	
Maladie associé +	Maladie associé -	Maladie associé +	Maladie associé -
1230 ± 235,37	1338 ± 760,32	1337 ± 487,77	1444,33 ± 674,57
Agé de 60 à 80			
Homme		femme	
Maladie associé +	Maladie associé -	Maladie associé +	Maladie associé -
677,14 ± 177,63	500 ± 0	2086,66 ± 1349,08	973 ± 457,58
Agé plus de 80			
Homme		Femme	
Maladie associé +	Maladie associé -	Maladie associé +	Maladie associé -
1220 ± 419,84	0 ± 0	445 ± 36,74	1100 ± 0,81

Tableau 17 : Répartition des plaquettes chez les patients décédés.

Plaquette			
Agé de 18 à 40			
Homme		femme	
Maladie associé +	Maladie associé -	Maladie associé +	Maladie associé -
109666,66 ± 32169,68	122000 ± 18832,59	338333,33 ± 144121,09	366666,66 ± 77012,26
Agé de 40 à 60			
Homme		femme	
Maladie associé +	Maladie associé -	Maladie associé +	Maladie associé -
186666,66 ± 49640,93	151000 ± 37973,67	288333,33 ± 96589,62	228666,66 ± 88303,76
Agé de 60 à 80			
Homme		femme	
Maladie associé +	Maladie associé -	Maladie associé +	Maladie associé -
174666,66 ± 25381,53	210000 ± 118793,93	295000 ± 79048,5	365666,66 ± 33229,83
Agé plus de 80			
Homme		Femme	
Maladie associé +	Maladie associé -	Maladie associé +	Maladie associé -
319125 ± 137976,84	309000 ± 92251,82	279000 ± 135633,69	136000 ± 0,81

Annexe II

Tableau 18 : Répartition des plaquettes chez les patients guéris.

Plaquette			
Agé de 18 à 40			
Homme		femme	
Maladie associé +	Maladie associé -	Maladie associé +	Maladie associé -
220333,33 ± 7760,29 c	296666,66 ± 44153,77	305333,33 ± 135068,7	238333,33 ± 12283,68
Agé de 40 à 60			
Homme		femme	
Maladie associé +	Maladie associé -	Maladie associé +	Maladie associé -
235666,66 ± 52162,14	285000 ± 53764,92	301666,66 ± 48780,6	253000 ± 41769,2
Agé de 60 à 80			
Homme		femme	
Maladie associé +	Maladie associé -	Maladie associé +	Maladie associé -
235333,33 ± 49868,71	4000 ± 0	280666,66 ± 52689,86	364666,66 ± 46942,04
Agé plus de 80			
Homme		Femme	
Maladie associé +	Maladie associé -	Maladie associé +	Maladie associé -
272666,66 ± 52664,55	0 ± 0	282000 ± 105302,73	265000,33 ± 0,47

Tableau 19 : Répartition des plaquettes chez les patients décédés et guéris hypertendus.

décédé hypertendus							
âgé de 18 à 40		âgé de 40 à 60		âgé de 60 à 80		âgé plus de 80	
homme	femme	homme	femme	homme	femme	homme	femme
0 ± 0	220666,7 ± 99881,59	116666,7 ± 70436,73	273333,3 ± 91418,453	266000 ± 121132,161	204333,3 ± 47648,016	271666,7 ± 134967,897	497000 ± 1732,051
guéris hypertendus							
âgé de 18 à 40		âgé de 40 à 60		âgé de 60 à 80		âgé plus de 80	
homme	femme	homme	femme	homme	femme	homme	femme
0 ± 0	0 ± 0	274666,7 ± 191682,895	375333,3 ± 18583,147	292000 ± 12124,356	409333,3 ± 220821,954	0 ± 0	170000 ± 2000

Résumé :

La maladie à corona virus 2019 est une maladie hautement transmissible causée par le corona virus 2 du syndrome respiratoire aigue sévère qui constitue une menace majeur pour la santé publique mondiale, bien que la COVID-19 affecte principalement le système respiratoire provoquant une pneumonie sévère et le syndrome de détresse respiratoire aigue dans les cas graves entraînant des complications cliniques critiques et potentiellement mortelles. Des études récemment publiées ont révélés que les troubles de la tempête cytokinique et de la coagulation étaient les principaux facteurs de complication grave de la COVID-19.

