

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université de Ghardaia



Faculté des Sciences de la Nature et de Vie et Sciences de la Terre

Département de Biologie

Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de

MASTER

Filière : Sciences biologiques

Spécialité : Biochimie appliquée

Par : BOUZID Abdelhadi

BEKIRI Abderraouf Naili

Thème

Profil biologique des patients atteints de COVID 19 :

Examens biochimiques et sérologiques

Soutenu, devant le jury composé de :

M. HAMDAOUI H.	Maitre-Assistant B	Univ. Ghardaia	Président
Mme. BENRIMA A.	Professeur	Univ. Ghardaia	Directrice de mémoire
M. BENBEKHTI Z.	Maître-Assistant A	Univ. Ghardaia	Examinateur

Année universitaire 2022-2023

Dédicace

Du fond du cœur, qu'il me soit permis de dédier le fruit de toutes mes années d'études aux personnes qui me sont chères, en particulier :

A Mes très chers parents

En témoignage de toute leur affection, de tous leur sacrifices et de tous les encouragements qu'ils avez déployé à notre égard. En priant Dieu qu'il leur accorde santé et longue vie

A mes frères et sœurs

En leur souhaitant l'accomplissement de tous leurs désirs avec Beaucoup de bonheur, de santé et de prospérité.

Spéciale Dédicace Pour :

Pr. Benrima Atika, pour sa disponibilité, son encadrement, sa confiance et les conseils qu'elle m'a généreusement prodigués.

Remerciements

Au terme de ce travail, nous souhaitons exprimer notre profond remerciement à notre promotrice Mme BENRIMA Atika au grade de Professeur, pour le grand honneur de nous avoir proposé ce sujet et de diriger ce travail, pour sa patience, sa disponibilité et surtout ses judicieux conseils, qui ont contribué à alimenter nos réflexions ainsi que pour ses compétences et sa clairvoyance qui nous ont été d'une aide inestimable. Nous remercions également : Nos chers enseignants et examinateurs, Monsieur HAMDAOUI HOUARI, maître-assistant B et Monsieur BENBEKHTI ZINEDDINE, maître-assistant A pour avoir accepté d'examiner notre travail Nos appréciations et nos gratitude vont aussi à tous nos enseignants de la Faculté des sciences de la nature et de la vie De l'université de Ghardaïa Nous remercions tous ceux qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail

Liste des abréviations

ACE2 : Angiotensine Converting Enzyme 2.

ADN : acide désoxyribonucléique.

ADNc : acide désoxyribonucléique complémentaire.

ALAT : Alanine aminotransférase.

ARN : acide ribonucléique.

ARNm : acide ribonucléique messenger.

ASAT : Aspartate aminotransférase.

ATP : Adénosine triphosphate.

CD4 : Cluster de différenciation 4.

CE : cholestérol Estérase.

CHOD : Cholestérol-oxydase.

COVID-19 : la maladie à coronavirus 19.

Ddp : Différence de potentiel.

DPP4 : Dipeptidyl peptidase 4.

ERGIC : Endoplasmic reticulum-golgi intermediate compartement.

GGT : gamma glutamyl-tarnsférase.

GK : glycérol Kinase.

GOD : glucose oxydase.

GOP : Glutamate pyruvate.

GOT : Glutamate oxaloasitate transaminase.

GPO : glycérol-phosphase- oxydase.

Hba1c : Hémoglobine glyquée.

HCoV : coronavirus humain.

HDL-c : lipoprotéine de haute densité- Cholestérol.

HKU : Hong Kong University.

HSDA : Hématome sous dural.

IBV : virus de la bronchite infectieuse.

ICTV : comité internationale de taxonomie des virus.

IgG : immunoglobulines catégorie G

IgM : immunoglobulines catégorie M

INF : interférons.

LDH : lactate déshydrogénase.

LPL : lipoprotéine lipase.

MDH : Malate déshydrogénase.

MERS-COV : Middel-East respiratory syndrome coronavirus.

MHV : virus de l'hépatite murine.

NADH : Nicotinamide adénine dinucléotide.

NL : Netherlands.

Nsp : protéine non structurale.

OMS : organisation mondiale de la santé.

ORF : Open Reading Frame « cadre de lecture ouvert ».

PEG : polyéthylène glycol.

PH : potentiel hydrogène.

POD : peroxydase.

PP : polypeptide.

Protéine E : protéine de l'enveloppe.

Protéine M : protéine de la membrane.

Protéine N : protéine de la nucléocapside.

Protéine S : protéine Spike.

RBD : Domain de liaison au récepteur.

RdRp : ARN polymérase- ARN dépendante.

RT : Revers transcriptase.

RT-PCR : Reverse transcriptase-polymerasechainreaction.

SaO₂ : Saturation en oxygène.

SARS-COV-2 : virus de syndrome respiratoire aigu sévère coronavirus 2.

SDRA: syndrome de détresse respiratoire aiguë

SEM : Erreur standard de la moyenne.

SIB : syndrome inflammatoire biologique.

SPO₂ : Saturation pulsée en oxygène.

SRA : Système Rénine Angiotensine.

