



République Algérienne Démocratique et Populaire

Université Abdelhamid Ibn Badis-Mostaganem

مستغانم جامعة عبد الحميد بن باديس

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

كلية علوم الطبيعة والحياة

DEPARTEMENT DE BIOLOGIE

## MÉMOIRE DE FIN D'ÉTUDES

Présenté par

M<sup>elle</sup> Midoune Amel

Pour l'obtention du diplôme de

**MASTER EN BIOLOGIE**

**Spécialité : Biochimie Appliquée**

THEME

**Profil biochimique des patients atteints de Covid-19 hospitalisés à l'EPH de Sidi Ali  
(Mostaganam)**

Déposé le : 16 / 09 /2022

DEVANT LE JURY

Président : DAHMOUNI S.

MAA

UMAB Mostaganem

Encadreur : HENNIA A.

MCA

UMAB Mostaganem

Examineur : BEKADA D. E.

MCA

UMAB Mostaganem

Année universitaire : 2021-2022

## Remerciements

Tout d'abord, Louange à Dieu le tout puissant qui m'a donné la force et la volonté d'achever ce modeste travail.

Ce travail est l'aboutissement d'un long cheminement au cours duquel j'ai bénéficié de l'encadrement, des encouragements et du soutien de plusieurs personnes, que je souhaite remercier.

Je remercie mon encadreur M<sup>me</sup> Hennia A, Maitre de conférences A  
À l'université de Mostaganem, faculté des sciences de la nature et de la vie, département de biologie.

D'avoir accepté de nous encadrer et de nous aider dans nos recherches.

J'adresse mes sincères remerciements au Meskin zarga, Chef service du laboratoire d'EPH Sidi-Ali à Mostaganem. Je la remercie pour ce qu'elle m'a apporté et pour toutes les informations et expériences qu'elle m'a apportées.

Je remercie également tous les travailleurs du laboratoire, Amina Chaa, Somia B, Bachir M, Mostafa B, Houria, Salima, Amel, Fouzia,...

Je remercie tous mes amis qui m'ont encouragé en tout temps (khadidja, wissam, mennad somia, rahma ...)

Je ne manquerai pas de remercier Mr Dahmouni S., Maitre-assistant A à l'université de Mostaganem, faculté des sciences de la nature et de la vie, département de biologie pour avoir fait l'honneur de présider ce jury.

Nous tenons à remercier chaleureusement Mr Bekada D. E., Maitre de conférences A à l'université de Mostaganem, faculté des sciences de la nature et de la vie, département de biologie pour avoir accepté d'examiner ce travail.

Finalement, merci à chaque personne qui a contribué au succès de mon stage et qui m'a aidée lors de la rédaction de ce travail.

## Dédicaces

Avec l'aide de dieu le tout puissant qui m'a éclairé les chemins du savoir, j'ai réalisé ce  
modeste travail que je dédie à

Mes très chers parents, avec mon amour, ma tendresse et mon estime, je n'arriverai jamais à  
leurs rendre ce qu'ils ont fait pour moi. Que dieu vous protège

A mes frères et mes sœurs pour tout l'amour qu'ils m'apportent et leur soutien

A tous mes amis pour leurs encouragements

A mon encadreur M<sup>me</sup> Hennia Aicha qui m'a dirigée dans ce labeur.

## **Résumé**

La Covid-19 est une urgence sanitaire mondiale. L'évolution de la maladie est imprévisible avec des conséquences socioéconomiques désastreuses.

L'objectif de notre travail est d'évaluer quelques paramètres biochimiques (glycémie, urée, créatinine, TGO, TGP et CRP) et voir leur influence sur l'apparition et le développement du Covid-19.

Pour cela une enquête épidémiologique rétrospective a été réalisée dans l'hôpital de Sidi Ali à Mostaganem sur une période de 2 mois (du 13 Mars 2022 au 13 Mai 2022). Les données ont été collectées chez une population affectée par SARS-CoV-2 (n=55) recrutée au service de Covid-19. (49%) sont de sexe féminin et 51% des patients sont des hommes.

Nos résultats montrent qu'il existe effectivement des altérations des paramètres biochimiques avec une augmentation significative de la glycémie ( $p= 0.0134$ ), l'urée ( $p= 0.0076$ ), et la créatinine ( $p= 0.0461$ ) avec l'âge. Les patients âgés de 60 ans et plus étant les sensibles.

En conclusion, nos résultats permettent de confirmer que la Covid-19 est associée à des perturbations des paramètres biochimiques suggérant ainsi leur importance dans la détection précoce de cette maladie afin éviter les complications secondaires.

**Mots clés** : COVID-19, SARS-Cov-2, paramètres biochimiques.

## **Absract**

Covid-19 is a global health emergency. The course of the disease is unpredictable with disastrous socio-economic consequences.

The objective of our work is to evaluate some biochemical parameters (glycaemia, urea, creatinine, TGO, TGP and CRP) and see their influence on the appearance and development of Covid-19

For this, a retrospective epidemiological survey was carried out in the Sidi Ali hospital in Mostaganem over a period of 2 months (from March 13, 2022 to May 13, 2022). The data was collected from a population affected by SARS-CoV-2 (n=55) recruited to the service of Covid-19 (49%) are female and 51% of patients are male.

Our results show that there are indeed alterations in biochemical parameters with a significant increase in blood sugar ( $p=0.0134$ ), urea ( $p=0.0076$ ), and creatinine ( $p=0.0461$ ) with age. Patients aged 60 and over being the susceptible.

In conclusion, our results confirm that Covid-19 is associated with disturbances of biochemical parameters, thus suggesting their importance in the early detection of this disease in order to avoid secondary complications.

**Keywords:** COVID-19, SARS-Cov-2, biochemical parameters.

## ملخص

الكوفيد هو حالة طوارئ صحية عالمية. مسار المرض لا يمكن التنبؤ به مع عواقب اجتماعية واقتصادية وخيمة الهدف من عملنا هو تقييم بعض المتغيرات الكيميائية الحيوية (نسبة السكر في الدم ، اليوريا ، الكرياتينين ، TGO ، CRP وTGP ومعرفة تأثيرها على ظهور وتطور Covid-19

لهذا الغرض ، تم إجراء مسح وبائي بأثر رجعي في مستشفى سيدي علي في مستغانم على مدى شهرين (من 13 مارس 2022 إلى 13 مايو 2022 ) تم جمع البيانات من السكان المتضررين من SARS-CoV-2 (n=55) المعينين لخدمة كوفيد19، حيث 49% من الإناث و51% من المرضى ذكور.

تظهر نتائجنا أن هناك بالفعل تغييرات في المعلومات البيوكيميائية مع زيادة كبيرة في نسبة السكر في الدم ( $p= 0.0134$ ) ، واليوريا ( $p = 0.0076$ ) ، والكرياتينين ( $p= 0.0461$ ) مع تقدم العمر. المرضى الذين تزيد أعمارهم عن 60 عامًا هم الأكثر عرضة للإصابة

في الختام ، تؤكد نتائجنا أن Covid-19 مرتبط باضطرابات في المعلومات البيوكيميائية ، مما يشير إلى أهميتها في الكشف المبكر عن هذا المرض من أجل تجنب المضاعفات الثانوية.

**الكلمات المفتاحية:** كوفيد19، سارس كوف2، المعلومات البيوكيميائية

## Liste des abréviations

**ACE2** : Enzyme de conversion de l'angiotensine 2

**ALAT** : Alanine aminotransférase

**ARA2** : Inhibiteur du récepteur à l'angiotensine 2

**ARN** : Acide ribonucléique

**ASAT** : Aspartate aminotransférase

**BatcovRaTG13** : Coronavirus de chauve-souris

**Covid-19** : Corona virus disease 2019

**CRP** : Protéine C réactive

**Dpp4** : Dipeptidylpeptidase 4

**E** : Enveloppe

**ELISA** : Enzyme linked immunosorbent assays

**GGT** : Gamma-glutamyltranspeptidase

**HCoV** : Coronavirus humain

**HE** : Héماغglutinine-estérase

**IBN** : Infectious bronchitis virus

**IEC** : Inhibiteur de l'enzyme de conversion

**IFN** : Interféron

**IRA** : Insuffisance rénale aigue

**M** : Membrane

**MERS-CoV** : Middle east respiratory syndrome coronavirus

**NsPs** : Protéines non structurelles

**OMS** : Organisation mondiale de la santé

**ORF** : Cadre de lecture ouverte

**PAL** : Phosphatase alcaline

**Pp** : Polyprotéine répliqueuse

**RdRp** : RNA dépendant RNA polymérase

**RT PCR** : Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction

**SARS-CoV** : Syndrome respiratoire aiguë sévère

**SGOT** : Sérum oxaloacétique transférase

**SGPT** : Sérum glutamopyruvique transférase

**TGEV** : Transmissible gastroenteritis coronavirus

**TMPRSS2** : Transmembrane protéase sérine 2



## Liste des tableaux

<b>Tableau 1</b> : Caractéristiques des virus SARS-CoV-2, SARS CoV et MERS CoV.....	12
---	----

## Listes des figures

<b>Figure 1</b> : Classification des coronavirus humains.....	6
<b>Figure 2</b> : Structure du coronavirus SARS-Cov-2.....	8
<b>Figure 3</b> : Microscopie électronique à transmission du SRAS-CoV2 également connu sous le nom de 2019-nCoV, virus qui provoque la Covid-19. Isolé d'un patient aux États-Unis.....	8
<b>Figure 4</b> : Arrangement génomique du SRAS-CoV-2 montrant l'arrangement séquentiel de divers gènes non structurels, structurels et accessoires.....	9
<b>Figure 5</b> : Entrée et répllication du SARS-CoV-2 dans la cellule, principalement le pneumocyte de type 2.....	11
<b>Figure 6</b> : Voies de transmission l'infection au SARS CoV-2.....	14
<b>Figure 7</b> : Symptômes et manifestations cliniques de la COVID 19 (OMS).....	15
<b>Figure 8</b> : Structure générale d'immunoglobine.....	18
<b>Figure 9</b> : Répartition des patients selon le sexe.....	38
<b>Figure 10</b> : Répartition des patients selon la tranche d'âge.....	38
<b>Figure 11</b> : Répartition des paramètres biochimiques des patients selon le sexe.....	39
<b>Figure 12</b> : Répartition des paramètres biochimiques des patients selon la tranche d'âge.....	40

# Table des matières

Remerciements

Dédicaces

Résumé

Absract

ملخص

Liste des abréviations

Liste des tableaux

Listes des figures

Introduction générale ..... 1

## Chapitre I: Covid-19 et SARS Cov-2

1. Covid-19 ..... 4

1.1 Historique ..... 4

1.2 Caractère épidémiologique à l'échelle mondiale ..... 5

2. Agent pathogène ..... 6

2.1 Taxonomie ..... 6

2.2 Origine ..... 7

2.3 Morphologie du SARS-CoV-2 ..... 7

2.4 Génome du SARS-CoV-2 ..... 9

2.5 Mode d'action et cycle de vie SARS-CoV-2..... 9

2.5.1 Mode d'action ..... 9

2.5.2 Cycle de vie ..... 10

2.6 Comparaison entre SARS CoV-2, SARS CoV et MERS..... 11

2.7 Variantes du SARS CoV-2 ..... 13

2.8 Mode de transmission ..... 13

2.8.1 Transmission par contact ..... 13

2.8.2 Transmission par aérosol ..... 13

2.8.3	Transmission par voie aérienne .....	13
2.8.4	Autre voix de transmission .....	14
3.	Symptômes et manifestations cliniques .....	14
4.	Facteurs de risques de mortalité et complication .....	16
5.	Diagnostic .....	16
5.1	Test moléculaire .....	17
5.2	Tests antigéniques.....	17
5.3	Tests immunologiques .....	17
5.4	ELISA.....	18
6.	Prévention .....	18
7.	Traitement et vaccins .....	19
7.1	Traitement.....	19
7.2	Vaccin.....	19
7.2.1	Rappel.....	19
7.2.2	Mécanismes immunitaires .....	20
7.2.3	Différents vaccins .....	20

## **Chapitre II: Profil biologique**

1	Le bilan glycémique.....	24
2	Le bilan rénal (Urée) .....	24
2.1	Variations des marqueurs rénaux aux cours de l'infection COVID-19.....	24
3	Bilan hépatique (Les transaminases : ASAT, ALAT) .....	25
3.1	Sensibilité et spécificité des transaminases .....	25
3.2	Les tests hépatiques et la COVID-19 .....	26
4	Bilan inflammatoire (Protéine C réactive).....	26
4.1	CRP et la réponse inflammatoire contre le COVID-19 .....	27
4.2	Intérêt clinique .....	28

### **Chapitre III: Matériel et méthodes**

1	Objectif .....	30
2	Population étudiée.....	30
3	Méthodologie de travail .....	30
3.1	Prélèvement de sang .....	30
3.2	Préparation des échantillons .....	30
3.3	Paramètres biochimiques .....	30
3.3.1	Dosage de glycémie : (Annexe 1).....	31
3.3.2	Dosage d'urée.....	31
3.3.3	Dosage de créatinine : (Annexe 3) .....	32
3.3.4	Dosage de TGO : (Annexe 4).....	33
3.3.5	Dosage de TGP : (Annexe 5) .....	34
3.3.6	Dosage de CRP : (Annexe 6) .....	35
4	Analyse statistique des données.....	36

### **Chapitre IV: Résultats et discussion**

1	Résultats.....	38
1.1	Caractéristiques de la population étudiée .....	38
1.1.1	Répartition des patients selon le sexe.....	38
1.1.2	Répartition des patients selon la tranche d'âge.....	38
1.2	Paramètres biochimiques .....	39
1.2.1	Répartition des paramètres biochimiques selon le sexe.....	39
1.2.2	Répartition des paramètres biochimiques selon la tranche d'âge.....	40
	Conclusion et recommandations .....	44
	Références .....	46

### **Annexes**

# **Introduction générale**

La maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) est une maladie provoquée par un virus de la famille des *Coronaviridae*, le SARS-CoV-2. Cette maladie infectieuse est une zoonose, dont l'origine est encore débattue, qui a émergé en décembre 2019 dans la ville de Wuhan, dans la province du Hubei en Chine. Elle s'est rapidement propagée, d'abord dans toute la Chine, puis dans le monde, provoquant une épidémie mondiale. Le nombre de cas infectés augmente de manière exponentielle dans le monde (**El kettani, 2019**).

À la fin du mois de mars 2020, la propagation rapide de l'infection s'est produite dans environ 206 pays à travers le monde. Pour le moment, les statistiques de l'OMS sur la pandémie de coronavirus ont révélé un nombre total de cas infectés de 53 millions et plus de 1 million de décès dans le monde.

La maladie se transmet par contact rapproché avec des personnes infectées. La majorité des personnes infectées présentent initialement une insuffisance respiratoire, mais certains d'entre eux évoluent vers une maladie plus systémique et un dysfonctionnement de plusieurs organes. Les personnes âgées et les personnes atteintes de comorbidités courent un risque accru de décès par la COVID-19 (**Levi et al., 2020**).

Les patients atteints par ce virus peuvent développer des symptômes allant jusqu'à l'insuffisance respiratoire aiguë sévère nécessitant une prise en charge en unité de réanimation. Actuellement, la majorité des études décrivant les caractéristiques épidémiologiques et cliniques des patients hospitalisés en réanimation proviennent d'Asie, d'Europe et d'Amérique du Nord. Les contextes épidémiologique et clinique africains étant très différents, nous ne savons pas à l'heure actuelle à quel point les observations générées dans ces continents sont applicables à l'Afrique. Actuellement, les données concernant des patients hospitalisés en réanimation en Afrique pour la pneumonie causée par la COVID-19 sont rares (**Joseph et al., 2021**).

Pour bien lutter contre cette épidémie, les autorités sanitaires Algériennes ont besoin d'identifier les profil clinique (par ex : âge, sexe, notion de contact avec un cas suspect/confirmé de COVID-19, principales plaintes cliniques) et biologique (par ex : présence ou non d'un syndrome inflammatoire biologique (SIB), d'une altération des fonctions rénales et/ou hépatiques) des patients hospitalisés pour Covid-19. De même, étant donné que la gravité du COVID-19 consiste en une altération de la fonction respiratoire, il est

primordial d'analyser les caractéristiques radiologiques de ces patients. La rapidité et l'étendue de la propagation virale du SARS-CoV-2 à travers le monde a conduit à de nombreuses publications évaluant les données cliniques, biologiques et radiologiques propres à chaque pays/régions. Il s'en sort que la COVID-19 est une pathologie systémique avec des réponses différentes selon les pays. En effet, il semble exister différents phénotypes de patients atteints de COVID-19. Cependant, aux meilleures connaissances des auteurs, aucune étude antérieure n'a élaboré le profil clinique, biologique et tomodensitométrique des patients Algériens hospitalisés pour COVID-19 (**Abdelbasset *et al.*, 2020**).

La présente étude s'inscrit dans ce cadre et a pour objectif de décrire le profil biologique de patients atteints de covid-19, recrutés à l'EPH SIDI-ALI-MOSTAGANEM dans le service de COVID ; à travers quelques marqueurs biochimiques (Glycémie, Urée, Créatinine, TGO, TGP et CRP).



# **Chapitre I**

## **Covid-19 et SARS Cov-2**

### 1. Covid-19

Définition COVID-19 ou maladie à coronavirus 2019 est une infection respiratoire due à un coronavirus qui peut se propager d'une personne à l'autre. C'est une maladie infectieuse (une zoonose), dont l'origine est encore débattue. Cette maladie a été identifiée pour la première fois lors d'une enquête sur une épidémie à Wuhan, en Chine, et s'est rapidement propagée à travers le monde pour devenir la première pandémie causée par un coronavirus. Le coronavirus SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2, francisé en SRAS-CoV-2 (Syndrome Respiratoire Aigu Sévère), initialement 2019-nCoV puis "SARS-CoV-2 cette maladie a été renommée COVID-19 par l'OMS, abréviation de « Corona Virus Disease 2019. ( **Bahrami et Ferns, 2020**)

#### 1.1 Historique

Les coronavirus existent probablement depuis au moins des centaines de millions d'années, mais du point de vue de l'épidémiologie et de l'histoire médicale, c'est au XXI<sup>e</sup> siècle qu'ils ont pris de l'importance (**Saluzzo et al, 2013**).

C'était en 1930 aux Etats Unis que la première maladie due à un coronavirus a été observée, chez des volailles. Une année après, un médecin avait décrit dans un article que c'est une maladie qui cause une détresse respiratoire chez la poule et une diminution de la ponte et de la qualité des œufs. Depuis, des recherches sur la maladie continuaient :

En 1937, l'agent infectieux, le virus de la bronchite infectieuse aviaire (IBV pour *Infectious Bronchitis Virus*) a été isolé. En 1946, un autre coronavirus a été identifié, le Coronavirus de la gastro-entérite transmissible porcine (TGEV) (**Scott, 1999**). En 1965, le premier coronavirus infectant l'être humain (la souche B814) a été découvert. Et rapidement, d'autres virus sont apparus (229 E en 1966 et OC43 en 1967), qui sont responsables des infections de rhumes, plus ou moins graves, selon les personnes (**Leitner, 1996**).

Entre novembre 2002 et juillet 2003, un agent infectieux a causé une épidémie de pneumonie atypique dans la province de Guangdong, au Sud de la Chine. Se caractérisent généralement par une fièvre élevée et des symptômes respiratoire légers, mais évoluant rapidement vers une pneumonie en quelques jours. L'agent responsable du syndrome respiratoire aigue sévère

(SRAS) est nommé SARS-CoV ayant infecté 8437 individus et causé 813 décès dans le monde représentant ainsi la première pandémie bien documentée de ce siècle (**Zhong, 2003**).

En septembre 2012, un coronavirus nommé MERS-CoV (*Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus*) isolé chez un patient âgé de 60 atteint d'une pneumonie sévère a émergé au Moyen-Orient, à Jeddah en Arabie Saoudite (**Colvero, 2021**).