Dans notre étude 150 patients atteints par le SARS-CoV- 2 étaient admis au service de l'hôpital cheguevara (réanimation et infectieux) ont été divisé en deux cohortes : 100 patient décédés contre 50 guéris, nous avons pris en compte l'âge, le sexe et la présence des comorbidités.

Le but de notre travail est d'étudier l'impact de la fluctuation des paramètres clinicobiologiques chez les patients atteints de la COVID-19.

Les résultats ont révélé que la présence des comorbidités et l'âge avancé associé à des niveaux élevés des paramètres biologique sont significativement associés aux décès ($P < 0.05$) ainsi que les hommes significativement sont les plus touchés par cette pandémie par rapport aux femmes ($P < 0.05$).

L'entrée du virus dans la cellule hôte induit principalement une réponse inflammatoire excessive au niveau pulmonaire entraînant un orage cytokinique responsable à des lésions tissulaire et des taux élevés des paramètres biologiques.

Mots clés : COVID-19, SARS-CoV-2, coagulopathie, CRP, D-Dimère, FNS.

Abstract :

Corona virus disease 2019 is a highly transmissible disease caused by severe acute respiratory syndrome corona virus 2 which poses a major threat to global public health, although COVID-19 mainly affects the respiratory system causing severe pneumonia and the acute respiratory distress syndrome in severe cases leading to critical and life-threatening clinical complications. Recently published studies have found cytokine storm and clotting disorders to be the main serious complicating factors of COVID-19.

In our study, 150 patients with SARS-CoV-2 were admitted to the service of the Cheguevara hospital (resuscitation and infectious) were divided into two cohorts: 100 patients died against 50 cured, we took into account age, gender and the presence of comorbidities.

The aim of our work is to study the impact of the fluctuation of clinicobiological parameters in patients with COVID-19. The results revealed that the presence of comorbidities and advanced age associated with high levels of biological parameters are significantly associated with death ($P < 0.05$) and that men are significantly more affected by this pandemic compared to women ($P < 0.05$).

The entry of the virus into the host cell mainly induces an excessive inflammatory response in the lungs leading to a cytokine storm responsible for tissue damage and high levels of biological parameters.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, coagulopathy, CRP, D-Dimer, FNS

ملخص:

مرض فيروس كورونا 2019 هو مرض شديد العدوى وينتج عن فيروس كورونا المسبب لمتلازمة الالتهاب الرئوي الحاد الوخيم 2 الذي يشكل تهديدا كبيرا للصحة العامة العالمية ، على الرغم من أن كوفيد-19 يؤثر بشكل رئيسي على الجهاز التنفسي ويسبب الالتهاب الرئوي الحاد ومتلازمة الضائقة التنفسية الحادة في الحالات الشديدة المؤدية للمضاعفات السريرية الحرجة والمهددة للحياة. وجدت الدراسات المنشورة مؤخرا أن عاصفة السيتوكين واضطرابات التخثر هي العوامل الرئيسية المعقدة الخطيرة لكوفيد-19 .

في دراستنا تم قبول 150 مريضا مصابا بمتلازمة الالتهاب الرئوي الحاد 2 في خدمة مستشفى شيفيفارا (مصلحة الانعاش و الامراض المعدية) تم تقسيمهم الى مجموعتين: 100 مريض ماتوا مقابل 50 شفيا، اخذنا في الاعتبار العمر و الجنس و وجود الامراض المصاحبة.

الهدف من عملنا هو دراسة تأثير تقلب المعلمات الاكلينيكية البيولوجية في مرض الكوفيد-19.

اظهرت النتائج ان وجود الامراض المصاحبة و العمر المتقدم المرتبط بمستويات عالية من الملطات البيولوجية يرتبط ارتباطا وثيقا بالوفات ($p < 0.05$) و ان الرجال اكثر تأثرا بهذا الوباء مقارنة بالنساء ($p < 0.05$).

يؤدي دخول الفيروس إلى الخلية المضيفة إلى استجابة التهابية مفرطة في الرئتين مما يؤدي إلى عاصفة خلوية مسؤولة عن تلف الأنسجة ومستويات عالية من العوامل البيولوجية

الكلمات الرئيسية : متلازمة الالتهاب الرئوي الحاد 2، كوفيد-19، تجلط الدم، فحص الدم الشامل، بروتين س التفاعلي، د-ديمر.