TDR: Test de Diagnostic Rapide

TEV : thrombo embolie veineuse.

TGEV : transmissible gastroenterits coronavirus.

TMPRSS2 : Transmembrane Serine Protease 2.

TROD: Test Rapide d'Orientation Diagnostique

Liste des tableaux

Tableau 1 : Résultats clinico-biologiques de la population de l'étude	28
Tableau 2: Caractéristiques sociodémographiques des patients SARS-Cov 2 (Fiches analysées)	30

Liste des figures

Figure 1 Classification et taxonomie des coronavirus humains (HCoV)	6
Figure 2 Structure du SARS-COV-2.....	7
Figure 3 Organisation génomique du SARS-COV-2.....	8
Figure 4 Cycle viral de coronavirus	11
Figure 5 Illustration schématique des tests sérologiques ELISA	16
Figure 6 Test sérologique rapide du SARS-COV-2.....	17
Figure 7 Autotest du SARS-COV-2.....	18
Figure 8 Différents types de vaccins COVID-19	19
Figure 9 Répartition de l'échantillon par tranche d'âge	31
Figure 10 Répartition de l'échantillon par taux de glycémie.....	32
Figure 11 Répartition de l'échantillon par taux de transaminase dans le sang	34
Figure 12 Répartition de l'échantillon par taux de CRP dans le sang	35

Table des matières

Remerciements	
Liste des abréviations	
Liste des tableaux	
Liste des figures	
Introduction	2

CHAPITRE I Généralités sur COVID-19

1. Définition	4
2. Historique :	4
3. Types de coronavirus	5
3.1 Coronavirus	5
3.2 Coronavirus émergents (SARS-CoV et MERS-CoV) :	5
4. Classification et taxonomie	5
5. Origine.....	6
6. Structure du virus et organisation génétique	7
6.1 Structure	7
6.2 Organisation génomique	8
7. Cycle viral	9
8. Transmission	11
9. Épidémiologie	12
10. Physiopathologie	12
11. Manifestation Clinique	13
12. Diagnostique	13
12.1. Tests moléculaires de détection du génome du coronavirus SARS-CoV-2 par RT-PCR	13
12.1.1. Tests Antigéniques	14
12.1.2. Tests Antigéniques d'infection.....	14
12.1.3. Tests Sérologiques.....	15
12.1.4. Tests Automatisables.....	15
13. Vaccins contre le SRAS-CoV-2	18
13.1. Vaccins vivants atténués	20
13.2 Vaccins à vecteur viral	20

13.3 Vaccins à base d'acide nucléique	20
14. Préventions	20

Chapitre II : Méthodologie de travail

I.Fiche d'enquête	24
1. Type, lieu et période d'étude	24
2. Population étudiée	24
3. Collection des données	24
4. Traitement des données	24

Chapitre III : Résultats et Discussion

I. Résultats	30
I.1. Répartition de l'échantillon par sexe et par tranches d'âge	30
I.2. Distribution de l'échantillon en fonction de la saturation en oxygène	31
I.3. Répartition de l'échantillon par taux de glycémie	32
I.4. Répartition de l'échantillon par taux de transaminases dans le sang	33
I.5. Répartition de l'échantillon par taux de protéines C-réactives (CRP) dans le sang	35
I.6. Signes Biologiques	36
II. Discussion	38
Conclusion	41
Références bibliographiques	43
Annexes	54

Résumé

Par cette étude, nous avons défini le profil biologique et biochimique des patients atteints de COVID-19 et hospitalisés au niveau de la région de Metlili (Ghardaïa). Pour cela une enquête sur la base de la fiche navette des hospitalisés de cette région a été faite et analysé et synthétisé. 168 fiches ont été exploités et synthétisés et qui concernaient les patients hospitalisés à l'hôpital de Metlili confirmés COVID-19 par le test PCR et présentant des symptômes graves. Le Sars-CoV-2 peut toucher tous les âges. Le risque d'hospitalisation est plus élevé chez les personnes âgées et celles vivant avec une maladie chronique. Tous les paramètres biochimiques observés dans cette étude sont affectés, à savoir le taux moyen d'Aspartate Amino-Transférase (ASAT), le taux moyen d'Alanine Amino-Transférase (ALAT) dans le sang ; Les valeurs moyennes d'ALAT et le taux moyen de protéine-C réactive (CRP) dans le sang, la répartition des taux de CRP, ainsi que le bilan biologique (hyperleucocytose, l'urée, la créatinine ...).

Mots clés : COVID-19, Metlili, paramètres biologiques, paramètres biochimiques.

Abstract

Through this study, we defined the biological and biochemical profile of patients with COVID-19 hospitalized in the Metlili region (Ghardaïa). For this, a survey based on the shuttle sheet of hospitalized patients in this region was made and analyzed and synthesized. 168 sheet swere exploited and synthesized and which concerned patients hospitalized at Metlili hospital confirmed COVID-19 by the PCR test and.Sars-CoV-2 can affect all ages. The risk of hospitalization is higher in the elderly and those living witch chronic disease. All in this study are affected, namely mean Aspartate Aminotransferase (ASAT), mean Alanine Aminotransferase (ALAT) in the blood; The average ALAT values and the average level of reactive C-protein (CRP) in the blood, the distribution of CRP levels, as well as the biological balance (hyper leukocytosis, urea, creatinine ...).