Le dernier coronavirus humain (ou récemment humanisé, très probablement à partir d'une ou plusieurs souches portées par des chauves-souris) semble avoir émergé à Wuhan en Chine en 2019 : le SARS-CoV-2. La maladie qu'il cause (Covid-19) a provoqué en quelques mois la première grande pandémie à coronavirus (**Petersen, 2020**).

### 1.2 Caractère épidémiologique à l'échelle mondiale

En fin décembre 2019, une série de cas de pneumonie virale provoquée par un nouveau coronavirus est apparue à Wuhan, en Chine, et s'est rapidement propagée sur tous les continents. Ce coronavirus, identifié sur prélèvements des voies aériennes, a été nommé SARSCoV-2 pour Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 par l'ICTV (International Committee On Taxonomy of Viruses). La maladie qu'il provoque a été dénommée COVID-19 pour Coronavirus Disease 2019 par l'OMS.

Le 30 janvier, l'épidémie a été déclarée comme urgence de santé publique de portée internationale (USPPI) par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et déclarée comme pandémie mondiale le 11 mars 2020.

En effet, après l'Asie, l'Europe, les États-Unis et l'Iran, l'Afrique a été initialement moins touchée, mais la situation épidémiologique a changé rapidement et la pandémie s'est étendue à presque tout le continent en très peu de temps, notamment en Afrique du Sud, en Égypte, au Maroc et en Algérie. (**OMS, 2020**)

A la date du 31 janvier 2021, selon l'OMS, le nombre de patients contractant le COVID-19 dans le monde était de 102 139 771 dont 2 211 762 décédés.

À l'échelle mondiale, le nombre de nouveaux cas hebdomadaires a continué de baisser depuis le pic de janvier 2022.

Au cours de la semaine du 13 au 19 juin 2022, plus de 3,3 millions de cas ont été signalés, soit une diminution de 4 % par rapport à la semaine précédente. Le nombre de nouveaux décès

hebdomadaires a diminué de 16 % par rapport à la semaine précédente, avec plus de 7 500 décès signalés.

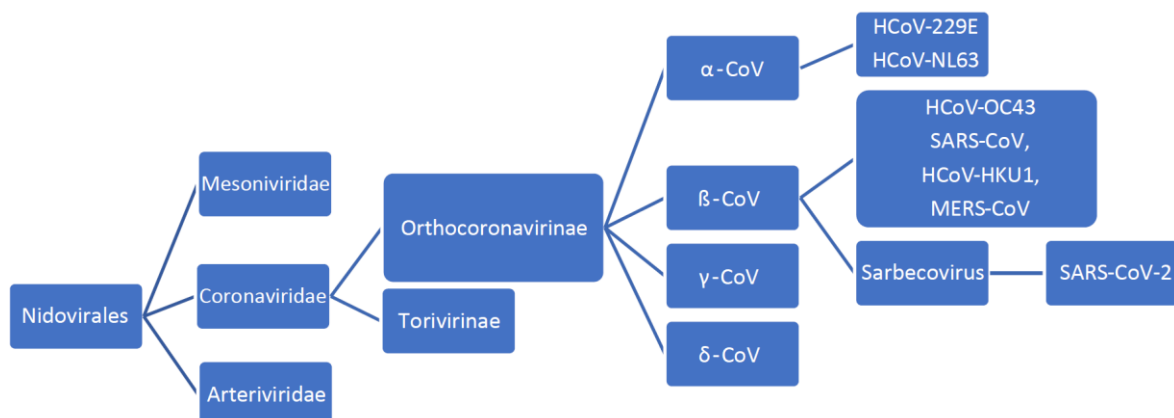
Au 19 juin 2022, plus de 536 millions de cas confirmés et plus de 6,3 millions de décès ont été signalés dans le monde.

Au Algérie, Il y a eu 266 049 cas de contamination et 6 875 décès liés au coronavirus recensés dans le pays depuis le début de l'épidémie. (WHO, 2022)

## 2. Agent pathogène

### 2.1 Taxonomie

Ce virus est officiellement reconnu par le Comité international responsable de la taxonomie des virus, comme étant apparenté au coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV). Le SARS-CoV-2 est le virus responsable de la COVID-19. Le réservoir viral peut être des chauves-souris, vu la forte homologie du SARS-CoV-2 avec d'autres virus de type SARS trouvés chez les chauves-souris. Les Coronavirus sont des virus à ARN, ils appartiennent à l'ordre des Nidovirales et plus particulièrement, à la famille des Coronaviridae. Ces virus sont retrouvés majoritairement chez les oiseaux et les mammifères. Cette famille est composée de 4 genres : Alpha, Beta, Gamma et Delta-coronavirus. Le SRAS-CoV-2 appartient à l'ordre des Nidovirales, à la famille des Coronaviridae, à la sous-famille des Orthocoronavirinae, au genre Betacoronavirinae et au sous-genre Sarbecovirus (figure 1).



**Figure 1** : Classification des coronavirus humains (Ravi *et al*, 2022).

### 2.2 Origine

Le génome du SARS-CoV-2 présente, 79,6 % et près de 50 % de similitude avec les coronavirus de type SARS-CoV et MERS-CoV, respectivement (**Yang *et al.*, 2020**). Le SARS-CoV-2 présente 96 % d'homologie au niveau du génome entier avec le coronavirus de la chauve-souris (Zhou, 2020). Il existe sept domaines de réplication conservés dans le gène ORF1ab du SARSCoV-2 qui partagent une identité de séquence de 94,4 % avec le SARS-CoV. En outre, une courte région RdRp provenant d'un coronavirus de chauve-souris appelé BatCoV RaTG13 a démontré une identité de séquence élevée avec le SARS-CoV-2 (**Xiong *et al.*, 2020**).

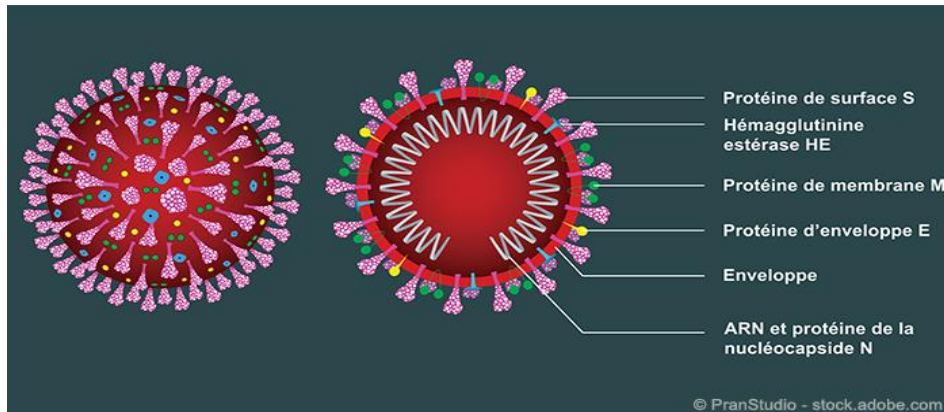
Le séquençage complet de cet ARN a donné lieu à une concordance de séquence génomique complète de 96,2 %. La protéine de liaison aux récepteurs spike S du SARS-CoV-2, qui présentait une grande diversité dans d'autres CoV était identique à 93,1 % au gène S de RaTG13, à l'exception de trois courtes insertions dans l'extrémité N-terminale et quatre changements de résidus clés sur cinq dans le motif de liaison aux récepteurs (**Tang *et al.*, 2020**). Par ailleurs, l'étude de la région codante du génome du SRAS-CoV-2 a montré que les nucléotides et les acides aminés de cette région présentent une ressemblance de 92,67 % et 96,92 % au niveau des nucléotides et 97,82 % et 98,67 % au niveau des acides aminés avec le génome du CoV du pangolin et de la chauve-souris (**Tiwari *et al.*, 2020**).

Ces données phylogénétiques soutiennent la théorie de l'origine chauve-souris du SRAS-CoV-2 et que le SARS-CoV-2 pourrait avoir évolué naturellement à partir du coronavirus de chauve-souris RaTG13 (Daniloski *et al.*, 2020). Cependant, des recherches supplémentaires sont encore nécessaires pour clarifier la présence d'un hôte intermédiaire qui a favorisé la transmission du virus, car certains éléments indiquent que le virus n'a pas été transmis de la chauve-souris à l'homme (**Harapan *et al.*, 2020**).

### 2.3 Morphologie du SARS-CoV-2

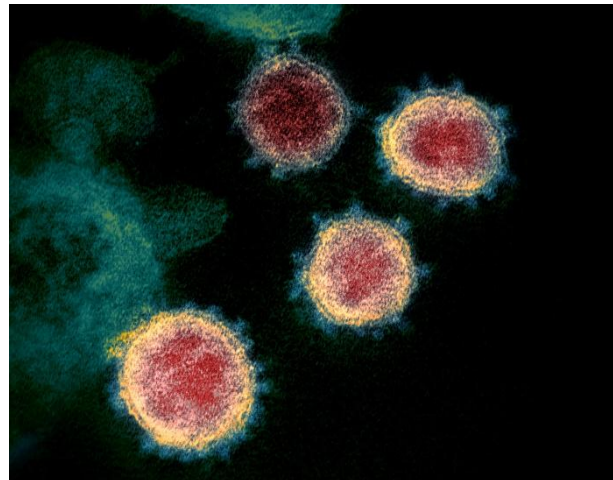
Les coronavirus sont des particules sphériques, associées à un ARN simple brin positif, non segmenté. Ils ont une nucléoprotéine, une capsid, une matrice et une protéine S. Le nom coronavirus provient de l'aspect en couronne des spicules formés par la protéine-S à la surface de l'enveloppe virale au microscope électronique. Le SARS-CoV-2 diffère des autres coronavirus en codant pour une glycoprotéine supplémentaire qui possède des propriétés d'acétyl estérase et d'hémagglutination (HE) (**Keenan, 2020**).

Le SARS-CoV-2 forme une particule sphérique d'un diamètre de 100-160 nm composés d'ARN simple brin polarisé positivement et de cinq protéines de structures : la protéine Spike sous forme trimérique qui se lie au récepteur cellulaire, trois autres protéines transmembranaires (la glycoprotéine d'enveloppe (E), de membrane (M) et l'Hémagglutinine-Estérase [HE]) et la protéine de capsid (N). La nucléocapside formée de l'ARN viral complexé à la protéine N est enchâssée à l'intérieur de l'enveloppe. (Keenan ,2020).



**Figure 2 :** Structure du coronavirus SARS-Cov-2. [1] (<http://www.academe-science.fr>)

L'observation au microscope électronique du corona virus nous montre que sa forme est sphérique et son allure est couronnée d'où le nom de corona.

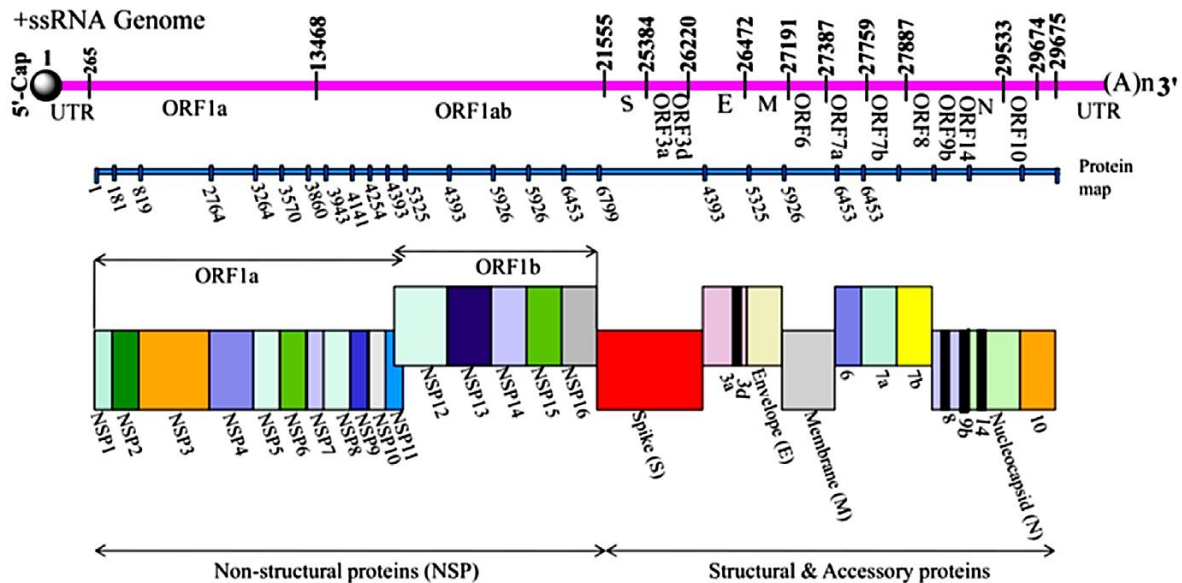


**Figure 3 :** Microscopie électronique à transmission du SRAS-CoV2 également connu sous le nom de 2019-nCoV, virus qui provoque la Covid-19. Isolé d'un patient aux États-Unis ( <https://www.flickr.com>).

## 2.4 Génome du SARS-CoV-2

Le génome du SARS-CoV-2 comprend environ 30 000 nucléotides organisés en gènes spécifiques, codant pour des protéines structurales et des protéines non structurales (Nsps). Les deux tiers du génome codent pour un vaste gène réplicase (composé de : Orf1a et Orf1b) qui sera traduit en deux polyprotéines, et par la suite clivées en seize protéines non structurales indispensables à la réplication virale. Le tiers restant du génome code essentiellement pour les protéines de structures du virus, dont quatre glycoprotéines membranaires (Keenan, 2020) :

- Glycoprotéine de surface (S), responsable de la reconnaissance des cellules hôtes
- Protéines membranaires (M), responsables de la mise en forme des virions
- Protéines d'enveloppe (E), responsables de l'assemblage et de la libération des virions
- Protéines de la nucléocapside (N) sont impliquées dans l'empaquetage du génome de l'ARN et des virions et jouent un rôle d'inhibiteur de l'interféron (IFN).



**Figure 4 :** Arrangement génomique du SRAS-CoV-2 montrant l'arrangement séquentiel de divers gènes non structurels, structurels et accessoires (Yadav *et al*, 2021).

## 2.5 Mode d'action et cycle de vie SARS-CoV-2

### 2.5.1 Mode d'action

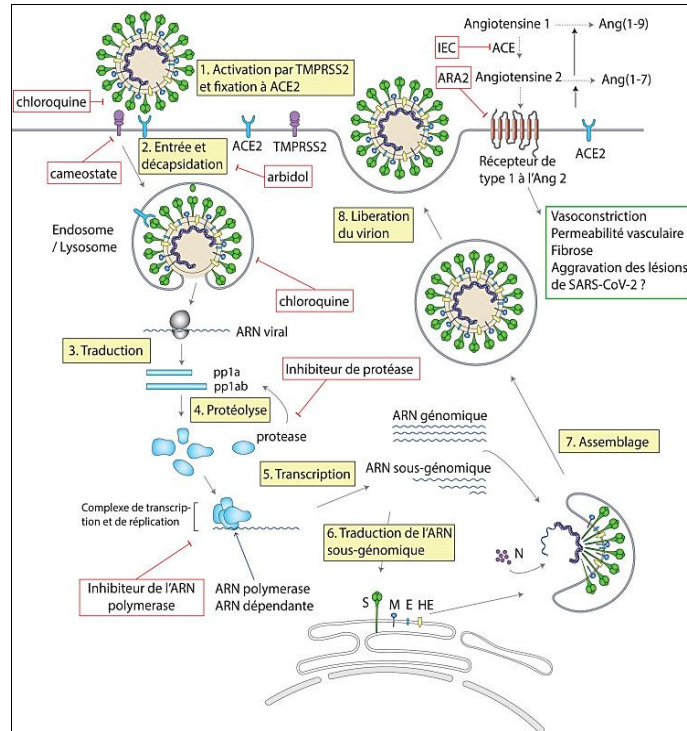
Le SARS-CoV-2 infecte principalement les cellules épithéliales bronchiques ciliées et les pneumocytes de type II, où il se lie au récepteur de surface, l'enzyme de conversion de

l'angiotensine 2 (ACE2), par l'intermédiaire de la glycoprotéine S située à sa surface. Lorsque la glycoprotéine S se lie à l'ACE2, le clivage de la protéine trimère S est déclenché par la protéase transmembranaire sérine 2 associée à la surface cellulaire (TMPRSS2) et la cathepsine. La glycoprotéine S comprend deux sous-unités, S1 et S2. La sous-unité S1 détermine la gamme d'hôtes et le tropisme cellulaire et facilite l'attachement viral aux cellules - cibles. La sous-unité S2 est une unité qui intervient dans la fusion des membranes virales et cellulaires, assurant l'entrée virale par endocytose. L'affinité entre les protéines de surface du virus et ses récepteurs est une étape cruciale pour l'entrée virale. Comprendre le mécanisme du SARS-CoV-2 pourrait fournir plus d'informations sur la transmission virale et révéler des cibles thérapeutiques. Une étude récente a montré que l'affinité entre la glycoprotéine S du SARS-CoV-2 et l'efficacité de liaison de l'ACE2 est 10 à 20 fois plus élevée que celle du SARS-CoV, ce qui pourrait expliquer la capacité hautement infectieuse du SARS-CoV-2 (Daoui, 2021).

### 2.5.2 Cycle de vie

Après fixation de la protéine S sur le récepteur ACE2 et activation par clivage de S par la protéase membranaire TMPRSS2 (1), le complexe viral est endocyté (figure 5). La fusion membranaire libère la nucléocapside dans le cytosol (2) où le gène réplicase (*ORF1a* et *ORF1b*) de l'ARN viral est traduit en polyprotéines pp1a et PP1ab (3). La protéolyse de ces polyprotéines par la protéase encodée par *ORF1a* (4) donnera les protéines formant un vaste complexe de transcription et de réplication (5). Ce complexe protéique permet de reproduire l'ARN génomique et, via la synthèse d'ARN sous-génomique, de former les protéines de structures virales (6). Les nouvelles particules virales sont assemblées à partir de l'ARN génomique, de la protéine de capsid et des glycoprotéines d'enveloppe (7). La diminution de l'expression membranaire d'ACE2 résultant de l'endocytose du complexe viral pourrait activer localement le système rénine-angiotensine-aldostérone et aggraver les lésions pulmonaires.





**Figure 5 :** Entrée et répllication du SARS-CoV-2 dans la cellule, principalement le pneumocyte de type 2. (bonny, 2020) ORF (Opening Reading Frame) ; TMPRSS2 (Transmembrane Protéase Serine 2) ; ACE (Enzyme de conversion de l'angiotensine) ; IEC (Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion); ARA2 (Inhibiteur du récepteur à l'angiotensine 2).

## 2.6 Comparaison entre SARS CoV-2, SARS CoV et MERS

Le SARS-CoV-2 est un bêta-corona virus qui partage des similitudes avec les virus SARS et MERS (syndrome respiratoire du Moyen-Orient), auparavant responsables de pandémies en 2003 et 2012. Le nouveau coronavirus SARS-CoV-2 se montre moins mortel mais bien plus transmissible que le MERS-CoV ou le SARS-CoV. (Yung-fang *et al*, 2020). (Tableau ci-dessous)

**Tableau 1 : Caractéristiques des virus SARS-CoV-2, SARS CoV et MERS CoV (El kettani, 2019)**

<b>Virus</b>	<b>Sars-CoV-2</b>	<b>Sars-CoV (Ou SARS-CoV-1)</b>	<b>MERS-CoV</b>
<b>Maladie</b>	Covid-19	SRAS (Syndrome respiratoire aigüe sévère)	MERS (Syndrome respiratoire du Moyen-Orient)
<b>Année d'apparition</b>	Décembre 2019	Novembre 2002	Avril 2012
<b>Symptômes</b>	D'une maladie asymptomatique ou bénigne à une détresse aigüe des voies respiratoires supérieures et à une défaillance multi-organique entraînant la mort. Varie entre les individus. Des vomissements et des diarrhées sont également signalés.	D'une maladie asymptomatique ou bénigne à une défaillance multi-organique entraînant la mort. Varie entre les individus. Des vomissements et des diarrhées sont également signalés.	D'une maladie asymptomatique ou bénigne à une défaillance multi-organique entraînant la mort. Varie entre les individus. Des vomissements et des diarrhées sont également signalés.
<b>Transmission interhumaine</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gouttelettes respiratoires</li> <li>• Contact étroit avec des patients malades</li> <li>• Fécale-orale</li> <li>• Aérosol</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gouttelettes respiratoires</li> <li>• Contact étroit avec des patients malade</li> <li>• Fécale-orale</li> <li>• Aérosol</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gouttelettes respiratoires</li> <li>• Contact étroit avec des patients/ chameaux malades</li> </ul>
<b>Période d'incubation</b>	4-12 jours	2-7 jours	5-15 jours
<b>Taux de mortalité</b>	6.6 %	9.6%	34.3%
<b>Réservoir</b>	La chauve-souris	La chauve-souris	
<b>Origine</b>	Hubie, Chine	Guangdong-Chine	Arabie saoudite
<b>Récepteur cible</b>	ACE-2	ACE-2	DPP4, également connu sous le nom de CD26

### 2.7 Variantes du SARS CoV-2

À ce stade, cinq variants sont considérés par l'OMS comme "préoccupants", ceux qui ont d'abord été détectés en Angleterre, en Afrique du Sud puis au Brésil (deux variants y ont été observés dont le classé préoccupant). En octobre 2020, un quatrième variant apparu en Inde a fait l'objet d'une attention particulière. Ce pays de 1,3 milliard d'habitants a connu une explosion de cas et est inscrit sur liste rouge par d'autres nations. Fin novembre 2021, c'est le variant Omicron, détecté en Afrique du sud qui suscitait l'inquiétude partout dans le monde. Pour faciliter les débats publics sur les variants, l'OMS a décidé de nommer les variants à l'aide du nom des lettres de l'alphabet grec (alpha, bêta, gamma, delta...), plus accessible à un public non scientifique et qui permet d'éviter de stigmatiser le pays où ce variant est initialement découvert. (<https://information.tv5monde.com>)

### 2.8 Mode de transmission

Il existe trois voies de transmission principales pour la COVID-19 (figure ci-dessous) :

#### 2.8.1 Transmission par contact

Elle peut se produire lorsqu'un sujet touche une surface ou un objet contaminé par le virus et touche ensuite sa bouche, son nez ou ses yeux (**El kettani, 2019**).

#### 2.8.2 Transmission par aérosol

Elle peut se produire lorsque des gouttelettes respiratoires se mélangent dans l'air, formant des aérosols et peuvent provoquer une infection lors de l'inhalation de fortes doses dans un environnement fermé. Cependant, considérant que la transmission de la COVID-19 se produit principalement lorsqu'une personne infectée projette des gouttelettes à proximité d'une autre personne est l'important pouvoir de dilution de l'air ambiant, le risque d'être infecté par le virus dans l'environnement extérieur est considéré comme faible lorsque les mesures sont respectées (**OMS, 2020**).

#### 2.8.3 Transmission par voie aérienne

Les gouttelettes de postillons émises au cours des efforts de toux mais aussi de la parole (**OMS, 2020**).

En plus de se trois voies, une étude a également indiqué le système digestif comme voie de transmission potentielle de l'infection au SARS COV-2. Etant donné que les patients présentaient des symptômes d'inconfort abdominal et de diarrhée, les chercheurs ont analysé

quatre ensembles de données avec des transcriptions unicellulaires du système digestif et ont constaté que l'ACE2 était fortement exprimée dans les entérocytes absorbants de l'iléon et du côlon.



**Figure 6 :** Voies de transmission l'infection au SARS CoV-2 (Maarouf, 2021).

### 2.8.4 Autre voie de transmission

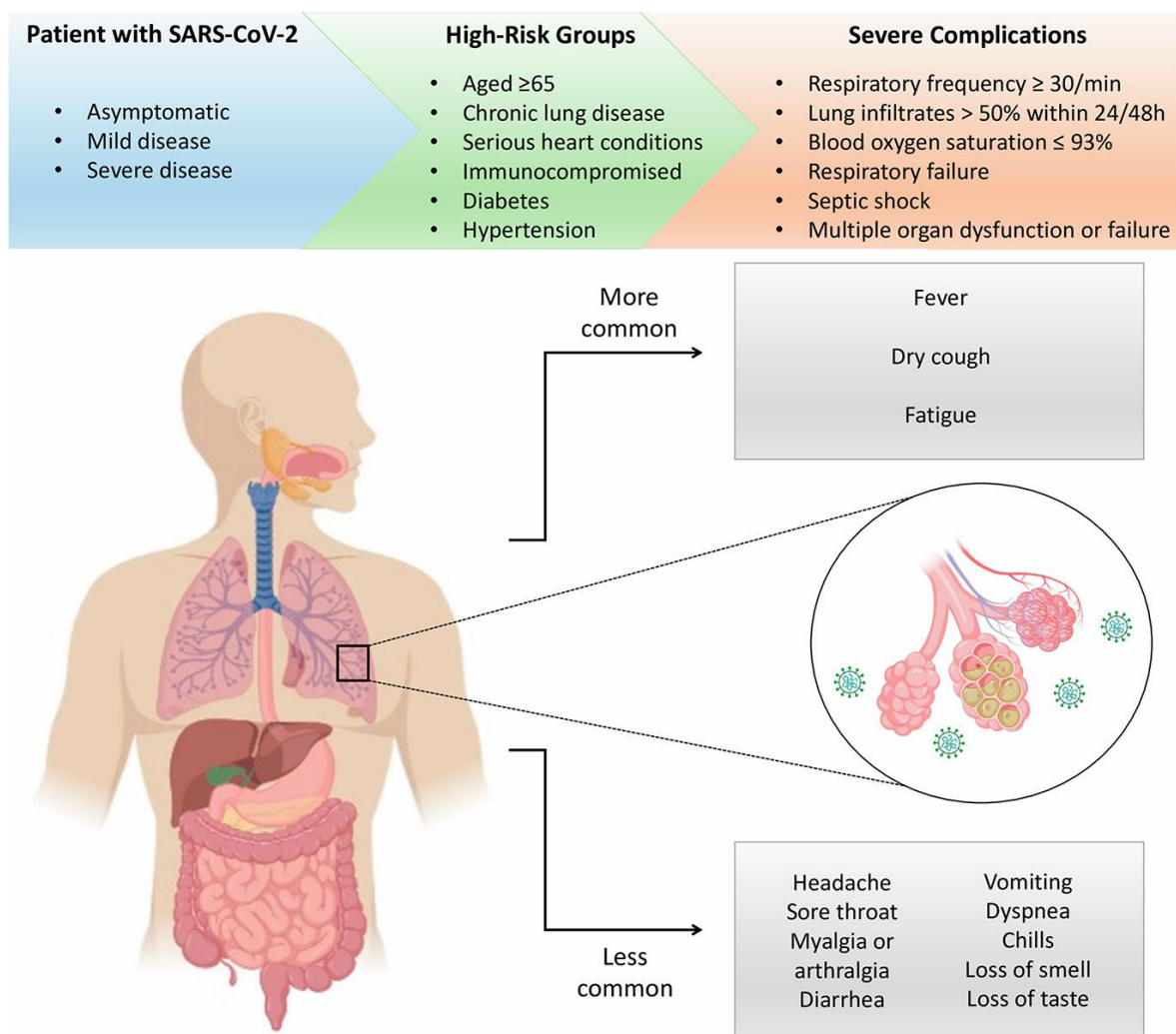
L'isolement de l'ARN viral dans les urines reste à ce jour très peu décrit, la possibilité d'une transmission sexuelle du virus est toujours en cours d'étude. A noter qu'il existe des porteurs asymptomatiques pouvant le transmettre (Daoui, 2021).

## 3. Symptômes et manifestations cliniques

Les patients atteints de COVID-19 ont une maladie respiratoire légère à sévère. Les symptômes les plus fréquents sont la fièvre, la toux sèche et la fatigue. D'autres symptômes moins courants peuvent également apparaître chez certaines personnes, comme des courbatures et des douleurs, une congestion nasale, des maux de tête, une conjonctivite, des maux de gorge, une diarrhée, une perte du goût ou de l'odorat, une éruption cutanée ou une décoloration des doigts de la main ou du pied. Ces symptômes sont généralement bénins et apparaissent de manière progressive. Certaines personnes, bien qu'infectées, ne présentent que des symptômes très discrets.

La plupart des patients (environ 80 %) guérissent sans qu'il soit nécessaire de les hospitaliser. Environ une personne sur cinq contractants la maladie présente des symptômes graves, notamment des difficultés à respirer. Les personnes plus âgées et celles qui ont d'autres problèmes de santé (hypertension artérielle, problèmes cardiaques ou pulmonaires, diabète ou cancer) ont plus de risque de présenter des symptômes graves (Jin *et al*, 2020).

La période d'incubation moyenne (le moment de l'exposition à l'apparition des symptômes) de la COVID-19 est d'environ 5 jours et la pneumonie survient dans un délai moyen de 8 jours à compter de l'apparition de la maladie. Environ 97 % des personnes infectées qui développent des manifestations cliniques le feront dans les 11 jours suivant l'infection. L'intervalle moyen entre l'apparition des symptômes et l'admission à l'hôpital est de 7 jours (3 à 9 jours). Les personnes de tout âge sont sensibles à l'infection par le SRAS-CoV-2. Les hommes (≥65 ans) atteints de comorbidités sont plus susceptibles de développer une maladie respiratoire grave nécessitant une hospitalisation, tandis que la plupart des jeunes et des enfants souffrent d'une infection asymptomatique ou d'une maladie bénigne (figure 7).



**Figure 7 :** Symptômes et manifestations cliniques de la COVID 19 (OMS). Les patients infectés par le SRAS-CoV-2 peuvent être asymptomatiques, développer une maladie bénigne avec divers symptômes ou évoluer vers une maladie grave. Les cas de COVID-19 avec des

complications graves sont plus fréquemment présentés par les patients du groupe à haut risque. (Sevrino et al, 2022)

### 4. Facteurs de risques de mortalité et complication

La COVID-19 peut être considérée comme une maladie virale systémique en raison de son implication dans plusieurs systèmes d'organes majeurs. Les patients présentant un âge avancé et des affections comorbides telles que l'obésité, le diabète sucré, les maladies pulmonaires chroniques, les maladies cardiovasculaires, les maladies rénales chroniques, les maladies hépatiques chroniques et les affections néoplasiques risquent de développer une COVID-19 sévère et ses complications associées.

La complication la plus courante est une détérioration clinique progressive ou soudaine entraînant une insuffisance respiratoire aiguë et un SDRA et/ou une défaillance multiviscérale entraînant la mort. Les patients atteints de la maladie COVID-19 courent également un risque accru de développer des complications prothrombotiques telles que l'EP, la TVP, l'IM, les AVC ischémiques et la thrombose artérielle. L'atteinte du système cardiovasculaire entraîne des arythmies malignes, une cardiomyopathie et un choc cardiogénique. Des complications gastro-intestinales telles que l'ischémie intestinale, la transaminite, les saignements gastro-intestinaux, la pancréatite, le syndrome d'Ogilvie, l'ischémie mésentérique et l'iléus sévère sont souvent observées chez les patients gravement malades atteints de COVID-19. L'insuffisance rénale aiguë est la manifestation extrapulmonaire la plus courante de la COVID-19 et est associée à un risque accru de mortalité. (Doumbia, 2022)

### 5. Diagnostic

Il est essentiel de détecter le SARS-CoV2 à un stade précoce et d'isoler immédiatement la personne infectée de la population saine. Les échantillons sanguins et respiratoires, notamment de gorge, oropharyngés et nasaux, et de salive sur des patients suspects sont utilisés comme échantillons cliniques pour la détection des virus respiratoires. Les échantillons sont soumis à des tests moléculaires, sérologiques et antigéniques spécifiques au COVID-19 pour le diagnostic. Le diagnostic de COVID-19 repose sur un ensemble de critères épidémiologiques, de symptômes cliniques ainsi que sur des examens biologiques et d'imagerie. La qualité de la réalisation des prélèvements (écouvillon nasal profond) et la durée de transport vers les laboratoires sont essentielles pour éviter les faux négatifs (Castro, 2020). Les méthodes de diagnostic les plus usuellement pratiquées sont :

### 5.1 Test moléculaire

La réaction en chaîne par transcription inverse-polymérase (RT-PCR) : est actuellement l'une des méthodes d'analyses biologiques les plus largement utilisées pour détecter, suivre et étudier le virus SARS-CoV-2 ; elle permet de déterminer si une personne est porteuse du virus au moment du test. La méthode utilise des marqueurs fluorescents pour détecter le matériel génétique ciblé. La transcription inverse est un processus dont la transcriptase inverse, ou rétrotranscriptase, est une enzyme qui permet de convertir l'ARN en ADN. Ainsi l'ADN peut être amplifié ce qui est un élément-clé du processus RT-PCR en temps réel pour la détection des virus. Le test par PCR est positif 1 à 2 jours avant le début des symptômes et dans les deux à trois semaines suivantes (Li et Yao, 2020).

### 5.2 Tests antigéniques

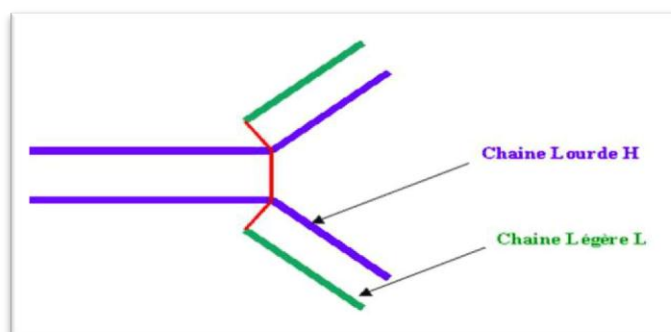
Un antigène est la partie d'un pathogène qui déclenche une réponse immunitaire. Les méthodes antigéniques détectent la présence des protéines spécifiques du SRAS-CoV-2. En général, elles se focalisent sur la protéine N, la plus répandue dans la composition de ce virus. Les tests de diagnostic rapides basés sur la détection d'antigènes détectent la présence de protéines virales (antigènes) exprimées par le virus SARS-COV-2 dans un échantillon prélevé au niveau des voies respiratoires (écouvillonnage oro ou nasopharyngé, crachats). Si l'antigène cible est présent en concentration suffisante dans l'échantillon, il se lie à des anticorps spécifiques fixés sur une bande de papier enfermée dans un boîtier en plastique et génère un signal visuellement détectable, généralement dans les 30mn.

Ces tests sont rapides et d'une haute spécificité, mais ils sont caractérisés par une faible sensibilité. 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'Organisation mondiale de la santé (OMS) dans sa position du 08 avril 2020.

### 5.3 Tests immunologiques

Les anticorps forment dans leur ensemble une famille de protéines plasmatiques connues sous le nom d'immunoglobulines. Les anticorps sont produits par les cellules B. La molécule d'immunoglobuline a une forme en Y. Elle est constituée de trois segments de taille égale reliés par une zone de jonction flexible. Toutes les immunoglobulines ont une structure de

base identique. Elles sont formées de deux paires de chaînes lourdes et légères reliées par des ponts disulfures (Avril, 2013).



**Figure 8 :** Structure général d'immunoglobine (Avril, 2013).

### 5.4 ELISA

Technique de dosage d'immunoabsorption par enzyme liée « Enzyme-Linked Immuno Assay » ou test ELISA est un test immunologique qui permet la détection ou le dosage de molécules dans un échantillon biologique. Le test ELISA est principalement utilisé en immunologie afin de détecter et/ou doser la présence de protéines, d'anticorps ou d'antigènes dans un échantillon. Ce test sérologique détecte notamment les anticorps produits par l'organisme en réponse à la contamination virale. Ce test permet de visualiser, à partir d'un échantillon biologique, les réactions entre un antigène - corps considéré comme étranger par l'organisme vivant - et un anticorps à l'aide d'une réaction colorée produite par un marqueur enzymatique - généralement la phosphatase alcaline et la peroxydase - préalablement fixé à l'anticorps (Mechtouf et Dahmoune, 2021).

La réaction colorée permet de confirmer l'identification de la bactérie isolée ou la présence du virus recherché et l'intensité de la couleur donne une indication de la quantité d'antigènes ou d'anticorps dans l'échantillon donné. A réaliser plus de 2 à 3 semaines après le début des symptômes, le test ELISA permet d'identifier, en moins d'une heure, la présence des anticorps anti-SARS-CoV-2 (Mechtouf et Dahmoune, 2021).

## 6. Prévention

Il est important de prévenir la propagation de COVID-19, car il est très contagieux et dangereux pour certaines personnes, comme celles dont le système immunitaire est défaillant



et les personnes les plus âgés (plus de 60 ans). Selon l'OMS, les moyens de prévention efficaces pour ne pas contracter la COVID-19, mais aussi pour éviter sa propagation, sont :

- Se laver les mains régulièrement ou utiliser une solution hydroalcoolique. Cela permet d'éliminer les microbes, y compris les virus qui peuvent être sur vos mains.
- Tousser ou éternuer dans votre coude, ou dans un mouchoir.
- Éviter de vous toucher les yeux, le nez et la bouche.
- Utiliser des mouchoirs à usage unique.
- Saluer sans serrer la main.
- Conserver une distance d'au moins 1,5 mètre avec tout interlocuteur (**Adhikari *et al.*, 2020**).

## 7. Traitement et vaccins

### 7.1 Traitement

Le traitement du COVID-19 repose initialement sur la prévention de la contamination. Cependant, la plupart des symptômes de la maladie sont traitables et une prise en charge médicale rapide peut atténuer les risques.

La chloroquine semble un traitement efficace pour la prévention et le traitement de la pneumonie à COVID-19. L'hydroxychloroquine a probablement la même action sur les virus que celle de la chloroquine puisque le mécanisme d'action de ces deux molécules est identique, et l'hydroxychloroquine peut être prescrite pendant de longues périodes, ce qui serait donc, le premier choix dans le traitement du COVID-19 (**Felsenstein, 2020**).

### 7.2 Vaccin

#### 7.2.1 Rappel

Nous possédons naturellement un système de défense contre les éléments étrangers à notre organisme, telles les bactéries et autres micro-organismes, système qui constitue notre immunité innée. Mais ce système de défense n'existe pas vis-à-vis de tous les micro-organismes, dont nous sommes la cible ou bien est insuffisant pour nous protéger, notamment contre ces microorganismes particulièrement virulents ou en infection aiguë. La vaccination a été développée pour compléter en quelque sorte notre immunité innée : elle développe dans l'organisme une immunité acquise (**Canoui et Launay, 2019**).

Une fois l'agent infectieux identifié, isolé et analysé, on injecte au sujet à vacciner ce micro-organisme, soit inactivé, soit vivant, mais atténué, soit encore un élément purifié de ce même micro-organisme. Lors d'un contact ultérieur avec le micro-organisme, ces anticorps le reconnaîtront, le prépareront et permettront à des cellules immunitaires spécialisées de le neutraliser, voire de le détruire, supprimant ainsi la possibilité d'infection. Grâce à la « mémoire » des lymphocytes spécialisés du système immunitaire, la protection acquise va persister pour des durées variables, parfois pour toute l'existence. Elle ne vaudra parfois que pour des périodes limitées dans le temps : dans ce cas, des rappels de vaccination seront nécessaires (**Canouï et Launay, 2019**).

### 7.2.2 Mécanismes immunitaires

La Covid-19 semble provoquer, chez de nombreux patients, une réponse immunitaire excessive, difficilement contrôlable, et qui peut même aller jusqu'à leur mort. Par ailleurs, le virus dispose de plusieurs moyens pour échapper ou éviter les réponses immunitaires : la réponse innée d'un côté, l'adaptative de l'autre. Le développement des différents vaccins nécessite d'identifier les antigènes que les anticorps pourraient neutraliser, ce qui éviterait à l'hôte humain la maladie. Le SARS CoV-2 dispose de quatre protéines structurales, dont la spicule, responsable de la fixation et de l'entrée du virus dans les cellules hôtes (**Felsenstein, 2020**).