Keywords : COVID-19, Metlili, biological parameters, biochemical parameters.

ملخص

من خلال هذه الدراسة ، حددنا الملامح البيولوجية والكيميائية الحيوية للمرضى المصابين بـ COVID-19 والذين تم نقلهم إلى المستشفى في منطقة (متليلي غرداية) لهذا الغرض ، تم إجراء دراسة استقصائية تعتمد على شكل البقاء للمرضى المقيمين في المستشفى في هذه المنطقة ، وتم تحليلها و توليفها. تم استغلال وتجميع 168 تقييم بيولوجي ، والتي أكدت المرضى الذين تم نقلهم إلى المستشفى في مستشفى (متليلي غرداية) عن طريق اختبار PCR وظهرت عليهم أعراض خطيرة.

يمكن أن يؤثر فيروس Sars-Cov-2 على جميع الأعمار و خطر الاستشفاء أعلى عند كبار السن والذين يعيشون مع مرض مزمن. تتأثر جميع الإعدادات البيو كيميائية التي لوحظت في هذه الدراسة ، أي المستوى المتوسط من

(Aspartate Amino-Transferase)، والمستوى المتوسط من (Alanine Amino-Transferase) في الدم. متوسط قيم ALAT ومتوسط مستوى البروتين التفاعلي CRP في الدم ، وتوزيع مستويات CRP ، وكذلك التقييم البيولوجي (فرط الكريات البيض ، واليوريا ، والكريتينين ، وما إلى ذلك).

الكلمات المفتاحية : كوفيد-19 ، متليلي ، الإعدادات البيولوجية ، الإعدادات البيو كيميائية.

INTRODUCTION

Introduction

Le Covid-19 est une maladie infectieuse émergente appelée maladie à coronavirus 2019 ou Covid-19, causée par le coronavirus SARS-CoV-2. Il est présent dans la province du Hubei (centre de la Chine). La maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) est une infection pandémique causée par un virus à ARN appelé virus du syndrome respiratoire aigu sévère coronavirus-2 qui se propage rapidement dans l'air (**Bonny et al., 2020**).

Les coronavirus ciblent principalement les voies respiratoires, mais sont aussi fréquemment retrouvés dans le sang, le plasma ou le sérum des patients. Cela signifie qu'il existe un risque de transmission par les produits de transfusion (**Bouhou et al., 2021**).

Depuis le début de la pandémie, de nombreuses mutations ont été identifiées. Les variants les plus problématiques (selon plusieurs critères, dont la transmissibilité et la virulence) sont classés comme "préoccupants" et se voient attribuer une lettre grecque, comme les variants : Alpha, Beta, Gamma, Delta et Omicron. (**La presse canadienne, 2023**).

Le premier était 50% à 75% plus contagieux que la souche initiale et les autres également, et ils renfermaient différentes mutations dont la E484K, qui ont pour certain réduit l'efficacité des vaccins utilisés à l'époque de leur émergence (**Sciences et Avenir, 2021**).

Alors que nous avons vu les effets de cette pandémie mondiale sur tous les aspects de notre vie quotidienne, elle a inauguré une nouvelle ère dans le monde entier. En fait, après l'Asie, l'Europe, les États-Unis et l'Iran sont les régions les plus touchées au monde (**OMS, 2020**).

Les principaux symptômes sont la fièvre, la toux, les douleurs musculaires, la faiblesse, l'essoufflement, les maux de tête, la dysphagie et l'inconfort gastro-intestinal. Cependant, lors de l'analyse des caractéristiques cliniques et démographiques des patients COVID-19 dans le monde, nous observons une sémiologie plus riche et différente d'un pays à l'autre (**Placais et al., 2020 ; Mo et al., 2020 ; Louhaichi et al., 2020**).

D'après les recherches, certains patients ont des signes cliniques clairs avec la notion de contact avec un cas suspect ou confirmé de COVID-19, d'autres l'ont présentation clinique suggestive, indépendante des antécédents d'infection (**Chan et al., 2020**).

Compte tenu de la nature non spécifique des symptômes cliniques associés à la COVID-19, le diagnostic dans cette dernière s'appuie sur des outils biologiques. Celles-ci peuvent être directement basées sur l'identification du virus par détection d'ARN viral (diagnostic

moléculaire) ou de protéine virale (test d'antigène), ou indirectement basé sur la détection d'anticorps d'isotype IgM et IgG anti-SRAS CoV 2 par différentes techniques (tests sérologiques) (**Udugama et al., 2020**).

Nous avons fait des recherches sur ce sujet pour identifier les causes de la maladie induite par le Covid-19 en raison de l'émergence de plusieurs maladies causées par cette épidémie. Nous avons choisi l'hôpital du 18 février à METLILI parce qu'il était l'un des plus grands centres de traitement des épidémies dans la Wilaya, Ghardaïa.