Toutes ces protéines sont candidates à être la cible d'un vaccin, mais le blocage de l'entrée du virus est la voie la plus prometteuse : si le virus ne peut se fixer sur la cellule et donc y entrer, il est nécessairement voué à s'étioler et à disparaître. Il s'ensuit que la plupart des vaccins ont ciblé la protéine-spicule dite S, comme agent inducteur des anticorps qui vont neutraliser le virus et stimuler la réponse immunitaire adéquate de l'organisme (**Felsenstein, 2020**).

### 7.2.3 Différents vaccins

De nombreux types de vaccins sont déjà développés et qui ont été précommandés par l'union européenne (**Moser, Muriel, 2020**).

- **AstraZeneca**

Le vaccin produit conjointement par AstraZeneca et l'Université d'Oxford se base, lui, sur la technologie du virus vectorisé. Il s'agit d'un virus ADN -appelé adénovirus- prélevé sur le chimpanzé. Par manipulation génétique, on lui a retiré les gènes qui lui permettraient de se

dupliquer chez le sujet vacciné. Ces gènes sont alors remplacés par ceux du SARSCoV-2 codant pour la protéine S. Ce type de vaccin a aussi reçu le nom de vaccin vectorisé à virus incompetent pour la duplication (replication-incompetent vector vaccine) (**Maarouf, 2021**)

- **Pfizer-BioNTech**

Pfizer développé par CureVac est basé sur l'utilisation de l'ARN messenger. Le principe de ce vaccin est de fournir à la machinerie de la cellule-hôte l'élément qui lui permettra de synthétiser la protéine spicule S. Cet ARN messenger doit entrer dans la cellule et pour franchir cette étape indispensable, il est fourni sous forme d'une très petite particule, une nanoparticule, qui fusionne avec la membrane cellulaire. L'ARNm sera alors dupliqué dans la cellule et traduit en la fameuse protéine S. Il devrait être ensuite rapidement éliminé par la même cellule (**Maarouf, 2021**).

- **Moderna :**

Après le vaccin Pfizer/BioNTech, le vaccin Moderna a été le second vaccin anti-covid 19 à être approuvé le 6 janvier par l'agence européenne des médicaments (EMA). Ce vaccin était déjà autorisé aux Etats-Unis depuis le 18 décembre 2020. La décision devait être donnée le 12 janvier, mais face au nombre de contaminations qui continue d'augmenter et la lenteur de la vaccination, l'Europe avait avancé d'urgence sa réunion pour décider du sort du vaccin Moderna. En France, la Haute Autorité de Santé a donné son feu vert le 8, dernière étape avant qu'il puisse être distribué, comme le vaccin Pfizer. Depuis le 8 novembre 2021, le vaccin Moderna est déconseillé aux moins de 30 ans à cause d'un risque de myocardite et péricardite élevé. (<https://www.doctissimo.fr>)

- **Novavax :**

vaccin Novavax sera produit dans deux structures différentes. En Europe, le vaccin sera fabriqué sous le nom commercial Nuvaxovid et a été approuvé par l'Agence européenne des médicaments ; en Inde, le vaccin sera fabriqué par le Serum Institute of India sous le nom commercial Covovax et a été approuvé par le Drugs Controller General of India (l'organisme national indien de réglementation).

Le Groupe stratégique consultatif de l'OMS (SAGE) sur la vaccination (en anglais) a publié des recommandations stratégiques provisoires sur l'utilisation du vaccin Novavax (NVX-

CoV2373). Cet article présente un résumé de ces recommandations provisoires. Aux fins du présent article, le vaccin sera appelé Novavax (NVX-CoV2373). (OMS) (<https://www.who.int>)

- **Sinovac-CoronaVac :**

Le vaccin Sinovac-CoronaVac est un vaccin inactivé. En raison de sa facilité de stockage, il est très simple à gérer et particulièrement adapté aux pays disposant de peu de ressources.

Le Groupe stratégique consultatif d'experts sur la vaccination (SAGE) de l'OMS a également achevé son examen du vaccin. Sur la base des données disponibles, l'OMS recommande l'utilisation du vaccin chez les adultes de 18 ans et plus, à raison de deux doses administrées à un intervalle de deux à quatre semaines. Les résultats concernant l'efficacité ont montré que le vaccin prévient les formes symptomatiques de la COVID-19 chez 51 % des sujets vaccinés et évite les formes graves et l'hospitalisation dans 100 % de la population étudiée.

Peu de personnes de plus de 60 ans ayant participé à des essais cliniques, il n'a pas été possible d'estimer l'efficacité du vaccin dans ce groupe d'âge. Néanmoins, l'OMS ne recommande pas de limite d'âge supérieure pour le vaccin car les données recueillies lors de son utilisation ultérieure dans plusieurs pays et les données relatives à l'immunogénicité suggèrent qu'il est susceptible d'avoir un effet protecteur chez les personnes âgées. Il n'y a aucune raison de croire que le vaccin a un profil d'innocuité différent chez les populations âgées et chez les populations plus jeunes. L'OMS recommande aux pays qui utilisent le vaccin chez les personnes âgées d'effectuer un suivi de l'innocuité et de l'efficacité afin de vérifier l'impact escompté et ainsi de contribuer à rendre la recommandation plus solide pour tous les pays. (OMS). (<https://www.who.int>).

# **Chapitre II**

## **Profil biologique**

### 1 Le bilan glycémique

Le bilan glycémique évalue la concentration de sucre dans le sang. Il est régulièrement effectué chez les patients diabétiques, mais aussi dans le but d'évaluer le risque cardiovasculaire.

Les résultats permettent de détecter si le patient a un bilan glycémique équilibré, ou si au contraire il souffre d'hyperglycémie ou d'hypoglycémie. S'il est en bonne santé, l'organisme doit réguler seul la valeur de la glycémie. Il augmente la production de glucose quand les besoins sont accrus, au cours d'un effort musculaire notamment, ou quand les apports en glucides sont rares, en cas de jeûne par exemple. À l'inverse, il met en réserve le glucose lorsque les taux sont élevés.

Si une hyperglycémie est détectée, elle peut signifier l'existence d'un diabète latent, d'une infection, d'une maladie pancréatique. Mais elle peut aussi révéler un trouble hépatique, une malnutrition ou une sécrétion par l'organisme d'un excès d'insuline. Le bon équilibre glycémique est le garant d'une baisse du risque d'affection oculaire, rénale, artérielle ou nerveuse. Autrement dit, l'ensemble des complications liées au diabète (<https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/medecine-bilan-glycemique-14311>).

### 2 Le bilan rénal (Urée)

L'urée a été identifiée pour la première fois en 1799, par Antoine F. Fourcroy et Nicolas Vauquelin à travers leurs études sur la morphologie et la fonction excrétrice rénale, intitulés "Recherches sur la vie et la mort". Plusieurs années plus tard, ils ont constaté que l'urée n'est pas seulement présente dans les reins, mais dans la circulation sanguine aussi (**Wang et al, 2014**). En 1932, Hans Krebs et Kurt Henseleit ont découvert la voie de biosynthèse de l'urée dans le foie des mammifères *in vitro*, et cette voie a été nommée par la suite cycle de l'urée (également connu sous le nom de cycle de l'ornithine) (**Wang et al, 2014**).

#### 2.1 Variations des marqueurs rénaux aux cours de l'infection COVID-19

La pathologie rénale est impliquée dans la Covid-19 d'une manière multifactorielle, associée à une comorbidité cardiovasculaire et des facteurs de prédisposition, notamment la septicémie et les néphrotoxines. Cependant, les dommages tubulaires ont été liés aux effets cytopathiques des cellules résidant dans les reins et sont fortement associés au syndrome de tempête

cytokinique. Des preuves directes de l'invasion du SARS-CoV-2 dans les tissus rénaux a été démontrée d'après l'étude de Hua su en Chine (**Su et al, 2020**).

Il existe des rapports récents indiquant la fréquence de l'insuffisance rénale chez les patients atteints de COVID-19. L'insuffisance rénale aiguë (IRA) est définie comme une augmentation de la créatinine sérique (SCr) de  $\geq 0,3$  mg/dL dans les 48 heures ou de  $\geq 1,5$  fois la valeur initiale dans les 7 jours, ou un débit urinaire  $< 0,5$  ml/kg/h pendant 6 h (**Su et al, 2020**).

### **3 Bilan hépatique (Les transaminases : ASAT, ALAT)**

L'alanine aminotransférase (ALAT), anciennement dénommée « sérum glutamopyruvique transférase (SGPT), est présente essentiellement dans les hépatocytes, dans le cytoplasme, et accessoirement dans les muscles et le rein. Il n'y a pas d'iso-enzymes spécifiques d'un tissu donné. Sa demi-vie d'élimination plasmatique est d'environ 45 heures (**Dufour et al., 2000**).

Son mécanisme réactionnel est de type Bi Bi Ping Pong et fait intervenir le pyridoxal- 5'-phosphate ou la vitamine B6 comme co-enzyme. Le phosphate de pyridoxal sert d'accepteur intermédiaire du  $\text{NH}_2$  (il est transformé de façon réversible en phosphate de pyridoxamine) et est donc indispensable au fonctionnement de l'enzyme. Le schéma réactionnel est indiqué ci-dessous (**Dufour et al, 2000**).

L'aspartate aminotransférase (ASAT), anciennement dénommée « sérum glutamooxaloacétique transférase (SGOT) » a une distribution beaucoup plus large, dans le foie (dans les mitochondries à 90%), mais aussi dans le cœur, les muscles squelettiques, les reins, le cerveau. Il n'y a pas d'iso-enzymes spécifiques d'un tissu donné. Le dosage sanguin estime la partie cytoplasmique de cette enzyme, soit environ 10% du total. Sa demi-vie d'élimination plasmatique est d'environ 17 heures.

Cette différence de demi-vie entre ALAT et ASAT explique que les ASAT se normalisent plus rapidement que les ALAT dans les situations aiguës (**Dufour et al, 2000**)

#### **3.1 Sensibilité et spécificité des transaminases**

Du fait de ces différentes causes de variabilité, les transaminases sont considérées comme peu spécifiques de cytolysse hépatique, bien qu'elles y soient très sensibles. Ce sont en effet les marqueurs biologiques les plus spécifiques d'une atteinte hépatique et de la nécrose hépatocytaire. La spécificité est plus marquée pour les ALAT, conséquence de leur distribution essentiellement hépatique dans l'organisme (**Arand et Sherman, 1998**). Il est

établi que la spécificité hépatique augmente avec des taux plus élevés des transaminases. Lorsque les transaminases sont utilisées en association avec les autres tests disponibles du bilan hépatique (GGT, PAL), la sensibilité et la spécificité augmentent pour la détection d'une pathologie hépatique. Cependant, le degré d'élévation des transaminases n'est pas corrélé avec l'importance de la nécrose hépatocytaire trouvée lors d'une biopsie hépatique. Une diminution rapide de leur taux lors d'une hépatite aiguë peut être en rapport avec une diminution du nombre d'hépatocytes viables, et s'avère être un très mauvais pronostic (**Aranda et Sherman, 1998**).

### 3.2 Les tests hépatiques et la COVID-19

Des tests hépatiques anormaux ont été fréquemment observés chez les patients hospitalisés atteints de COVID-19, tant à l'admission (ASAT 66,9 %, ALAT 41,6 %, et BT 4,3 %) qu'au pic de l'hospitalisation (ASAT 83,4 %, ALAT 61,6 % et BT 16,1 %). La plupart des patients présentant des tests hépatiques anormaux à l'admission avaient des élévations minimales de 1 à 2 fois la limite supérieure de la normale (LSN) (ASAT 63,7 %, ALAT 63,5 % et BT 75,7 %). Une proportion significative de ces patients présentait des tests hépatiques anormaux avant l'hospitalisation (ASAT 25,9%, ALAT 38,0% et BT 44,4%).

L'analyse multivariée a révélé une association entre les tests hépatiques anormaux et les cas du COVID-19 graves, y compris l'admission aux soins intensifs, la ventilation mécanique voire le décès ; des associations avec l'âge, le sexe masculin, l'indice de masse corporelle et le diabète sucré ont également été observées. Les médicaments utilisés dans le traitement du COVID-19 (lopinavir/ritonavir, hydroxychloroquine, remdesivir et tocilizumab) étaient associés à des pics d'élévation des transaminases hépatiques à l'hospitalisation  $> 5 \times \text{LSN}$ . Cette étude a conclu que des tests hépatiques anormaux surviennent chez la plupart des patients hospitalisés atteints de COVID-19 et peuvent être associés à des résultats cliniques défavorables (**Hundt et al, 2020**).

## 4 Bilan inflammatoire (Protéine C réactive)

La concentration sérique de la CRP varie largement chez les sujets normaux et le niveau moyen tend à augmenter légèrement avec l'âge. La concentration normale est généralement considérée comme  $< 10 \text{ mg/L}$  chez les adultes, bien que quelques personnes en bonne santé présentent une valeur légèrement supérieure.



Après un stimulus aigu, la concentration plasmatique de la CRP augmente dans les 6 heures, puis peut doubler toutes les 8 heures, pour atteindre un pic vers 50 heures. De même, à l'arrêt du stimulus, la concentration plasmatique de CRP diminue rapidement de manière exponentielle, la demi-vie de la molécule dans la circulation étant de 5 à 7 heures (**Young et al, 1991**).

### 4.1 CRP et la réponse inflammatoire contre le COVID-19

La CRP est considérée depuis 1930 comme un marqueur sensible de l'inflammation, puisqu'elle augmente dans presque tous les processus inflammatoires. Les études visent à mettre en évidence la place de son dosage dans plusieurs infections comme l'appendicite, la pancréatite, la cholécystite, la méningite (**Clyne et Olshaker, 1999**). Des élévations de la CRP sérique sont observées lors de la plupart des infections invasives : les infections bactériennes systémiques aiguës à Gram positif et Gram négatif, ainsi que les infections fongiques systémiques, provoquent une augmentation marquée de la CRP, même chez les patients immunodéficients. Aussi, la valeur de mesure de la CRP dans le diagnostic du sepsis a été étudiée dans différentes situations cliniques. En revanche, les concentrations de CRP ont tendance à être plus faibles dans la plupart des infections virales aiguës. Néanmoins, cette règle n'est pas absolue (**Povoa, 2002**).

Le pouvoir de la CRP à stimuler les réponses immunitaires dans l'organisme, et activer les systèmes de défense, fait d'elle un constituant nécessaire de la première ligne de défense innée de l'hôte et donc appelée protéine de "phase aiguë" de l'inflammation. Dès qu'elle est reconnue par le C1a, elle stimule la voie classique d'activation du complément humain. Elle peut également provoquer des réponses cellulaires phagocytaires en se liant aux récepteurs FcγRI et FcγRII (**Bharadwai et al, 1999**). Cette liaison permet d'activer les voies de transduction et modifier la réactivité des phagocytes. Par conséquent, on peut estimer que la CRP active les monocytes et les macrophages, accroît la production de cytokines et d'oxydants, mais inactive les neutrophiles. Cela favorise la clairance des fragments bactériens et des cellules en nécrose après liaison à des groupements phosphorylcholine ou de constituants nucléaires. Ce rôle protecteur de la CRP a été prouvé sur des modèles animaux (**Bharadwai et al, 1999**).

Aussi, un taux de CRP supérieur à 2,4 mg/l a été associé à un risque deux fois plus élevé d'accident coronarien que les taux de CRP inférieur à 1 mg/L. Aujourd'hui, la CRP est

considérée comme un important marqueur de risque de maladie cardiovasculaire, en plus d'être un marqueur prototypique de l'inflammation sous-jacente (Seo, 2012).

### 4.2 Intérêt clinique

Le taux de CRP augmente dans les pathologies suivantes (Bennisse, 2019) :

- + Infections bactériennes systémiques.
- + Processus inflammatoires : rhumatisme articulaire aigu, arthrites, maladie de Crohn.
- + Maladies cardio-vasculaires.
- + Traumatismes : fractures, brûlures, interventions chirurgicales.
- + Néoplasmes malins : sarcomes, carcinomes, lymphomes.
- + Nécroses tissulaires : pancréatites.
- + Pathologie néonatale : Possibilité de différencier une inflammation propre à l'enfant d'une inflammation d'origine maternelle vu qu'elle ne traverse pas le placenta.

# **Chapitre III**

## **Matériel et méthodes**

## **1 Objectif**

Le but de cette étude est d'examiner le profil biologique des patients atteints de COVID-19, et de vérifier ainsi l'association de cette infection virale à l'apparition d'autres pathologies chez le patient.

## **2 Population étudiée**

Cette étude a été menée au niveau du laboratoire de l'EPH-Hamadou Houcine à SIDI-ALI (Mostaganem). 55 patients hospitalisés au service de COVID-19 ont été choisis au hasard, comprenant 27 garçons et 28 femmes ayant des tranches d'âges de [18-39[, [40-59 et [60 et plus[.

## **3 Méthodologie de travail**

### **3.1 Prélèvement de sang**

La prise de sang est effectuée après au moins 12 heures de jeûne. Le sang est prélevé au niveau de la veine du pli du coude (il peut être nécessaire de faire appel à d'autres veines, artères ou de très petits vaisseaux sanguins comme les capillaires du doigt ...) et mis, dans des tubes héparine et/ou tubes sec préalablement étiquetés et numérotés pour chaque patient.

### **3.2 Préparation des échantillons**

Les tubes du sang récoltés sont centrifugés dans une centrifugeuse à 4000 tr/min pendant 15 minutes afin d'obtenir le sérum. Les dosages de tous les paramètres biochimiques seront effectués par spectrophotométrie sauf le CRP se fait dans une plaquette spécifique.

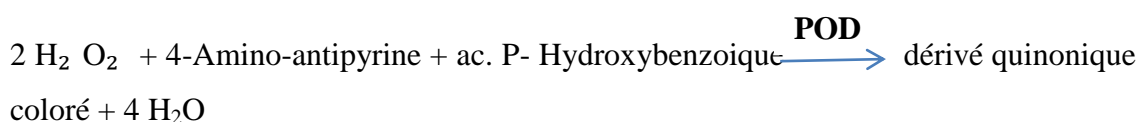
### **3.3 Paramètres biochimiques**

Quelques paramètres, qui sont fréquemment évalués dans les services hospitaliers, ont été étudiés afin de rassembler des résultats pouvant donner une interprétation réelle sur le développement des complications tels que la glycémie, la créatinine, l'urée, TGO/TGP, et CRP. En respectant la réglementation interne, les analyses biochimiques s'effectuent la matinée avec automates, au niveau du laboratoire de biochimie (EPH de SIDI ALI à Mostaganem).

### 3.3.1 Dosage de glycémie : (Annexe 1)

#### Principe de la méthode

L'oxydation du glucose en acide gluconique est catalysée par la glucose oxydase produisant également du peroxyde d'hydrogène. Le peroxyde d'hydrogène réagit avec la 4-aminoantipyrine et l'acide p-hydroxybenzoïque en présence du peroxyde pour donner un dérivé quinonique coloré, dont la coloration est proportionnelle à la concentration de glucose dans l'échantillon.



#### Mode opératoire

	BL (ml)	ETALON (ml)	ESSAI (ml)
ETALON	/	0.01	/
ECHANTILLON	/	/	0.01
REACTIF DE TRAVAIL	1.00	1.00	1.00

BL (Blanc) : le contenu du tube (réactif).

Mélanger et incuber soit 5 à 10 minutes à 37 °C, soit 20 à 25 minutes à 25 °C.


La lecture se fait par spectrophotométrie à une longueur d'onde de 505 nm.

### 3.3.2 Dosage d'urée

#### Principe de la méthode : (Annexe 2)

L'hydrolyse de l'urée présente dans l'échantillon est catalysée par l'uréase en produisant des ions ammonium et carbonate. En présence de nitroprussiate, les ions ammonium formés réagissent avec le salicylate et l'hypochlorite en milieu basique, ce qui donne lieu à un dérivé indophénolique vert. L'intensité de la couleur est proportionnelle à la concentration d'urée dans l'échantillon.



 **Mode opératoire :** amener le réactif de travail et l'analyseur à 37 °C

	BL (ml)	ETALON (ml)	ESSAI (ml)
<b>ETALON</b>	/	0.01	/
<b>ECHANTILLON</b>	/	/	0.01
<b>REACTIF A</b>	1.00	1.00	1.00

Mélanger puis incuber soit 3 minutes à 37°C soit 5 minute à température ambiante (20 à 25)

<b>REACTIF B</b>	1.00	1.00	1.00
------------------	------	------	------

Mélanger et incuber à nouveau soit 3 minutes à 37°C soit 5 minutes à température ambiante (20 à 25 °C)

BL (blanc) : le contenu du tube (réactif).

La lecture se fait par spectrophotométrie à une longueur d'onde de 600 nm.

### 3.3.3 Dosage de créatinine : (Annexe 3)

 **Principe de la méthode :**

En milieu alcalin. La créatinine forme avec l'acide picrique un composé coloré le picrate alcalin de créatinine, qui est déterminé photométriquement. La couleur produite dans la réaction est proportionnelle à la concentration de créatinine dans l'échantillon dans des conditions d'essai optimales.

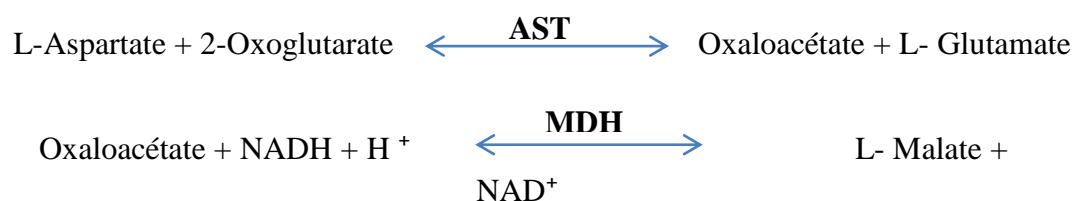
**Mode opératoire :** tempérer le réactif et l'analyseur à la température de travail

	<b>BL (ml)</b>	<b>ETALON (ml)</b>	<b>ESSAI (ml)</b>
<b>ETALON</b>	/	0.01	/
<b>ECHANTILLON</b>	/	/	0.01
<b>REACTIF DE TRAVAIL</b>	1.0	1.0	1.0

Mélanger puis mettre en marche le chronomètre, transférer à la cuvette de lecture à une longueur d'onde de 510 nm. Noter l'extinction au bout de 20 et 80 secondes

### 3.3.4 Dosage de TGO : (Annexe 4)

Méthode développée par Karmen et al, et optimisée par Henry et al. (Conforme aux recommandations de l'IFCC). Le schéma réactionnel est le suivant :



La diminution de l'absorbance due à la conversion du NADH en NAD<sup>+</sup>, et proportionnelle à l'activité AST dans le spécimen, est mesurée à 340nm.

L'absence de P<sub>5</sub>P contribue à une forte amélioration de la stabilité du réactif reconstitué.

**Mode opératoire :**

Ramener les réactifs et spécimens à température ambiante

Introduire dans une cuve de lecture de 1 cm de trajet optique	
Réactif	1 ml
Laisser la température s'équilibrer à 37° C (30°C) puis ajouter :	
Spécimen	100 ml

Mélanger. Après 1 minute, lire l'absorbance initiale à 340 nm puis toutes les minutes pendant 3 minutes.

Calculer la moyenne des variations d'absorbance par minute ( $\Delta\text{Abs}/\text{min}$ )

**3.3.5 Dosage de TGP : (Annexe 5)**

**Principe :**

Méthode développée par Wroblewski et la Due, optimisée par Henry et Bergmeyer (conforme aux recommandations de l'IFCC), le schéma réactionnel est suivant :



La diminution de l'absorbance due à la conversion du NADH en NAD<sup>+</sup>, et proportionnelle à l'activité ALT dans le spécimen, est mesurée à 340 nm.

L'absence de P<sub>5</sub>P contribue à une forte amélioration de la stabilité du réactif reconstitué.



 **Mode opératoire :**

Ramener les réactifs et spécimens à température ambiante

Introduire dans une cuve de lecture de 1 cm de trajet optique	
Réactif	1 ml
Laisser la température s'équilibrer à 37° C (30°C) puis ajouter :	
Spécimen	100 ml

Mélanger. Après 1 minute, lire l'absorbance initiale à 340 nm puis toutes les minutes pendant 3 minutes.

Calculer la moyenne des variations d'absorbance par minute ( $\Delta\text{Abs}/\text{min}$ )

**3.3.6 Dosage de CRP : (Annexe 6)**

 **Principe**

Le kit de réactifs CRP est basé sur une réaction immunologique entre les antisérums CRP liée à des particules de latex biologiquement inertes et la CRP dans l'échantillon à tester. Lorsque la CRP sérique est égale ou supérieure à la sensibilité du réactif (indiquée sur l'étiquette du flacon de latex). L'agglutination visible se produit

 **Mode opératoire**

- **Méthode quantitative**
  - Tous les réactifs doivent être ramenés à température ambiante avant d'effectuer le test ;
  - Déposer une goutte de sérum non dilué dans un cercle noir de la plaque ;
  - Déposer une goutte de contrôle positif et une goutte de contrôle négatif dans des cercles séparés ;
  - Agiter vigoureusement le réactif Latex PCR avant de l'utiliser, déposer ensuite une goutte à côté de la goutte de sérum, une goutte à côté du négatif et une goutte à côté du positif ;
  - Mélanger les réactifs à l'aide de l'agitateur en les étalant sur toute la surface du cercle, utiliser différents agitateurs pour chaque échantillon ;

- Observer la présence ou l'absence d'agglutination pendant une période qui n'excède pas 3 minutes tout en agitant délicatement la plaque de lecture.

- **Méthode semi-quantitative**

Préparer une série de dilutions d'un facteur deux en utilisant du sérum physiologique et procéder de la même façon que la méthode quantitative. Observer ensuite la présence ou l'absence d'agglutination. Le taux de PCR dans l'échantillon peut être calculé par la formule suivante :

$$[\text{PCR}] \text{ (ml/L)} = \text{dernière dilution donnant un résultat positif} \times 6 \text{ (puisque la sensibilité du réactif est 6 mg/L).}$$

- ▶ La lecture de résultat :

Positif : l'agglutination apparaît au bout de 3 minutes.

Négatif : aucune agglutination n'apparaît au bout de 3 minutes.

#### 4 Analyse statistique des données

Le traitement statistique des données collectées est effectué avec le logiciel TANAGRA 1.4.41 et la sélection des variables avec la méthode STEPDISC. Les représentations graphiques sont représentées sous forme d'histogrammes à l'aide du logiciel Microsoft Office Excel 2010. Les résultats sont exprimés en pourcentage pour les variables qualitatives et en moyenne  $\pm$  écart-type pour les variables quantitatives.

# **Chapitre IV**

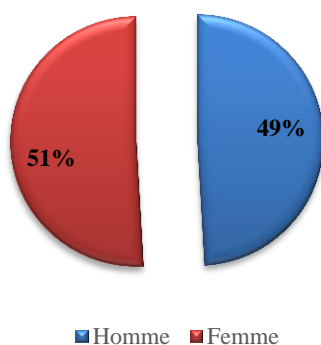
## **Résultats et discussion**

## 1 Résultats

### 1.1 Caractéristiques de la population étudiée

#### 1.1.1 Répartition des patients selon le sexe

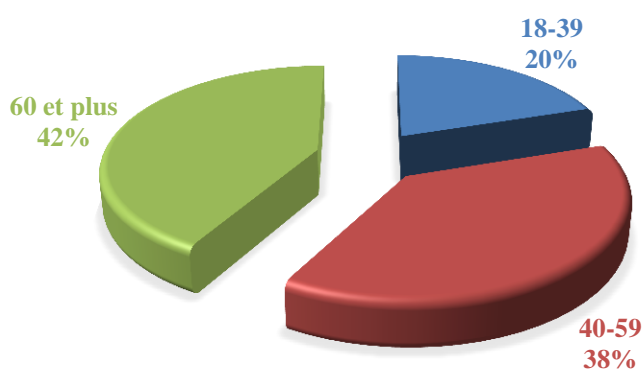
La population étudiée (55 patients) comprenait 27 femmes (49%) et 28 hommes (51%) (figure 9).



**Figure 9 :** Répartition des patients selon le genre.

#### 1.1.2 Répartition des patients selon la tranche d'âge

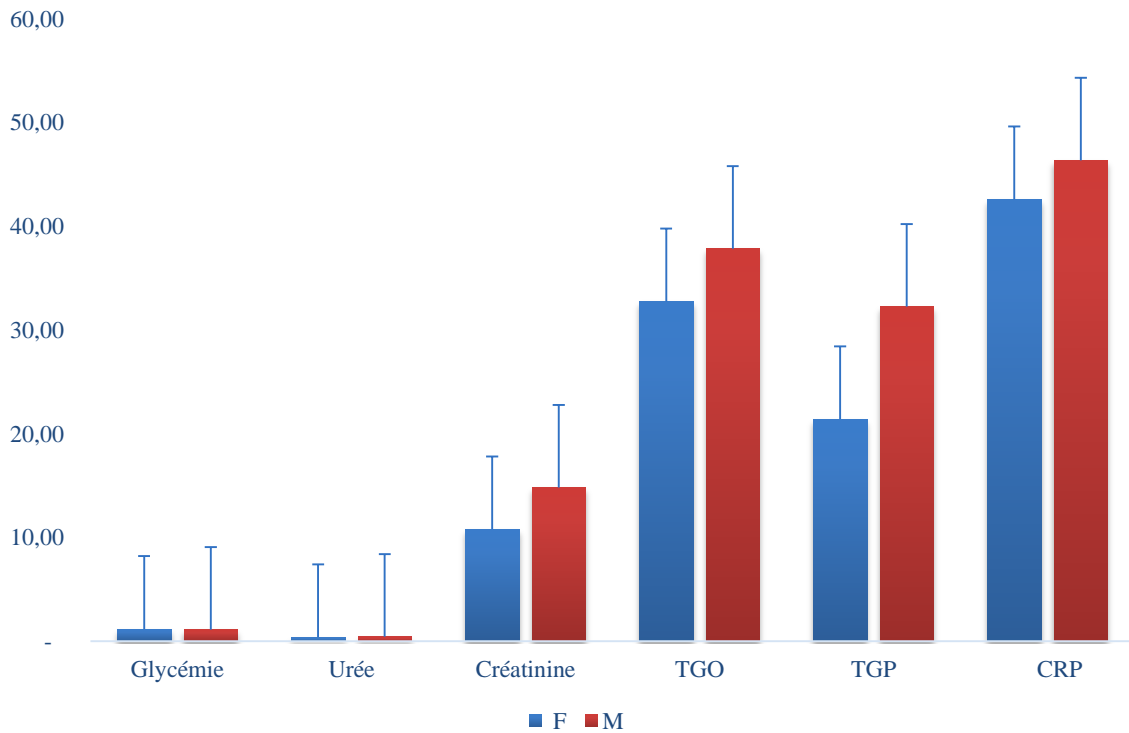
Les patients suivis sont répartis en trois tranches : [18-39[ avec 20% de patients, [40-59[ avec 38% et 42% ayant 60 ans et plus (figure 10).



**Figure 10 :** Répartition des patients selon la tranche d'âge.

## 1.2 Paramètres biochimiques

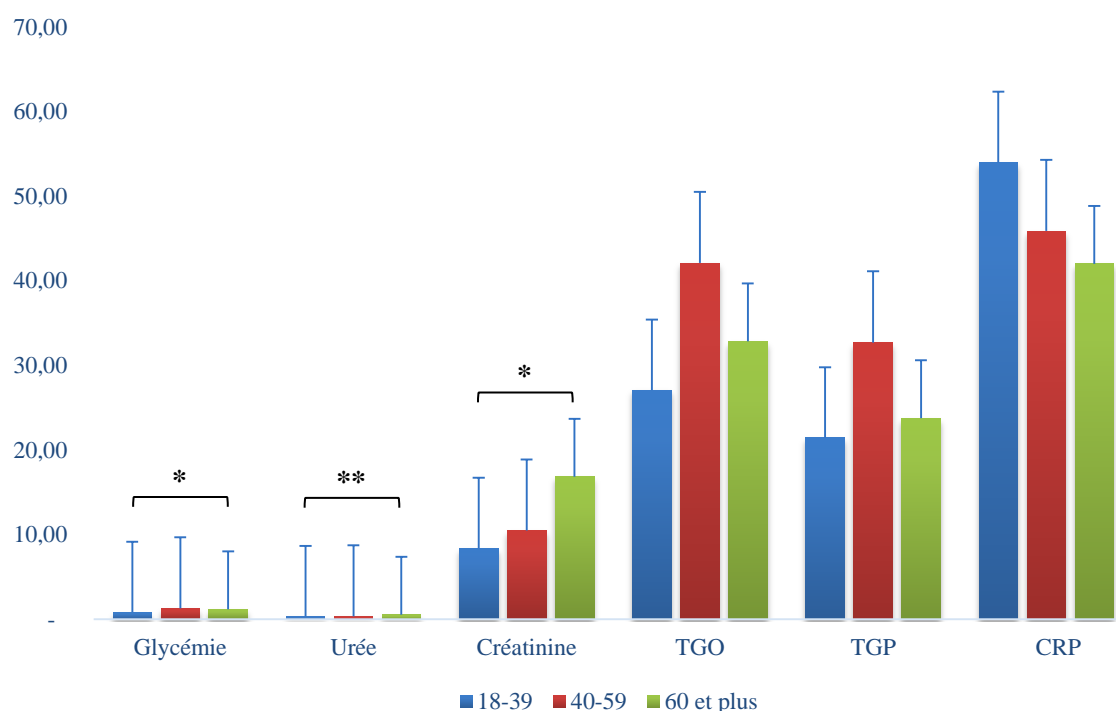
### 1.2.1 Répartition des paramètres biochimiques selon le sexe



**Figure 11** : Répartition des paramètres biochimiques des patients selon le sexe.

Quoique la différence dans les teneurs plasmatiques des différents paramètres biochimiques relevés en fonction du sexe ne soit pas significative, on remarque que les teneurs de créatinine, TGO et TGP et CRP sont plus élevés chez l'homme comparativement à la glycémie et le taux d'urée.

### 1.2.2 Répartition des paramètres biochimiques selon la tranche d'âge



**Figure 12 :** Répartition des paramètres biochimiques des patients selon la tranche d'âge.

D'après nos résultats, la glycémie varie significativement ( $p=0.013$ ) en fonction de la tranche d'âge avec des moyennes de 0.843, 1.009 et 1.121 pour les tranches d'âge de [18-40[, [40-60[, [60 et plus [, respectivement). La tranche d'âge montrant un mauvais équilibre glycémique est celle de 60 ans et plus. Elle augmente de 26% dans la tranche d'âge 18 -39, de 37% dans la tranche d'âge de 40-59 et chez les patients de plus de 60 ans. Ces données sont confortées avec celles des Centers for Disease Control and Prevention aux Etats-Unis montrant une prévalence du diabète de 6, 24 et 32 % chez les personnes COVID-19 positives, respectivement non hospitalisées, hospitalisées sans soins intensifs, et hospitalisées avec soins intensifs. Une autre étude de Christophe montre que les patients âgés et ceux connus pour des maladies chroniques, telles que diabète, hypertension, maladies coronariennes, maladies cérébrovasculaires, semblent être plus à risque d'atteinte sévère du COVID-19. On note, dans les données initiales chinoises et selon les auteurs, 12 à 22 % de diabète parmi les patients atteints.

Une des hypothèses physiopathologiques de ce diabète est l'augmentation de l'expression de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE 2) chez les patients diabétiques, tant de type 1 que de type 2. Cette enzyme, exprimée dans les poumons, l'intestin, les reins et les

vaisseaux sanguins, serait préférentiellement liée par le SARS-CoV-2 et pourrait expliquer une atteinte plus grave dans certains groupes de patients. De plus, l'hyperglycémie, qu'elle soit aiguë ou chronique, est connue pour altérer la réponse du système immunitaire, menant à une réponse proinflammatoire exagérée, état qui a été objectivé chez des patients sévèrement atteints du COVID-19. Par ailleurs, cette relation entre diabète et formes sévères du COVID-19 est également due à une association statistique : les formes les plus sévères ou les décès sont majoritairement vues chez les patients de plus de 65 ans, population dans laquelle la prévalence du diabète est élevée. Rappelons à ce titre qu'environ un quart des personnes de plus de 75 ans présentent un diabète de type 2 (**Christophe *et al.*, 2020**).

Quant à l'urée, on remarque une augmentation très significative ( $p=0.0076$ ) avec 23%, 33% et 69% pour les tranches d'âge [18-40[, [40-60[, [60 et plus[, respectivement. Il existe des rapports récents indiquant la fréquence de l'insuffisance rénale chez les patients atteints de COVID-19. L'insuffisance rénale aiguë (IRA) est définie comme une augmentation de la créatinine sérique (SCr) de  $\geq 0,3$  mg/dL dans les 48 heures ou de  $\geq 1,5$  fois la valeur initiale dans les 7 jours, ou un débit urinaire  $< 0,5$  ml/kg/h pendant 6 h (**Su *et al.*, 2020**). L'insuffisance rénale aiguë (IRA) au cours de la COVID-19 est une complication dont la fréquence est variable en fonction de la sévérité du tableau clinique (**McAdams *et al.*, 2021**). Il n'a pas été décrit d'atteintes rénales dans les formes asymptomatiques ou paucisymptomatiques, probablement en raison de l'absence d'études systématiques dans ces cas. L'atteinte rénale dans la COVID-19 est un marqueur pronostique péjoratif pour la survie des patients (**Liu *et al.*, 2021**). La fréquence de l'IRA est très variable en fonction des séries, allant de moins de 5 % des patients jusqu'à plus de 70 %. Une méta-analyse récente portant sur plus de 30 000 patients a retrouvé une prévalence de l'IRA de 28 % chez les patients hospitalisés et un besoin d'épuration extra-rénale de 9 %. Pour les patients admis en réanimation, 46 % présenteront une IRA et 19 % nécessiteront une épuration extra-rénale (**Silver *et al.*, 2021**). Il est intéressant de constater une diminution de l'incidence de l'IRA ainsi qu'une amélioration du pronostic rénal entre les différentes vagues, rapportant probablement une meilleure prise en charge et prévention de l'IRA. Ceci suggère plus qu'un rôle direct du virus sur l'atteinte rénale, le rôle de facteurs non spécifiques qui expliqueraient l'atteinte rénale (**Charytan *et al.*, 2021**). Il est possible que l'atteinte rénale puisse faire partie du tableau clinique de COVID long. Ceci est une piste de recherche importante pour le futur (**Nalbandian *et al.*, 2021**).

Malgré que la variation du taux d'ALAT et ASAT soit non significative entre les tranches d'âge ( $p= 0.04358$ ,  $p= 0.88719$ ), on remarque que la tranche [40-60[ présente des taux élevés de TGO et TGP par rapport aux autres tranches d'âge. Ce déséquilibre due généralement d'après attient les médicaments. L'étude menée par Fan *et al.* (2020) confirme cet état de fait. Dans cette étude, les femmes sont un peu surreprésentées et 37% des patients avait une perturbation des tests hépatiques. Les transaminases étaient le plus fréquemment concernées. Fait rassurant, l'atteinte n'est pas sévère. Parmi ces patients, un seul est décédé et la cause de mort n'était pas liée à l'atteinte hépatique. Les médications pré-hospitalières n'ont pas joué de rôle dans l'atteinte hépatique, par contre les médications antivirales sont plus fréquemment associées à une perturbation des transaminases. Les auteurs n'ont pas pu montrer une étiologie particulière (soit une atteinte directe du virus, soit une atteinte liée aux cytokines) de l'atteinte, mais l'adjonction de médicaments peut toutefois jouer un rôle dans cette atteinte qui n'est en général pas sévère (**Fan *et al.*, 2020**). L'analyse multivariée a révélé une association entre les tests hépatiques anormaux et les cas de COVID-19 graves, y compris l'admission aux soins intensifs, la ventilation mécanique voire le décès ; des associations avec l'âge, le sexe masculin, l'indice de masse corporelle et le diabète sucré ont également été observées. Les médicaments utilisés dans le traitement du COVID-19 (lopinavir/ritonavir, hydroxychloroquine, remdesivir et tocilizumab) étaient associés à des pics d'élévation des transaminases hépatiques à l'hospitalisation  $> 5 \times \text{LSN}$ . Cette étude a conclu que des tests hépatiques anormaux surviennent chez la plupart des patients hospitalisés atteints de COVID-19 et peuvent être associés à des résultats cliniques défavorables (**Hundt *et al.*, 2020**).