Par cette étude, nous allons définir quelques profil biologique et biochimique des patients atteints de Covid-19 et hospitalisés de la région de METLILI (Ghardaïa). Pour cela une enquête sur La base de la fiche navette des hospitalisés de cette région a été faite et analysé et synthétisé Sous forme de plusieurs chapitres ci-après.

CHAPITRE I GÉNÉRALITÉS SUR COVID-19

1. Définition

Les coronavirus (CoV) sont des virus qui constituent la sous-famille Orthocoronavirinae de la famille Coronaviridae. Le nom « coronavirus », du latin signifiant «virus à couronne », est dû à l'apparence des virions sous un microscope électronique (**Weiss et Navas-Martin., 2005**).

Les coronavirus sont une grande famille de virus qui peuvent causer des maladies chez les animaux et les humains. On sait que certains coronavirus peuvent provoquer des infections chez l'homme. Les maladies respiratoires vont du simple rhume à des affections plus graves telles que le syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS) et le syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS). Le dernier coronavirus découvert comme étant la cause de COVID-19 (**OMS, 2019**).

La maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) est une maladie infectieuse causée par le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2). Ce nouveau virus et cette maladie étaient auparavant inconnus. L'épidémie s'est produite à Wuhan, en Chine, en décembre 2019 (**Cascella et al., 2023**).

2. Historique :

Le 12 janvier 2020, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a temporairement nommé le virus du nouveau Coronavirus 2019 (2019-nCoV) et a formellement nommé la maladie Infectieuse : maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) le 12 février 2020. Le Comité de la Taxonomie des virus (ICTV) a officiellement nommé le virus SARS-CoV-2 sur la base de la Phylogénie et de taxonomie (**Merzougui et Sehalia, 2022**).

Depuis que le COVID-19 est apparu pour la première fois en Chine, le virus a évolué pour durer quatre mois et s'est rapidement propagé au reste du monde en tant que menace mondiale. Le 11 mars 2020, l'Organisation mondiale de la santé a fait une évaluation finale selon laquelle le COVID-19 peut être classé comme une pandémie (**Faucher et al., 2020**).

Les coronavirus humains (HCoV) provoquent plus ou moins d'infections respiratoires, dont la gravité varie selon les populations étudiées. Au jour dans notre étude, six coronavirus humains ont été décrits. Parmi eux, deux coronavirus dits "classiques", HCoV-OC43 et -229E, ont été découverts dans les années 1960 (**Hamre et al., 1967**).

HCoV-NL63 et -HKU1 sont tous deux considérés comme "nouveaux" car ils n'ont été identifiés qu'au début des années 2000 (**Van Der Hoek et al., 2004**).

Ces HCoV sont souvent associés à des infections respiratoires bénignes. Ils doivent être distingués des deux HCoV émergents : le SRAS-CoV (coronavirus lié au syndrome respiratoire aigu sévère) et le MERS-CoV (coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient), qui sont les seuls associés au syndrome de détresse respiratoire aiguë (**Su et al., 2016**).

3. Types de coronavirus

3.1 Coronavirus classique :

Les HCoV sont omniprésents et circulent constamment dans différentes parties du monde. À ce jour, quatre souches différentes ont été identifiées : HCoV-OC43, HCoV-229 E, HCoV-NL63 et HCoV-HKU1. Ces virus sont des agents pathogènes des voies respiratoires supérieures associés à la rhinite, la laryngite et l'otite, dans certaines situations, ils comportent de manière opportuniste et peuvent infecter les voies respiratoires inférieures (**Talbot et al., 2016**).

3.2 Coronavirus émergents (SARS-CoV et MERS-CoV) :

De nouveaux coronavirus peuvent également infecter l'homme et provoquer des syndromes respiratoires sévères : le SRAS-CoV, l'agent étiologique du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS), qui a provoqué la première épidémie des années 2000, et le MERS-CoV (Syndrome respiratoire du Moyen-Orient), découvert en septembre 2012 (**Talbot et al., 2016**).

4. Classification et taxonomie :

ICTV surveille régulièrement la classification des coronavirus depuis le 21^{ème} siècle. Le jour de l'étude, il existe des coronavirus appartenant aux Nestoviridae et Coronaviridae et aux tribus. Les Coronaviridae eux-mêmes sont divisés en deux sous-familles, les Coronaviridae et les Troviridae. En 2009, les coronavirus ont été classés en quatre genres, nommés alpha, bêta, gamma et delta coronavirus. Les coronavirus alpha, bêta et gamma ont remplacé les anciens types de CoV 1, 2 et 3. Les deltas coronavirus relèvent de la définition (**Gariani et al., 2011**) qui inclut principalement les virus aviaires. Selon les auteurs, la famille

des bêta coronavirus est divisée en quatre classes nommées respectivement « a, b, c, d » et « A, B, C, D » (Figure1) (Vabret et Gouilh, 2019).

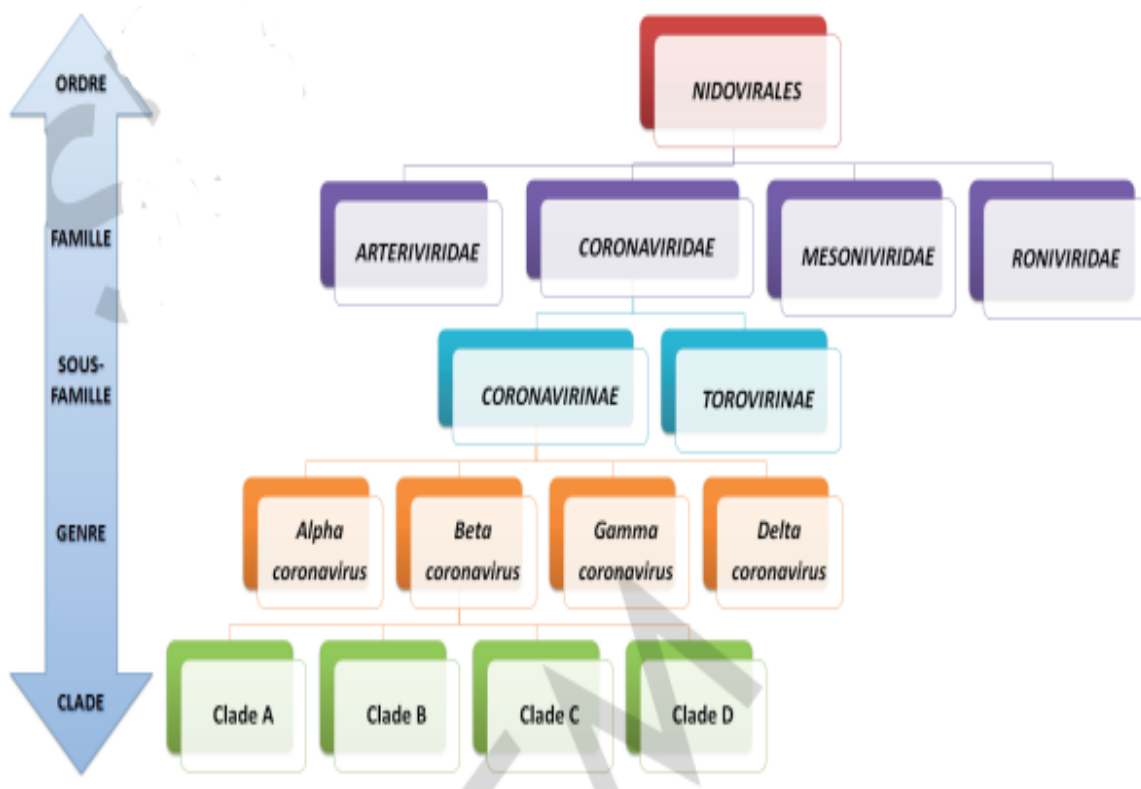


Figure 1 : Classification et taxonomie des coronavirus humains (HCoV(HCoV)) (Vabret et Gouilh, 2019).

5. Origine :

Les coronavirus humains (HCoV) sont des agents pathogènes zoonotiques (Holmes et al., 2021).

Toutes les séquences nucléotidiques de la séquence Le SRAS-CoV-2 isolé chez l'homme est très similaire et étroitement lié aux coronavirus isolés des populations de chauves-souris fer à cheval et de Rhinolophusand.

Les coronavirus sont particulièrement fréquents chez les chauves-souris, le SRAS-CoV-2 partage 96% d'homologie avec cette espèce. Ils ne se croisent qu'occasionnellement la barrière des espèces infecte les humains. Les scientifiques pensent qu'une infection s'est produite par hôte intermédiaire : pangolin (Dwyer, 2023).

6. Structure du virus et organisation génétique

6.2 Structure

Les coronavirus sont des virus enveloppés sphériques dont la taille varie de 80 à 200 nanomètres (Mourez *et al.*, 2019). La capside virale est constituée d'une nucléoprotéine (N) et le génome (ARNg) est contenu dans l'enveloppe du virus. Trois protéines structurales sont insérées à la surface des particules virales : protéine membranaire (M), protéine d'enveloppe (E) et la protéine de pointe (S) (Figure 2) (Malik, 2020).