De même, la créatinine (CRP) augmente significativement ( $p=0.046$ ) avec l'âge avec des moyenne de 40.909, 28.364 et 36 selon les tranche âge [18-40[, [40-60[, [60 et plus[, respectivement. Des élévations de la CRP sérique sont observées lors de la plupart des infections invasives : les infections bactériennes systémiques aiguës à Gram positif et Gram négatif, ainsi que les infections fongiques systémiques, provoquent une augmentation marquée de la CRP, même chez les patients immunodéficients. Aussi, la valeur de mesure de la CRP dans le diagnostic du sepsis a été étudiée dans différentes situations cliniques. En revanche, les concentrations de CRP ont tendance à être plus faibles dans la plupart des infections virales aiguës. Néanmoins, cette règle n'est pas absolue (**Povoa, 2002**).



## **Conclusion et recommandations**

---

## 8. Conclusion et recommandations

La covid 19 est une maladie respiratoire émergente, déclaré par l’OMS comme étant une pandémie, due à une infection par un nouveau bêta coronavirus « le SARS-CoV-2 », dont le tableau clinique est variable allant de forme asymptomatique au SDRA, les formes bénignes et modérées sont les plus fréquentes, avec possibilité de réinfection.

Cette maladie apparaît aujourd’hui comme une pathologie grave posant un véritable problème pour la santé publique, à cause de sa prévalence élevée des risques de morbidité et de mortalité qu’elle représente.

Cette étude a été effectuée chez des patients atteints de covid-19, hospitalisés dans l’hôpital de Sidi-Ali à Mostaganem, il s’agissait d’une étude rétrospective portant sur l’examen de leur profil biologique.

Nos résultats ont montré une perturbation des paramètres biochimiques, notamment une augmentation significative des taux de glycémie et d’urée et de créatinine avec l’âge. Cette augmentation serait en faveur de l’apparition du covid-19. Confirmant ainsi l’impact de l’analyse de ses paramètres biochimiques dans le diagnostic de la Covid-19.

Afin de prévenir le syndrome covid-19, nous nous sommes permis de proposer quelques conseils :

- Se laver les mains régulièrement en utilisant une solution hydroalcoolique. Cela permet d’éliminer les microbes, y compris les virus qui peuvent être sur vos mains ;
- Tousser ou éternuer dans votre coude, ou dans un mouchoir ;
- Éviter de vous toucher les yeux, le nez et la bouche ;
- Utiliser des mouchoirs à usage unique ;
- Saluer sans serrer la main ;
- Conserver une distance d’au moins 1,5 mètre avec tout interlocuteur ;
- Toute personne doit prendre les mesures stipulées par le ministère de la santé, et la vaccination est la solution la plus appropriée à ce jour.

A partir de toutes ces données, on peut conclure que chacun d’entre nous doit essentiellement avoir le sens de responsabilité, et de prendre les mesures adaptées est la meilleure prévention.

# Références

## Références

1. Abdelbassat K , Omar Ch , Samia Ch ,Mohamed M , Merzak Gh , Rama T ,Kamel Dj , Fayçal S , Helmi B, (2020). Profil clinique, biologique et radiologique des patients Algériens hospitalisés pour COVID-19 : données préliminaires.35(2).p.77 doi: 10.11604/pamj.suppl.2020.35.2.23807
2. Ait Addi, R., Benksim, A., Amine, M., Cherkaoui, M. (2020). Épidémie de COVID-19 et perspectives au Maroc. Journal électronique de médecine générale, 17 (4), em204. <https://doi.org/10.29333/ejgm/7857>
3. Aranda-Michel. J, Sherman K E. (1998). « Tests of the liver: use and misuse ». The Gastroenterologist, vol. 6, no 1, p. 34-43.
4. Avril A. (2013). Isolement de fragments d'anticorps recombinants neutralisant des toxines à partir de primates non humains et localisation de l'épitope d'un anticorps (Doctoral dissertation, Université de Grenoble).
5. Aymen, M., Idriss D. (2021). Aspects immunologiques de l'infection par le SARS-CoV-2.
6. B. Young, M. Gleeson, et A. W. Cripps, (1991). « C-reactive protein: A critical review », Pathology (Phila.), vol. 23, no 2, p. 118-124.
7. Bahrami A e, G. A. Ferns G A, (2020). « Genetic and pathogenic characterization of SARS-CoV-2: a review », Future Virol., vol. 15, no 8, p. 533-549.
8. Bennis H. (2019). analyse de l'apport de la procalcitonine (pct), de la crp et du taux des leucocytes dans le diagnostic de la pathologie infectieuse (Doctoral dissertation).
9. Bharadwaj D, Stein MP, Volzer M, Mold C, et T. W. D. Clos,(1999). « The Major Receptor for C-Reactive Protein on Leukocytes Is Fc $\gamma$  Receptor II », J. Exp. Med., vol. 190, no 4, p. 585-590.
10. Boumia A, (2022). Patients covid 19 en réanimation : facteurs de risque de mortalité. Thèse de doctorant. Univ BAMAKO. Mali ; p: 22-40.
11. C. S. G. of the International, (2020) « The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2 », Nat. Microbiol., vol. 5, no 4, p. 536.
12. Canoui. E, Launay O. (2019). “Histoire et principes de la vaccination.” Revue des Maladies Respiratoires

13. Castro,(2020) COVID-19: a meta-analysis of diagnostic test accuracy of commercial assays registered in Brazil The Brazilian journal of infectious diseases : an official publication of the Brasília Society of Infectious Diseases.
14. Charytan D.M., Parnia S., Khatri M., Petrilli C.M., Jones S., Benstein J. (2021)Decreasing incidence of acute kidney injury in patients with COVID-19 critical illness in New York city. *Kidney Int Rep.* n:6. p:916–927
15. Christophe K, Zanchi.A, Anne. W (2020). Diabète et infection à COVID-19.
16. Clyne B, Olshaker JS. 1999 « The C-reactive protein », *J. Emerg. Med.*, vol. 17, no 6, p. 1019-1025.
17. Daniloski, Z., Guo, X., and Sanjana, N. E. (2020). The Dy614G mutation in SARSCoV-2 spike increases transduction of multiple human cell types. Preprint Server Biol. doi: 10.1101/2020.06.14.151357
18. Delanghe J. R., Speeckaert M., De Buyzere M,(2020), The Host's Angiotensin-Converting Enzyme Polymorphism May Explain Epidemiological Findings in COVID-19 Infections. *Clin Chim Acta.* Vol:505.p :192-193.  
DOI: 10.53738/REVMED.2020.16.692.0939 année 2020
19. Dufour D R, Lott J.A, Nolte F S, D. R. Gretch, R. S. Koff, et Seeff, L B, (2000). « Diagnosis and monitoring of hepatic injury. I. Performance characteristics of laboratory tests », *Clin. Chem.*, vol. 46, no 12, p. 2027-2049.
20. El kettani, Z. (2020). Méta-analyse La maladie COVID 19: Facteurs de risque et l'intérêt pronostic des D-dimères.
21. Fan Z, Chen L, Li J, Cheng X, Jingmao Yang Tian C, Zhang Y, Huang S,Liu Z, Cheng J,(2020). Clinical Features of COVID-19-Related Liver Damage, *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.04.002>.
22. Fung, T. S, Liu, D. X. (2019). Human coronavirus: host-pathogen interaction. *Annual review of microbiology*, vol .73, P .529-557
23. H. Harapan, N. Itoh, A. Yufika, W. Winardi, S. Keam, H. Te, D. Megawati, Z. Hayati, A.L. Wagner, M. Mudatsir,(2020) Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a literature review, *J. Infect. Public Health* n: 13 p: 667–673, <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.03.019>.

24. Haute Autorité de Santé. Place des tests sérologiques dans la stratégie de prise en charge de la maladie COVID-19. 1er mai 2020. [www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-05/rapport-indications-tests-serologiques-covid-19](http://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-05/rapport-indications-tests-serologiques-covid-19).
25. <http://www.academie-science.fr>
26. <https://information.tv5monde.com/info/covid-19-ces-variants-qui-se-propagent-travers-le-monde-400183>
27. <https://www.academie-sciences.fr/fr/Rapports-ouvrages-avis-et-recommandations-de-l-Academie/covid-19-maladie-virus-traitement.htm>
28. <https://www.doctissimo.fr/sante/epidemie/coronavirus-chinois/vaccin-moderna-efficacite-methode-risques>
29. <https://www.flickr.com/photos/niaid/49534865371>
30. <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/medecine-bilan-glycemique-14311/>
31. <https://www.who.int/fr/news/item/01-06-2021-who-validates-sinovac-covid-19-vaccine-for-emergency-use-and-issues-interim-policy-recommendations>
32. Hundt MA, Deng Y, Ciarleglio MM, Nathanson M H, Lim J K, (2020). « Abnormal Liver Tests in COVID-19: A Retrospective Observational Cohort Study of 1,827 Patients in a Major U.S. Hospital Network », *Hepatology*. Baltim. Md, vol. 72, no 4, p. 1169-1176.
33. Hundt MA, Deng Y, Ciarleglio MM, Nathanson M H, Lim J K,(2020). « Abnormal Liver Tests in COVID-19: A Retrospective Observational Cohort Study of 1,827 Patients in a Major U.S. Hospital Network », *Hepatology*. Baltim. Md, vol. 72, no 4, p. 1169-1176.
34. Jin X et al. (2020), epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms, *Gut*, vol: 69, n: 6, P. 1002
35. Lahnikate, S, (2021). Coronavirus émergents: état des lieux et actualités.
36. Leitner T, Albert J. The molecular clock of HIV-1 unveiled through analysis of a known transmission history. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999: 96.
37. Li Y, Yao L, Li J et al, (2020) Stability issues of RT-PCR testing of SARSCoV-2 for hospitalized patients clinically diagnosed with Covid-19. *J Med Virol.*; 1-6.
38. Liu Y.F., Zhang Z., Pan X.L., Xing G.L., Zhang Y., Liu Z.S, (2021) The chronic kidney disease and acute kidney injury involvement in COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. *PLOS One.* ;16 e0244779.

39. M. Levi, J. Thachil, T. Iba, et J. H. Levy, (2020) « Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19 », *Lancet Haematol.*, vol. 7, no 6, p.438.
40. M. Tiwari, D. Mishra, (2020) Investigating the genomic landscape of novel coronavirus (2019-nCoV) to identify non-synonymous mutations for use in diagnosis and drug design, *J. Clin. Virol.* 128 104441, <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104441>.
41. Maarouf, G. Sérologie de Covid-19. ; (2021)
42. McAdams M., Ostrosky-Frid M., Rajora N., Hedayati S, (2021) Effect of COVID-19 on kidney disease incidence and management. *Kidney.* vol :2 , p:141–153.
43. Meryam.D. jam.a. A, Hawa, Boulekroun.E. (2021). Les différentes stratégies thérapeutiques impliquées dans le contrôle et le traitement de l'épidémie Covid-19 (Doctoral dissertation, University center of Abdalhafid Boussouf-MILA).
44. Organisation mondiale de la santé, OMS (2020). Transmission du SARS-CoV-2: implications pour les précautions visant à prévenir l'infection: document d'information scientifique (No. WHO/2019-nCoV/Sci\_Brief/Transmission\_modes/2020.3).
45. Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A., Madhavan M.V., McGroder C., Stevens J.S. (2021) Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med.* n;27 p:601–615.
46. P. Zhou, X.-L. Yang, X.-G. Wang, B. Hu, L. Zhang, W. Zhang, H.-R. Si, Y. Zhu, B. Li, C.-L. Huang, H.-D. Chen, J. Chen, Y. Luo, H. Guo, R.-D. Jiang, M.-Q. Liu, Y. Chen, X.-R. Shen, X. Wang, X.-S. Zheng, K. Zhao, Q.-J. Chen, F. Deng, L.-L. Liu, B. Yan, F.-X. Zhan, Y.-Y. Wang, G.-F. Xiao, Z.-L. Shi, A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin, *Nature* 579 (2020). P: 270–273, <https://doi.org/10.1038/s41586-020-20127>.
47. Petersen E et al. (2020), « Comparing SARS-CoV-2 with SARS-CoV and influenza pandemics », *Lancet Infect. Dis.*
48. Póvoa P, (2002), « C-reactive protein: a valuable marker of sepsis », *Intensive Care Med.*, vol. 28, no 3, p. 235-243, doi: 10.1007/s00134-002-1209-6.
49. Provost, B. (2004). Génome et facteurs de virulence d'un polydnavirus d'hyménoptère parasitoïde (Doctoral dissertation, Université François Rabelais-Tours).

50. R. Yadav, J.K. Chaudhary, N. Jain, P.K. Chaudhary, S. Khanra, P. Dhamija, A. Sharma, A. Kumar, S. Handu. (2021), Role of structural and non-structural proteins and therapeutic targets of SARS-CoV-2 for COVID-19, *Cells*, 10 , p. 821
51. Saluzzo J. F, Vidal P, Gonzalez J. P. (2013). Les virus émergents. IRD éditions.
52. Scott F W. (1999). Evaluation of risks and benefits associated with vaccination against coronavirus infections in cats. *Advances in veterinary medicine*, n :41, p :347–358.
53. Seo H.S, (2012). « The Role and Clinical Significance of High-Sensitivity C-Reactive Protein in Cardiovascular Disease », *Korean Circ. J.*, vol. 42, no 3, p. 151.
54. Severino Jefferson Ribeiro da Silva, Jessica Catarine Frutuoso do Nascimento, Renata Pessôa Germano Mendes, Klarissa Miranda Guarines, Caroline Targino Alves da Silva, Poliana Gomes da Silva, Jurandy Júnior Ferraz de Magalhães, Justin R. J. Vigar, Abelardo Silva-Júnior, Alain Kohl, Keith Pardee, and Lindomar Pena (2022). Two Years into the COVID-19 Pandemic: Lessons Learned. *ACS Infectious Diseases*; Article ASAP. DOI: 10.1021/acsinfecdis.2c00204
55. Silver S.A., Beaubien-Soulin W., Shah P.S., Harel S., Blum D., Kishibe T. (2021), The prevalence of acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19 infection: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Med.* n;3 p :83-98.
56. Steve P. (2021), Sortir de la pandémie de COVID-19 grâce au vaccin à ARNm.
57. Su H, 2020« Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China », *Kidney Int.*, vol. 98, no 1, p. 219-227.
58. Tang, X., Wu, C., Li, X., Song, Y., Yao, X., Wu, X., et al. (2020). On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2. *Natl. Sci. Rev.* 7, 10121023. doi: 10.1093/nsr/nwaa036
59. V. bonny, A. maillard,, C.placais, Q. richeir (2020). COVID-19: physiopathologie d'une maladie à plusieurs visage. *Science direct.la revue de médecine interne* n: 6. Vol: 41 .P. 375-389
60. V. Ravi , Sonal Saxena B, (2022), Pragyana Swagatika Panda. Basic virology of SARS-CoV 2. *Indian Journal of Medical Microbiology* n : 40 p: 182–186.
61. Vabret A, Dina J, Brison E., Brouard J, Freymuth, F. (2009). Coronavirus humains (HCoV) human coronaviruses. *Pathol. Biol*, 57(2), 149-160.



62. Wang H, Ran J, Jiang. T, (2014) « Urea », in *Urea Transporters* Sands, Éd. Dordrecht: Springer Netherlands, vol. 73 p. 7-29.
63. World Health Organisation, « Coronavirus disease (COVID-19) advice for the public
64. Xie J, Ding C, Li J, Wang, Guo H, et al.(2020) Characteristics of Patients with Coronavirus Disease (COVID-19) Confirmed using an IgM-IgG Antibody Test. *Journal of medical virology*.
65. Xiong, C., Jiang, L., Chen, Y., and Jiang, Q. (2020). Evolution and variation of 2019 novel coronavirus. Preprint Server Biol. doi: 10.1101/2020.01.30.926477
66. Yang W, Dang X, Wang Q, Xu M, Zhao Q, Zhou Y, Zhao H, Wang L, Xu Y, Wang J, Han S, Wang M, Pei F, Wang Y. (2020), Rapid Detection of SARS-CoV-2 Using Reverse Transcription RT-LAMP Method, *MedRxiv* [https://doi.org/ 10.1101/2020.03.02.20030130](https://doi.org/10.1101/2020.03.02.20030130).
67. Yung-Fang. T, Chain shiu chein, Aliaksandr yarmishyn, Yi-ying lin, Yung-hung luo, Yi- tsunglin lin, Wei- yi lai, De- ming yang, Shih-ji lai, Yi-ping yang, Mong lein wang, Shih-hwa chiou (2020). « A review of SARS-CoV-2 and the ongoing clinical trials », *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 21, no 7, p. 2657.

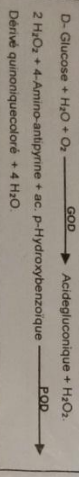
# **Annexes**

Annexe 1

DIAGNO PHARM  
DIAGNO-GIU

MÉTHODE GOD – POD  
Pour la détermination in vitro du Glucose dans le sérum  
le plasma, le LCR et l'urine

**PRINCIPE DE LA METHODE**  
L'oxydation du glucose en acide gluconique est catalysée par la glucose oxydase produisant également du peroxyde d'hydrogène. Le peroxyde d'hydrogène réagit avec la 4-aminoantipyrine et l'acide p-hydroxybenzoïque en présence de peroxydase pour donner un dérivé quinonique coloré, dont la coloration est proportionnelle à la concentration de glucose dans l'échantillon.



**INTERET CLINIQUE**

La détermination du glucose dans le sérum ou l'urine est utilisée pour la détermination des troubles métaboliques des hydrates de carbone. Le sérum est la principale source d'énergie pour les cellules de l'organisme. L'insuline, produite par les cellules pancréatiques, facilite l'entrée du glucose dans les cellules des tissus. L'augmentation de glucose dans le sang est associée à une diminution de l'activité de l'insuline ou une déficience de celle-ci.  
Dans le sérum ou le plasma, nous retrouvons des valeurs élevées de glucose principalement chez les patients atteints de diabète sucré, mais aussi de pancréatite aiguë, du syndrome de Cushing, d'acromégalie et de gigantisme.  
L'hypoglycémie peut se produire en réponse au jeûne, ou peut être dû à des médicaments, des poisons ou des erreurs congénitales du métabolisme.  
La présence de glucose dans l'urine sans que l'individu ne soit atteint du diabète est généralement un signe de maladie dans les tubules rénaux.  
La détermination du glucose dans le LCR présente un intérêt principalement dans le cas de méningite bactérienne. Dans ce cas, la concentration en glucose est faible ou non détectée.  
Un test de laboratoire unique ne peut pas établir un diagnostic. Les résultats doivent être évalués dans le contexte de toutes les données cliniques et de laboratoires obtenus.

**COMPOSITION DU KIT**

Kit 1 x 100 ml (Réf: B07010011)	A 1 x 100 ml Réactif (Réf: B07010010)	B 1 x 5 ml Etalon (Réf: B07000510)
Kit 3 x 100 ml (Réf: B07030013)	A 3 x 100 ml Réactif (Réf: B07010010)	B 1 x 5 ml Etalon (Réf: B07000510)
Kit 2 x 250 ml (Réf: B07050012)	A 2 x 250 ml Réactif (Réf: B07025010)	B 1 x 5 ml Etalon (Réf: B07000510)
Kit 4 x 250 ml (Réf: B07100014)	A 4 x 250 ml Réactif (Réf: B07025010)	B 1 x 5 ml Etalon (Réf: B07000510)

Les concentrations dans la solution réactive sont les suivantes :

Tampou phosphate pH 6,8	100 mM
Ac. p-hydroxybenzoïque	39,5 mM
4-amino-antipyrine	0,8 mM
Phénol	4,5 mM
Glucose oxydase	≥ 18 KU/L
Peroxydase	≥ 1,1 KU/L
Stabilisants non réactifs	

Etalon : Solution aqueuse équivalente à 100 mg de Glucose /dl (5,5 mmol/l)

**ECHANTILLON**

Sérum, plasma ou LCR (liquide Céphalo-Rachidien) : Le glucose se conserve pendant 2 à 3 jours maximum dans le sérum ou le plasma (mais pas dans le sang total, à cause des phénomènes glycolytiques) à une température comprise entre 2 et 8 °C. Le LCR doit être clair et sans débris. Dans ces conditions le glucose est stable 48 heures à 2-8 °C.