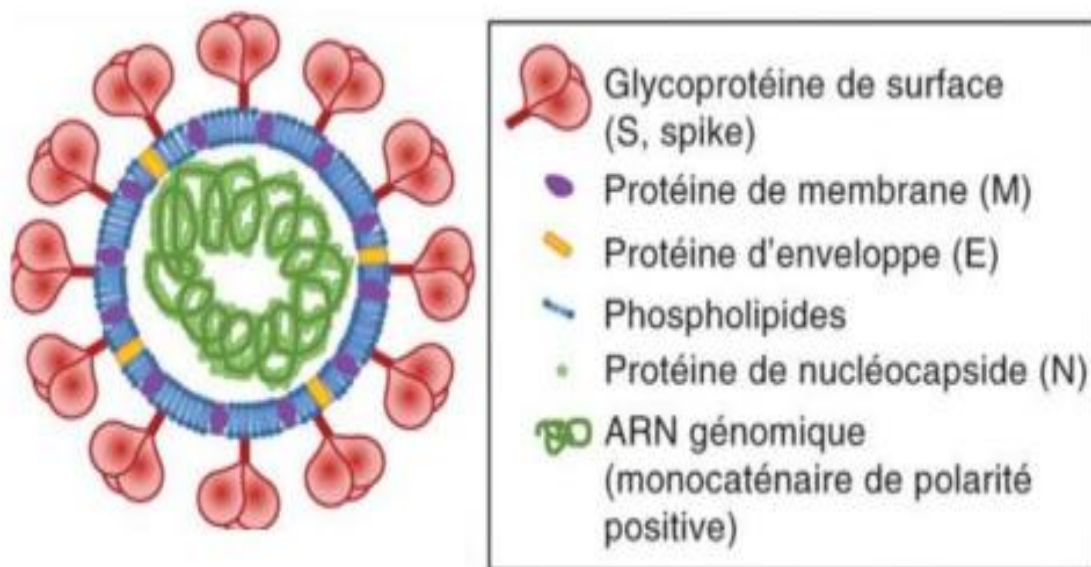


Figure 2 : Structure schématique du SARS-CoV-2 (Lim et Gautheret-Dejean, 2021).

6.2. Organisation génomique

La séquence génique de tous les membres de la famille des coronavirus était inchangée, comme la 5'-réplicase-S-E-M-N-3'. Chaque gène est précédé d'une séquence régulatrice (séquence régulatrice transcriptionnelle TRS) est nécessaire pour l'expression chaque gène (Wallet, 2021).

Le génome du SRAS-CoV-2 a une taille de 29,8 à 29,9 kb. C'est de l'ARN Simple brin linéaire non segmenté, polarisé positivement. Le génome du SARS-CoV-2 a une extrémité 5' coiffée et une queue polyadénylée (polyA) en extrémité 3'. L'extrémité 5' contient également une séquence régulatrice de la transcription (TRS) et région non traduite (UTR), qui contient plusieurs structures secondaires importantes à la réplication et la transcription, qui sont également présentes dans le 3' UTR (Flageul, 2020).

D'une part, les deux tiers 5' de l'ARN du virus SARS-CoV-2 sont constitués de deux cadres de lecture ouvert ou ORF (Open Reading Frame), appelé ORF1a et ORF1b.

ORF1a : produit le polypeptide 1a (pp1a, 440-500 kDa), qui est clivé en 11 protéines non structurales (nsp). Un décalage de cadre ribosomal -1 se produit en amont du codon d'arrêt. La traduction ORF1a peut continuer (**De Santé, 2020**).

ORF1b : produit un gros polypeptide (pp1ab, 740-810 kDa) qui est clivé en 5 nsps, ce clivage protéolytique est médié par les protéases virales nsp3 et nsp5 (**De Santé, 2020**).

ORF1ab : est le plus grand ORF, il correspond à la fusion de ORF1a et ORF1b et permet la traduction de la polyprotéine pp1ab à travers le nœud. Cette polyprotéine est alors clivée par les protéases virales en 16 nsp appelées nsp1 à nsp16 qui participent au complexe de la réplication et de la transcription du coronavirus (**De Santé, 2020**).

D'autre part, l'extrémité 3' restant du génome est constituée d'au moins quatre cadres de lecture ouverte : ORF2, ORF4, ORF5, ORF9 : codent respectivement les gènes des protéines structurales (S, E, M et N). ORF3, ORF6, ORF7, ORF8 et ORF10 : gènes codants protéines SARS-CoV-2 supplémentaires (**Figure 3**) (**Kim et al., 2020**).

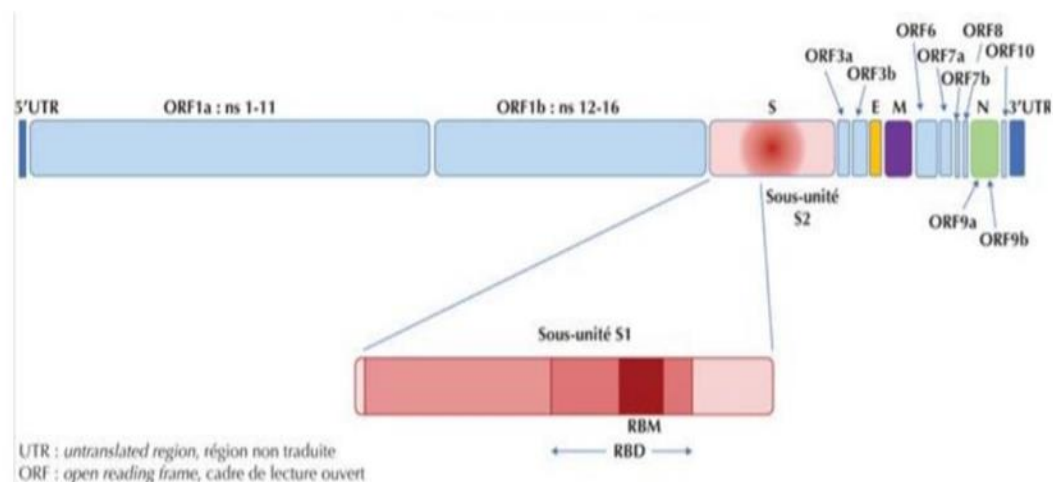


Figure 3: Organisation génomique du Sars- CoV62 ORF (**Wallet, 2021**).

7. Cycle viral :

7.2. Phase d'entrée du virus dans la cellule hôte :

L'entrée du virus comprend toutes les étapes depuis le contact avec une cellule hôte jusqu'à la libération de son génome à l'intérieur de la cellule. Comme d'autres virus, la capacité des coronavirus à pénétrer et à infecter les cellules hôtes repose sur leur reconnaissance des récepteurs exprimés à leur surface. Dans les coronavirus, la protéine S est impliquée dans la reconnaissance des récepteurs cellulaires et est souvent une protéine à activité enzymatique. Dans le cas des virus SARS-CoV et SARS-CoV2, le récepteur membranaire est l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2, (ACE2) (**Bonny et al., 2020**).

Exprimée, à la surface des cellules pulmonaires, des pneumocystoses de type II et des macrophages alvéolaires. ACE2 est aussi exprimée par les cellules endothéliales vasculaires du cœur, et intervient dans la régulation de la pression sanguine (**Rousseau et al., 2020**).

Par conséquent, le virus doit fusionner l'enveloppe virale à la membrane de la cellule cible afin de délivrer le génome. Pour assurer une infection réussie, cette fusion doit être finement réglée pour envoyer d'abord des signaux d'activation spécifiques au virus. Ainsi, la fusion est initiée après un réarrangement conformationnel majeur de la protéine S provoqué par un clivage protéolytique par les protéases des cellules cibles. La protéine S, comme l'hémagglutinine du virus de la grippe, est une protéine de fusion de type I, un peptide qui est incorporé dans la membrane cellulaire lors du réarrangement conformationnel de la protéine (appelé peptide de fusion) (**Millet et al., 2015**)

Les changements conformationnels qui en résultent dans les protéines assemblent et fusionnent l'enveloppe virale avec la membrane cellulaire, entraînant la formation d'un pore à travers lequel la nucléocapside contenant le génome viral est injectée dans la membrane cellulaire. Ces modifications de la protéine S sont essentielles pour la présentation des peptides de fusion. Les coronavirus utilisent diverses protéases cellulaires pour effectuer ces changements, augmentant les chances d'activation de la fusion pour assurer une infection réussie. Il existe deux voies d'entrée virale selon la protéase utilisée. La fusion se produit directement à la surface cellulaire lorsque certaines protéases, telles que la protéase TMPRSS2 (transmembrane sérine protéase 2), sont exprimées au niveau de la membrane cellulaire. Cependant, en l'absence de telles protéases, les virus sont absorbés dans le cytoplasme par endocytose. Les protéases endosomales telles que les cathepsines et la furine

sont alors impliquées dans l'activation de la fusion du virus avec son endosome contenant (vésicule endocytaire) (Millet *et al.*, 2015).

7.3. Réplication virale

Cette fusion conduit finalement à la libération d'ARN génomique dans le cytoplasme des cellules infectées. Cet ARN sert de matrice pour la synthèse de deux poly protéines, pp1a et pp1ab, en utilisant la machinerie traductionnelle de la cellule, qui à maturité forment un complexe transcriptase-répliqueuse. Pp1a code pour les protéines nsp1-nsp11 et pp1ab code pour les protéines nsp1-nsp16. Les deux poly protéines sont clivées par l'activité protéase de deux protéines différentes, nsp3 et nsp5, générées par auto clivage. Nsp3 clive les jonctions sur nsp1-2, nsp2-3 et nsp3-4, tandis que nsp5 clive toutes les jonctions sur les protéines suivantes : Ensuite, le complexe répliqueuse transcriptase initie la séquence d'étapes de réplication de l'ARN génomique. Les réplicons ainsi formés sont conditionnés dans de futurs virions.

Ce complexe est constitué de tous les ORF codant pour des protéines structurales et accessoires sous la forme d'un ARN messenger (ARNm) dit « subgénomique ». Les transcriptases répliqueuses sont ancrées dans le réseau membranaire des cellules infectées, le réseau membranaire des vésicules, proviennent du réticulum endoplasmique et constituent les "usines" d'amplification virale. Ce réseau peut être important pour la concentration des éléments viraux et cellulaires nécessaires à la réplication virale, mais crée également un environnement protecteur pour les mécanismes de défense intracellulaire de l'hôte. La réplication de l'ARN génomique repose sur la synthèse initiale d'un ARN intermédiaire négatif, qui est ensuite utilisé comme matrice pour la synthèse de l'ARN génomique de pleine longueur. En revanche, la réplication de l'ARN génomique est un processus synthétique continu et sa machinerie transcriptionnelle est discontinue, caractéristique des nidovirus. Cela conduit à la synthèse d'ARN sous-génomique de protéines codantes accessoires et structurales. Ces ARNm sous-génomiques sont traduits par la machinerie ribosomale de la cellule hôte (Hagemeijer *et al.*, 2012).