**PREPARATION DU REACTIF DE TRAVAIL**

Le réactif et le standard sont prêts à l'emploi.

**MODE OPERATOIRE**

Tempérer le réactif et l'analyseur à la température de travail

	BL (ml)	ESSAI (ml)	ETALON (ml)
ETALON	/	/	0,01
ECHANTILLON	/	0,01	/
REACTIF DE TRAVAIL	1,00	1,00	1,00

Mélanger et incuber soit 5 à 10 minutes à 37 °C, soit 20 à 25 minutes entre 20 et 25°C.

**LECTURE**

Longueur d'onde : 505 nm  
Blanc : le contenu du tube BL.  
Stabilité de la coloration : 1 heure minimum à l'abri de la lumière solaire directe.

**CALCULS**

ABSORBANCE  
ANALYSEUR x 100 = mg de glucose/dl  
OU  
Abs. ESSAI : Absorbance de l'échantillon  
Abs. ETALON : Absorbance de l'Etalon  
Unités SI (mg/dl) x 0,0555 = mmol/l

**VALEURS DE REFERENCE**

Sérum / plasma	LCR	Urine
75 à 115 mg/dl	40 à 80 mg/dl	0 - 15 mg/dl

Il est recommandé que chaque laboratoire établisse ses propres valeurs de référence.

**PERFORMANCE ET CARACTÉRISTIQUES DE FONCTIONNEMENT**

Le fonctionnement du produit dépend tant du réactif que du système de lecture manuel ou automatique utilisé.  
Les données suivantes ont été obtenues avec une technique automatique.  
Sensibilité, comme limite de détection, 2 mg /dl  
Linéarité : L'essai est linéaire jusqu'à 500 mg/dl. Pour des concentrations plus élevées, diluer l'échantillon 1/2 avec une solution saline (NaCl 0,9%). Multipliez le résultat par 2.  
Précision : Coefficient de variation de répétition est de 98,9%.  
Coefficient de variation dans la série, 0,79%.  
Justesse : Les résultats obtenus avec le réactif ne sont pas significativement différents par rapport au réactif de référence considéré.  
L'étude détaillée de la performance du réactif est disponible sur demande.

**INTERFERENCES**

L'hémoglobine (à partir de concentrations de 200 mg/dl), la bilirubine (à partir de 20 mg/dl), l'acide urique (à partir de 20 mg/dl) et la créatinine (à partir de 15 mg/dl) interfèrent avec l'essai.  
Aucun cas d'interférence n'a été rapporté avec les anticoagulants d'usage courant, tels que l'héparine, l'EDTA ou l'oxalate.

**PRECAUTIONS PARTICULIÈRES**

Le réactif contient de l'acide de sodium (0,09 %) comme conservateur.  
Manipuler avec précaution.  
Les indications de sécurité sont mentionnées sur l'étiquette du produit.  
L'élimination des déchets doit être effectuée conformément aux normes en vigueur.

**CONSERVATION ET STABILITE**

Conservés à une température comprise entre 2 et 8 °C, les composants du kit sont stables jusqu'à la date de péremption indiquée sur l'étiquette.  
A conserver à l'abri de la lumière.  
Les réactifs seront altérés si : il existe une présence de particules ou de turbidité. Blanc Réactif de travail > 0,400.  
Le réactif est stable 30 jours après ouverture.

**PICTOGRAMME**



A l'abri du soleil

Conservez entre 2°C-8°C

Annexe 2 :

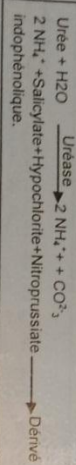
**DIAGNOPHARM DIAGNO-Urée Enz**

**MÉTHODE BERTHELOT – SARCOSY MODIFIÉE**

Pour la détermination in vitro de l'urée dans le sérum, le plasma ou l'urine.

**PRINCIPE DE LA METHODE**

L'hydrolyse de l'urée présente dans l'échantillon est catalysée, par l'uréase en produisant des ions ammonium et carbonate. En présence de nitroprussiate, les ions ammonium formés réagissent avec le salicylate et l'hypochlorite en milieu basique, ce qui donne lieu à un dérivé naphtholéique vert. L'intensité de la couleur est proportionnelle à la concentration d'urée dans l'échantillon.



**INTERET CLINIQUE**

L'urée, le produit du métabolisme des protéines, est synthétisée dans le foie et excrétée dans les reins. Le niveau de l'urée sanguine est utilisé en conjonction avec la créatinine, pour l'évaluation de la fonction rénale. Habituellement, des niveaux élevés d'urée dans le sang reflètent une certaine altération de la fonction excrétrice du rein. Cette augmentation peut aussi être due à la fonction hépatique ou au régime dietetico-luménale. La déshydratation, les hémorragies ou l'insuffisance cardiaque peuvent également élever le niveau d'urée sanguine en cas de réduction de la quantité d'urine. Un test de laboratoire unique ne peut pas établir un diagnostic. Les résultats doivent être évalués dans le contexte de tous les données cliniques et de laboratoire obtenus.

**COMPOSITION DU KIT**

A.	5 x 100 ml Uréase/salicylate (Réf. B09010021)
B.	1 x 15 ml Hypochlorite alcalin (Réf. B09001522)
C.	1 x 5 ml Etalon (Réf. B05000510)

Les concentrations dans la solution réactive A sont les suivantes:

- Tampoprophate pH 5,8 20 mM
- Salicylate de sodium 51 mM
- Nitroprussiate de sodium 3,4 mM
- EDTA-Na2 1,34 mM
- Uréase 2,23 U/ml
- Conservateurs et stabilisants
- Les concentrations dans la solution réactive B sont les suivantes:
- Hypochlorite de sodium 7,5 mM
- NaOH 160 mM

Etalon: Solution aqueuse d'urée équivalente à 40 mg/dl (5,6 mmol/l).

*Signature*

DIAGNOPHARM  
Société D'activité Belazem Lot N°10 LAKHDARIA, BOUIRA

www.diagnopharm-dz.com

Version : 01

**ECHANTILLON**  
Sérum, plasma ou urine. L'urée est stable dans le sérum pendant 1 jour à température ambiante (5-25 °C), 5 jours entre 2 et 8 °C et 30 jours congelée à -20 °C. Dans l'urine, elle est stable 5 jours entre 2 et 8 °C à 30 jours congelée à -20 °C. Dans l'urine, elle est stable à un pH inférieur à 4,0. Pour effectuer l'essai échantillon d'urine, diluer préalablement au 1/100 avec de l'eau déionisée et procéder comme pour le sérum. Multiplier le résultat par 100.

**PREPARATION DU REACTIF DE TRAVAIL**

A. Dissoudre le contenu d'une fiole duréase/salicylate avec le volume d'eau déionisée indiqué sur l'étiquette. Agiter doucement jusqu'à dissolution complète.  
B. Diluer 3ml de contenu de la fiole d'hypochlorite alcalin dans 100 ml d'eau déionisée.  
Etalon: est prêt à l'emploi.

**MODE OPERATOIRE**

Amener le réactif de travail et l'analyseur à 37°C.

	BL (ml)	ETALON (ml)	ESSAI (ml)
ETALON	/	0,01	/
ECHANTILLON	/	/	0,01
REACTIF A	1,00	1,00	1,00
Mélanger puis incubé soit 3 minutes à 37 °C soit 5 minutes à température ambiante (20 - 25 °C).			
REACTIF B	1,00	1,00	1,00
Mélanger et incubé à nouveau soit 3 minutes à 37 °C soit 5 minutes à température ambiante (20 - 25 °C).			

**LECTURE**

Longueur d'onde: 578 nm, 600 nm.  
Blanc le contenu du tube BL.  
Stabilité de la coloration, 4 heures.

**CALCULS**

Urée (mg/dl) x 40 = mg d'urée/dl

OU:  
Abs ESSAI : absorption de l'échantillon.  
Abs ETALON : absorption de l'étalon.  
Unités SI (mg/dl) x 0,1653 = mmol/l

**VALEURS DE REFERENCE**

Sérum, plasma : 5-20 mg/dl urée  
>60 ans : 5-23 mg/dl urée  
Urine : 10-20 g Urée/24h  
Les résultats pour les hommes peuvent être plus élevés que pour les femmes. Ces valeurs sont à titre indicatif. Il est recommandé que chaque laboratoire établisse ses propres valeurs de référence.  
Expression des résultats que BUN. (Acide urique du sang)  
mg / dl Uree x 0,467 = mg / dl BUN

**PERFORMANCE ET CARACTÉRISTIQUES DE FONCTIONNEMENT**

Le fonctionnement du produit dépend tant du réactif que du système de lecture. Les résultats sont plus précis avec le système de lecture. Sensibilité comme limite de détection avec une technique manuelle: Linéarité : jusqu' 400 mg/dl d'urée. Précision: concentrations supérieures diluer l'échantillon au 1/2 avec de l'eau déionisée. Exactitude : le pourcentage de récupération est de 97,9% Coefficient de variation dans la série : 1,66% Coefficient de variation entre les séries : 2,05% Justesse : Les résultats obtenus avec le réactif ne sont pas significativement différents par rapport au réactif de référence considéré. L'étude détaillée de la performance du réactif est disponible sur demande.

**INTERFERENCES**

Eviter la contamination du matériel utilisé par des sels d'ammonium ou par l'ammoniac qui produisent des interférences avec le système réactif. Ne pas utiliser de plasma obtenu avec l'héparine d'ammonium ou avec des fluorures. Les échantillons sériques doivent être exemptés d'héparine ou de l'urine. L'utilisation de matériel de laboratoire fiable est recommandée.

**PRECAUTIONS PARTICULIÈRES**

Le réactif A contient de l'azote de sodium à 0,03%. Réactif B : se conserve dans le réactif, les tubes ou les modules. Manipuler avec précaution. Les indications de sécurité sont sur l'étiquette des produits. L'élimination des déchets doit être effectuée conformément aux normes en vigueur. On conseille de consulter la fiche des données de sécurité avant de manipuler le réactif.

**CONSERVATION ET STABILITE**

Conservés entre 2 et 8 °C, les composants du kit sont stables jusqu'à la date de péremption indiquée sur l'étiquette. Après reconstitution, le contenu de la fiole d'uréase/salicylate est stable pendant 3 semaines à une température comprise entre 2 et 8 °C, à l'abri de la lumière. Conservé de la même manière. l'hypochlorite alcalin sera stable pendant 8 mois. Indications d'altération des réactifs : présence de particules ou de turbidité. Blanc Réactif de travail >0.500.

**PICTOGRAMME**



À l'abri du soleil

Conservé entre 2-8°C

Annexe 3

www.diagno-pharm-dz.com

DIAGNO-PHARM  
DIAGNO-Créa

## MÉTHODE DE JAFFÉ MODIFIÉE

Pour la détermination in vitro de la créatinine dans le sérum, le plasma ou l'urine.

Version : 02

**PRINCIPE DE LA METHODE**  
En milieu alcalin, la créatinine forme avec l'acide picrique un composé coloré, le pirate alcalin de créatinine, qui est déterminé à la concentration de créatinine dans l'échantillon dans des conditions d'essai optimales.

**INTERET CLINIQUE**  
La créatinine sérique augmente en cas d'insuffisance rénale aiguë ou chronique, d'hypertension, d'acromégalie ou de diabète sucré et d'effort. L'augmentation de l'urine se produit en cas de diabète sucré et d'effort. De plus, l'exercice favorise l'augmentation de l'excrétion accrue dans l'urine pendant la grossesse ou en cas de diminution de la masse musculaire. La concentration de créatinine sérique est réduite, tandis que la créatinine urinaire est réduite en cas d'insuffisance rénale, de myopathies, d'anémies ou d'hypothyroïdie. Un test de laboratoire unique ne permet pas d'établir un diagnostic. Les résultats doivent être évalués dans le contexte de toutes les données cliniques et de laboratoire obtenu.

**COMPOSITION DU KIT**

KI 2 x 100 ml (Réf: B05020024)	A. 1 x 100 ml Solution d'acide picrique (Réf: B05010021)
	B. 1 x 100 ml Solution alcaline (Réf: B05010022)
	C. 1 x 5 ml Etalon (Réf: B05000510)
KI 4 x 250 ml (Réf: B05100024)	A. 2 x 250 ml Solution d'acide picrique (Réf: B050250021)
	B. 2 x 250 ml Solution alcaline (Réf: B050250022)
	C. 1 x 5 ml Etalon (Réf: B05000510)

Les concentrations dans la solution réactive sont les suivantes:  
Acide picrique 24mM  
Carbonate de sodium 50 mM  
NaOH 0.40 M  
Conservateurs et stabilisants  
Eau déionisée  
Prêt à l'emploi  
**ECHANTILLON**  
Sérum ou plasma hépariné ou urine  
La créatinine est stable dans le sérum pendant 24 heures à une température comprise entre 2 et 8 °C.  
Pour sérum, diluer l'échantillon au 1/20 avec de l'eau déionisée. Multiplier le résultat final par 20.

**PREPARATION DU REACTIF DE TRAVAIL**  
Mélanger des volumes égaux des deux réactifs (A et B) avant de procéder à l'essai.

**MODE OPERATOIRE**  
Tempérer le réactif à l'analyseur à la température de travail

ETALON	PL (ml)	ETALON (ml)	ESSAI (ml)
ECHANTILLON	/	/	0.1
REACTIF DE TRAVAIL	1.0	1.0	1.0

Mélanger puis mettre en marche le chronomètre.  
Noter l'extinction au bout de 20 et 60 secondes.

**LECTURE**  
Longueur d'onde: 546 nm; 510 nm.  
Blanc: le contenu du tube BL.

**CALCULS**  
a) Concentration de la créatinine :  
DABS = Abs. 60 s - Abs. 20 s  
ZABS.ETALON X 2 = mg de créatinine/dl  
b) Calculer la Clearance (Clearance)  
Déterminer, d'après les formules ci-dessus, la concentration en mg/dl de créatinine dans le sérum et dans l'urine de 24 heures.  
Appliquer la relation:  
$$\left( \frac{\text{mg de créatinine / dl d'urine}}{\text{ml urine}} \right) \times \frac{\text{ml urine}}{24 \text{ h}} = \text{ml / min}$$
  
Où:  
mg/dl dans l'urine et le sérum, les valeurs obtenues dans le paragraphe (a)  
ml de ur/24 heures, le volume d'urine excréé en 24 h  
1440, facteur de changement des heures aux minutes (minutes en 24 h)  
Unités SI (mg/dl) x 88.4 = µmol/L

**VALEURS DE REFERENCE**

	Sérum / plasma	Urine(*)	Clearance
H	0.6 - 1.1 mg / dl	21 - 26 mg / kg / 24 h.	97 - 137 ml / min
F	0.5 - 0.9 mg / dl	16 - 22 mg / kg / 24 h.	86 - 128 ml / min

(\*) Les valeurs de l'urine sont rapportées en tant que quantité excrétée par kg de poids corporel à 24 h. Il est recommandé que chaque laboratoire établisse ses propres valeurs de référence.



**PERFORMANCE ET CARACTÉRISTIQUES DE FONCTIONNEMENT**  
Le fonctionnement du produit dépend tant du réactif que du système d'analyseur manuel ou automatique utilisé.  
Les données suivantes ont été obtenues avec une technique manuelle.  
Sensibilité, comme limite de détection: 0.16 mg / dl.  
Linéarité: L'essai est linéaire jusqu'à 15 mg/dl. Pour des concentrations plus élevées, diluer l'échantillon 1/2 avec une solution saline (NaCl 0.9%). Multipliez le résultat par 2.  
Exactitude: le pourcentage de récupération est de 105 %.  
Coefficient de variation dans la série: 1.18 %.  
Covariance: Le coefficient de corrélation est de 0.99.  
Justesse: L'essai est obtenu avec le réactif ne sont pas significativement différents par rapport au résultat de référence considéré.  
L'étude détaillée de la performance du réactif est disponible sur demande.

**INTERFERENCES**  
Interférences: Aucune interférence de la bilirubine jusqu'à 5mg/dl, de l'hémoglobine jusqu'à 1000mg/dl et de la lipémiase jusqu'à 1250mg/dl. Autre drogues et substances peuvent interférer dans le test.

**PRECAUTIONS PARTICULIÈRES**  
Le réactif contient de l'acide de sodium (0.09 %) comme conservateur.  
Manipuler avec précaution.  
Les indications de sécurité sont sur l'étiquette des produits. Le calibrateur doit être considéré comme un échantillon humain et donc potentiellement infectieux. Utiliser des protections adéquates. Il est conseillé de consulter la fiche de données de sécurité avant de manipuler le réactif. L'élimination des déchets doit être effectuée conformément aux normes en vigueur.

**CONSERVATION ET STABILITE**  
Conservés à température ambiante (± 25 °C), les composants du kit sont stables jusqu'à la date de péremption indiquée sur l'étiquette.  
Le réactif de travail est stable pendant 15 jours à température ambiante (± 25 °C).  
À conserver à l'abri de la lumière.  
Les réactifs seront altérés si: il existe une présence de particules ou de blanc.  
Blanc réactif de travail ≥ 0.300.  
Le réactif est stable 30 jours après ouverture.

**PICTOGRAMME**

A l'abri du soleil  
Conservé entre 15°C-25°C

www.diagno-pharm-dz.com

S.A.R.L. DIAGNOPHARM  
Zone D'activité Belazzem Lot N°10 LAKHDARIA, SOUIRA

Annexe 4

**BIOLABO**  
www.bioloabo.fr  
ASPIRECAST  
BIOLABO S.A.  
Les Hauts Rives  
92760, Mussy, France

**AST TGO (IFCC) Monoréactif**  
Réactif pour le dosage quantitatif de l'activité aspartate aminotransférase (AST) [EC 2.6.1.1] dans le sérum ou le plasma humain

REF 80025B R1 20 x 10 mL    REF 80125B R1 8 x 30 mL  
REF 80255B R1 10 x 125 mL    REF 80325B R1 6 x 200 mL

CODE CNQ : SB

USAGE IN VITRO

**INTERET CLINIQUE (1) (2)**  
L'AST est présente dans le sang de tous les tissus du corps, mais la plus forte activité est mesurée dans le foie. La concentration, les muscles squelettiques et dans les erythrocytes. Dans le sang, les reins et le pancréas, on mesure une activité plus faible. Bien que l'activité de l'AST et de l'ALT dans le sérum soient augmentées dans tous les cas où l'intégrité des cellules hépatiques est altérée (hépatite virale, nécrose hépatique, cirrhose), une augmentation de l'activité AST dans le sérum ou le plasma apparaît après un infarctus du myocarde dans 97% des cas. Une activité AST élevée (et occasionnellement ALT) peut être rencontrée d'un diagnostic de dystrophie musculaire progressive, syndrome pulmonaire, pancréatite aigüe...

**PRINCIPE (3) (4)**  
Méthode développée par Karman et al., et optimisée par Henry et al. (ex-novo sous l'appellation de l'IFCC).  
Le schéma réactionnel est le suivant :  
L-Aspartate + 2-Oxoglutarate  $\xrightarrow{AST}$  Oxaloacétate + L-Glutamate  
Oxaloacétate + NADH + H<sup>+</sup>  $\xrightarrow{MDH}$  L-Malate + NAD<sup>+</sup>  
La diminution de l'absorbance due à la conversion du NADH en NAD<sup>+</sup>, et proportionnelle à l'activité AST dans le spécimen, est mesurée à 340 nm.  
L'absence de F<sub>502</sub> contribue à une forte amélioration de la stabilité du réactif reconstruit.

**REACTIFS**  
(Flacon R1)    REACTIF DE TRAVAIL  
EDTA    5 mmol/L  
2-Oxoglutarate    12 mmol/L  
L-Aspartate    200 mmol/L  
MDH    400 U/L  
LDH    820 U/L  
NADH    0,18 mmol/L  
Tampon Tris    80 mmol/L  
pH à 30°C    7,60 ± 0,1  
Conservateur

**PREPARATION DES REACTIFS**  
REF 80025B : Utiliser un objet non coupant pour enlever la capsule. Ajouter sans délai au contenu du flacon la quantité d'eau déminéralisée indiquée sur l'étiquette. Agiter doucement jusqu'à complète dissolution avant d'utiliser le réactif (environ 2 minutes).

**ALPHADIAGNOSTIC PRODUCTION ALGERIE**  
TEL : +21355488235  
www.alphadiagnostic.com  
alphadiagnostic@yahoo.com  
Made in France

Dernière version : www.bioloabo.fr    Version : 18/12/2014

**MODE OPERATOIRE (TECHNIQUE MANUELLE)**  
Ramener les réactifs et spécimens à température ambiante.

Introduire dans une cuve de lecture de 1 cm de trajet optique	1 mL
<b>Réactif</b>	
Laisser la température s'équilibrer à 37°C (30°C) puis ajouter :	
<b>Spécimen</b>	100 µL

Mélanger. Après 1 minute, lire l'absorbance initiale à 340 nm puis toutes les minutes pendant 3 minutes.  
Calculer la moyenne des variations d'absorbance par minute (ΔAbs/min).

**Remarques :** Des procédures spécifiques sont disponibles pour les analyseurs automatiques. Contacter le service technique BIOLABO.

**CALCUL**  
Le résultat est déterminé d'après la formule suivante :

**Avec facteur théorique :**  
UI/L = (ΔAbs/min) x 1746  
µkat/L =  $\frac{\text{UI/L}}{60}$

**Avec multicalibrateur sérius :**  
Activité AST =  $\frac{(\Delta\text{Abs}/\text{min}) \text{ Dosage}}{(\Delta\text{Abs}/\text{min}) \text{ Calibrant}} \times \text{Concentration du Calibrant}$

**REFERENCES**  
(1) TIETZ N.W. Text book of clinical chemistry, 3<sup>rd</sup> Ed. C.A. Burtis, E.R. Ashwood, W.B. Saunders (1999) p. 652-656  
(2) Clinical Guide to Laboratory Test, 4<sup>th</sup> Ed. N.W. Tietz (2006) p. 154-159  
(3) YOUNG D.S., Effect of Drugs on Clinical Laboratory Tests, 4<sup>th</sup> Ed. (1995) p. 3-60 to 3-75  
(4) HENRY R. J. et al. Am J Clin Path (1980), 34, 381-398  
(5) IFCC Method for L-Aspartate aminotransferase. J Clin Chem Clin Biochem (1986), 24, p.497-510.  
(6) M. MATHIEU et col. SFBC. Comité de Standardisation. Recommandations pour la mesure de l'activité catalytique de l'aspartate aminotransférase dans le sérum à 30°C. Ann. Biol. Clin. 1976, 33, 291-297

**CALIBRATION**  
La validité des résultats dépend de l'exactitude de la calibration de l'instrument, du juste décompte du temps, du respect du rapport volume réactif / volume spécimen et du contrôle de la température.

• Utiliser le facteur théorique (§ CALCUL).  
• ou REF 95015B BIOLABO Multicalibrateur des données) contrôle métrologique, par traitement statistique des données)  
• ou un multicalibrateur sérius enzymatique (accordé sur une solution ou une méthode de référence)

**CONTRÔLE DE QUALITE**    CODE CNQ : SB  
• BIOLABO EXATROL-N Taux I REF 95010B.  
• BIOLABO EXATROL-P Taux II REF 95011B.  
• Tout autre sérum de contrôle titre pour cette méthode.  
• Programme externe de contrôle de la qualité.  
Il est recommandé de contrôler dans les cas suivants :  
• Au moins un contrôle par série.  
• Au moins un contrôle par 24 heures.  
• Changement de flacon de réactif.  
• Après opérations de maintenance sur l'analyseur.  
Lorsqu'une valeur de contrôle se trouve en dehors des limites de confiance indiquées, appliquer les actions suivantes :  
1. Répéter l'opération en utilisant le même contrôle.  
2. Si la valeur obtenue reste en dehors des limites, préparer un sérum de contrôle fraîchement reconstitué et répéter le test.  
3. Si la valeur obtenue reste en dehors des limites, vérifier les paramètres de l'analyse : longueur d'onde, température, volume spécimen/volume réactif, temps de mesure et facteur de calibration.  
4. Si la valeur obtenue reste en dehors des limites, utiliser un autre flacon de réactif et répéter le test.  
5. Si la valeur obtenue reste en dehors des limites, contacter le service technique BIOLABO ou le revendeur local.

**INTERVALLES DE REFERENCE (1) (2)**

UI/L	à 30°C	à 37°C
Nouveau né	25-75	39-117
Enfant	15-60	23-94
Adulte	8-20	13-31

Il est recommandé à chaque laboratoire de définir ses propres valeurs de référence pour la population concernée.

**PERFORMANCES**


Intra-série	Taux normal	Taux élevé	Inter-série	Taux normal	Taux élevé
N = 30			N = 33		
Moyenne UI/L	21,0	161,1	Moyenne UI/L	34,4	179,3
S.D. UI/L	1,22	3,06	S.D. UI/L	0,58	2,62
C.V. %	3,85	1,90	C.V. %	1,69	1,46

Limite de détection : environ 3 UI/L.  
Sensibilité pour 17 UI/L : environ 0,010 Abs/min à 340 nm.  
Comparaison avec réactif du commerce  
y = 1,0265 x + 0,9906    r = 0,9983

**LIMITE DE LINEARITE**  
La réaction est linéaire jusqu'à 350 UI/L.  
Si ΔAbs/min > 0,200, diminuer le volume spécimen ou diluer le spécimen avec NaCl 9 g/L en tenant compte du facteur de dilution dans le calcul du résultat. La limite de linéarité dépend du rapport de dilution spécimen/réactif.

Fabricant : Date de péremption : Usage "in vitro" : Température de conservation : Référence Produit : Consulter la notice : Numéro de lot : Conserver à l'abri de la lumière. Suffisant pour diluer avec :

Annexe 5



**BIOLABO**  
www.biolabo.fr  
FABRICANT :  
BIOLABO SAS,  
Les Hautes Rives,  
02160, Maizy, France

**SUPPORT TECHNIQUE ET COMMANDES**  
Tel : (33) 03 23 25 15 50  
Fax : (33) 03 23 25 25 55

## ALT TGP (IFCC) Monoréactif

Réactif pour le dosage quantitatif de l'activité Alanine amino transférase (ALT) (EC 2.6.1.2) dans le sérum ou le plasma humains

REF 80027B R1 20 X 10 mL	REF 80127B R1 8 x 30 mL
REF 80227B R1 10 x 125 mL	REF 80327B R1 8 x 200 mL

CODE CNQ : SB  
USAGE IN VITRO

---

**INTERET CLINIQUE (1) (2)**

L'ALT est très largement répandue dans les tissus hépatiques et rénaux, et dans une moindre mesure dans le muscle squelettique et cardiaque. Bien que l'activité ALT et AST augmentent dans le sérum quelque soit l'atteinte des cellules hépatiques, l'ALT est l'enzyme la plus spécifique.

Une augmentation importante de l'activité ALT dans le sérum ou le plasma est rarement observée dans d'autres conditions qu'une atteinte hépatique (cirrhose, carcinome, hépatite, ictère par obstruction biliaire ou congestion hépatique). De plus l'élévation de l'activité ALT persiste plus longtemps que celle de l'AST. La mesure conjointe de l'activité ALT et AST présente un intérêt pour différencier une hépatite d'autres lésions parenchymateuses.

**PRINCIPE (4) (6) (8)**

Méthode développée par Wroblewski et La Due, optimisée par Henry et Bergmeyer (conforme aux recommandations de l'IFCC). Le schéma réactionnel est le suivant :

$$L\text{-Alanine} + 2\text{-Oxoglutarate} \xrightarrow{\text{ALT}} \text{Pyruvate} + L\text{-Glutamate}$$

$$\text{Pyruvate} + NADH + H^+ \xrightarrow{\text{LDH}} L\text{-Lactate} + NAD^+$$

La diminution de l'absorbance due à la conversion du NADH en NAD<sup>+</sup>, et proportionnelle à l'activité ALT dans le spécimen, est mesurée à 340 nm.

L'absence de P<sub>2</sub>P contribue à une forte amélioration de la stabilité du réactif reconstitué.

**REACTIFS**

Réactif	Quantité
2-Oxoglutarate	15 mmol/L
L-Alanine	500 mmol/L
LDH	2.1600 U/L
NADH	2.018 mmol/L
Tampon Tris	100 mmol/L
pH à 30°C	7,50 ± 0,1

**PREPARATION DES REACTIFS**

REF 80027B : Utiliser un objet non coupant pour enlever la capsule. Ajouter sans délai au contenu du flacon R1 la quantité d'eau déminéralisée indiquée sur l'étiquette. Agiter doucement jusqu'à complète dissolution avant d'utiliser le réactif (environ 2 minutes).

**STABILITE ET CONSERVATION**

Stocker à l'abri de la lumière, dans le flacon d'origine bien bouché à 2-8°C.

- Avant ouverture, les réactifs sont stables jusqu'à la date de péremption indiquée sur l'étiquette du coffret, s'ils sont utilisés et conservés dans les conditions préconisées.
- Après reconstitution, le réactif de travail est stable 60 jours en l'absence de contamination.
- Ne pas utiliser le réactif de travail s'il est trouble ou si l'absorbance mesurée à 340 nm est < 1,000.
- Ne pas utiliser le réactif de travail après la date de péremption indiquée sur l'étiquette du coffret.

**PRELEVEMENT ET PREPARATION DU SPECIMEN (2) (7)**

Sérum non hémolysés, ne pas utiliser de plasmas héparinés

L'ALT est stable dans le sérum et le plasma :

- 24 heures à température ambiante.
- 7 jours à 2-8°C.

**INTERFERENCES (3) (6)**

**Hémoglobine :** Pas d'interférence jusqu'à 300 µmol/L d'Hb.  
**Hémolyse :** Interférence positive en raison de l'ALT contenue dans les érythrocytes.  
**Bilirubine :** Pas d'interférence jusqu'à 20 mg/dL (342 µmol/L).  
**Turbidité :** Pas d'interférence jusqu'à 7,00 mmol/L de triglycérides.

La LDH contenue dans le réactif permet, pendant la phase de préincubation, de réduire le pyruvate endogène qui sinon produirait une interférence positive.

Des taux élevés d'ALT peuvent conduire à une déplétion en NADH pendant la phase de préincubation, conduisant à des résultats erronés par défaut. Dans le cas de spécimens lipémiques ou ictériques, l'augmentation de l'absorbance du mélange réactionnel peut masquer ce phénomène. Il est recommandé de contrôler ces spécimens en les diluants (1 + 4) dans une solution de NaCl 9 g/L.

Young D.S. a publié une liste des substances interférant avec le dosage.

**PRECAUTIONS**

Les réactifs BIOLABO sont destinés à du personnel qualifié, pour un usage in vitro.

- Vérifier l'intégrité des réactifs avant leur utilisation.
- Utiliser des équipements de protection (blouse, gants, lunettes).
- Ne pas pipeter avec la bouche.
- En cas de contact avec la peau ou les yeux, rincer abondamment à l'eau et consulter un médecin.
- Les réactifs contiennent de l'azide de sodium (concentration < 0,1%) qui peut réagir avec les métaux tel que le cuivre ou le plomb des canalisations. Rincer abondamment.
- La fiche de données de sécurité peut être obtenue sur simple demande.
- Élimination des déchets : respecter la législation en vigueur. Par mesure de sécurité, traiter tout spécimen comme potentiellement infectieux. Respecter la législation en vigueur.

**REACTIFS ET MATERIEL COMPLEMENTAIRES**

- Équipement de base du laboratoire d'analyses médicales.
- Sérum de contrôle normal et pathologiques.
- Eau déminéralisée pour la reconstitution du réactif

---

Made in France

Dernière version : www.biolabo.fr

Version : 18/12/2014

**CALIBRATION**

La validité des résultats dépend de l'exactitude de la calibration de l'instrument, du juste décompte du temps, du respect du rapport volume réactif/volume spécimen et du contrôle de la température.

- Utiliser le facteur théorique (§ CALCUL).
- ou REF 95015B BIOLABO Multicalibrator (valeur attribuée sous contrôle métrologique, voir traitement statistique des données)
- ou un multicalibrateur sérique enzymatique raccordé sur une solution ou une méthode de référence

**CONTROLE DE QUALITE** CODE CNQ : SB

- BIOLABO EXATROL-N Taux I REF 95010B.
- BIOLABO EXATROL-P Taux II REF 95011B.
- Tout autre sérum de contrôle titré pour cette méthode.
- Programme externe de contrôle de la qualité.

Il est recommandé de contrôler dans les cas suivants :

- Au moins un contrôle par série.
- Au moins un contrôle par 24 heures.
- Changement de flacon de réactif.
- Après opérations de maintenance sur l'analyseur.

Lorsqu'une valeur de contrôle se trouve en dehors des limites de confiance, appliquer les actions suivantes :

- Répéter l'opération en utilisant le même contrôle.
- Si la valeur obtenue reste en dehors des limites, préparer un sérum de contrôle fraîchement reconstitué et répéter le test.
- Si la valeur obtenue reste en dehors des limites, vérifier les paramètres de l'analyse : longueur d'onde, température, volume spécimen/volume réactif, temps de mesure et facteur de calibration.
- Si la valeur obtenue reste en dehors des limites, utiliser un autre flacon de réactif et répéter le test.
- Si la valeur obtenue reste en dehors des limites, contacter le service technique BIOLABO ou le revendeur local.

**INTERVALLES DE REFERENCE (2)**

IUI/L	à 30°C	à 37°C
Nouveaux nés, enfants	9-32	13-45
Hommes	7-28	10-40
Femmes	5-25	7-35

Il est recommandé à chaque laboratoire de définir ses propres intervalles de référence pour la population concernée.

**PERFORMANCES**

Inter-série	Taux normal	Taux élevé	Inter-série	Taux normal	Taux élevé
N = 30			N = 33		
Moyenne IUI/L	32	141	Moyenne IUI/L	39	90
S.D. IUI/L	1,06	1,94	S.D. IUI/L	1,16	1,45
C.V. %	3,3	1,4	C.V. %	2,9	1,5

Limite de détection : environ 7 U/L

Sensibilité pour 17 U/L : environ 0,010 ΔAbs/min à 340 nm.

Comparaison avec réactif du commerce :

y = 0,9813 x - 0,8608      r = 0,9983

**LIMITE DE LINEARITE**

La réaction est linéaire jusqu'à 350 U/L.

Si ΔAbs/min > 0,200 ΔAbs/min, diminuer le volume spécimen ou diluer le spécimen avec NaCl 9 g/L en tenant compte du facteur de dilution dans le calcul du résultat. La limite de linéarité dépend du rapport de dilution spécimen/réactif.

**MODE OPERATOIRE (TECHNIQUE MANUELLE)**

Ramener les réactifs et spécimens à température ambiante.

Introduire dans une cuve de lecture de 1 cm de trajet optique

Réactif	Volume
Réactif	1 mL
Spécimen	100 µL

Mélanger. Après 1 minute, enregistrer l'absorbance initiale à 340 nm puis toutes les minutes pendant 3 minutes.

Calculer la moyenne des variations d'absorbance par minute (ΔAbs/min).

Remarque : Des procédures spécifiques sont disponibles pour les analyseurs automatiques. Contacter le service technique BIOLABO.

**CALCUL**

Le résultat est déterminé d'après la formule suivante :

**Avec facteur théorique :**

$$U/L = (\Delta Abs./min.) \times 1746$$

$$\mu\text{kat/L} = \frac{U/L}{60}$$

**Avec multicalibrateur sérique :**

$$\text{Activité ALT} = \frac{(\Delta Abs./min) \text{ Dosage}}{(\Delta Abs./min) \text{ Calibrant}} \times \text{Concentration du Calibrant}$$

**REFERENCES**

- TIETZ N.W. Text book of clinical chemistry, 3<sup>e</sup> Ed. C.A. Burts, E.R. Ashwood, W.B. Saunders (1995) p. 652-657
- Clinical Guide to Laboratory Tests, 4<sup>e</sup> Ed., N.W. Tietz (2006) p. 54-57
- YOUNG D.S. Effect of Drugs on Clinical Laboratory Tests, 4<sup>e</sup> Ed. (1995) p. 3-8 & 24
- HENRY R. J. et al. Am J Clin Path (1960), 34, 398
- Bergmeyer H.U. et al. Clin Chem (1979), 24, p.58-73
- IFCC Method for L-Alanine, aminotransferase, J Clin Chem., Clin Biochem (1986), 24, p.481-495.
- MURRAY R.L. « Alanine aminotransferase » in clinical chemistry Theory, analysis, and correlation Kapan LA, Pesce AJ, (Eds), CV Mosby St Louis (1984), 1090

---

Fournisseur Date de péremption Usage "in vitro" Température de conservation Références Produit Consulter la notice Numéro de lot Conserver à l'abri de la lumière Suffisant pour diluer avec

**ALPHADIAGNOSTIC PRODUCTION ALGERIE**  
Tél : +213554882252  
www.biolabo.com

Annexe 6



Test pour la détection de la protéine C-Réactive dans le sérum  
REF L-99050V

LATEX PCR

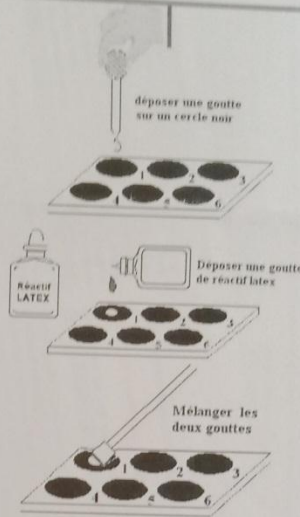
I. PRELEVEMENT DES ECHANTILLONS

Utiliser des échantillons de sérum frais ou conservés entre +2 et +8°C pendant 48 heures maximum avant le test. Les sérums doivent être congelés si une conservation plus longue est nécessaire. Dans tous les cas, les échantillons doivent être à température ambiante avant d'être testés. Eliminer les échantillons contaminés, hémolysés ou lipémiques.

II. MODE OPERATOIRE

a) méthode qualitative

1. Tous les réactifs doivent être ramenés à température ambiante avant d'effectuer le test.
2. Déposer une goutte de sérum non dilué dans un cercle noir de la plaque.
3. Déposer une goutte de contrôle positif et une goutte de contrôle négatif dans des cercles séparés.
4. Agiter vigoureusement le réactif Latex PCR avant de l'utiliser. Déposer ensuite une goutte à côté de la goutte de sérum, une goutte à côté du négatif et une goutte à côté du positif.
5. Mélanger les réactifs à l'aide de l'agitateur en les étalant sur toute la surface du cercle. Utiliser différents agitateurs pour chaque échantillon.
6. Observer la présence ou l'absence d'agglutination pendant une période qui n'excède pas 3 minutes tout en agitant délicatement la plaque de lecture.



b) méthode semi-quantitative

Préparer une série de dilutions d'un facteur deux en utilisant du sérum physiologique et procéder de la même façon que dans la méthode qualitative. Observer ensuite la présence ou l'absence d'agglutination. Le taux de PCR dans l'échantillon peut être calculé par la formule suivante :

$$[PCR] \text{ (mg/L)} = \text{dernière dilution donnant un résultat positif} \times 6 \text{ (puisque la sensibilité du réactif est 6 mg/L)}$$

III. LECTURE DES RESULTATS

1. Positif :  
L'agglutination apparaît au bout de 3 minutes.



2. Négatif :  
Aucune agglutination n'apparaît au bout de 3 minutes.