7.4. Formation et la sécrétion de nouveaux virions

Les protéines S, M et E co-traduites sont délivrées au réticulum endoplasmique de la cellule. Des groupes glycosidiques sont ensuite ajoutés aux protéines natives S et M. Ils sont ensuite transportés via des vésicules vers le compartiment intermédiaire entre le réticulum endoplasmique et l'appareil de Golgi (ERGIC) où réside le coronavirus. De nombreuses

interactions protéiques et la formation de nouvelles particules virales se produisent ici. Cette étape d'ERGIC est essentielle pour le bon assemblage des virions. Les virions nouvellement formés sont alors sécrétés par exocytose et infectent les cellules environnantes et de nouveaux hôtes par contamination par des gouttelettes de sécrétions oropharyngées véhiculées par la toux ou le portage manuel de la personne infectée (Tripathy *et al.*, 2020).

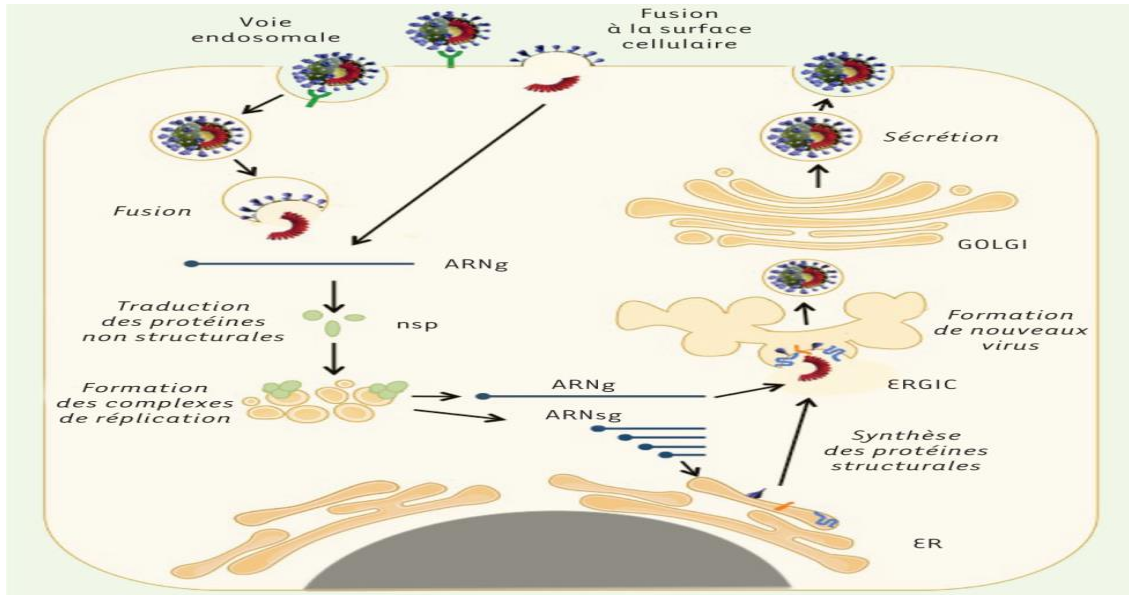


Figure 4: Cycle virale de coronavirus (Millet *et al.* 2015)

8. Transmission :

Les HCOV sont responsables d'infections respiratoires. Leur transmission interhumaine se fait essentiellement de façon directe, par voie respiratoire, via les gouttelettes respiratoires émises lors de la respiration et/ou de la toux, et de façon indirecte via les aérosols. La transmission indirecte manu portée ou via du matériel contaminé est également possible, notamment en milieu de soins. Le maintien de l'infectiosité des Cov dans le milieu extérieur est largement dépendant des conditions environnementales (température, hygrométrie, pH, environnement protéique...). Il est classiquement de l'ordre de quelques heures, mais peut atteindre quelques jours (études sur des CoV animaux) (Ne *et al.*, 2014)

Les coronavirus sont une famille de virus connus pour leur capacité à traverser barrières d'espèces et en infecter de nouvelles. été vu cela depuis le début à partir du 21 siècle à l'émergence de coronavirus hautement pathogènes pour l'homme, dont ce dernier conduisant à une pandémie mondiale avec des conséquences économiques et sociales avéré désastreux. La course mondiale contre la montre a commencé combattre la pandémie en développant des

thérapies et des vaccins. Il devrait mais aussi penser à l'avenir et se préparer au risque provoqué par le déclenchement d'une épidémie de nouveaux coronavirus qui infectent les zoonoses (**Juckel et al., 2020**).

9. Épidémiologie

C'est l'intervalle entre la date d'un premier contact potentiel avec un patient suspect ou confirmé de Covid-19 et la date d'apparition des signes cliniques, notion importante pour déterminer la durée de l'isolement afin de contrôler la propagation de l'infection. La période d'incubation varie de deux à quatorze jours (médiane cinq jours). Or, l'étude de Guan et al., réalisée sur un large échantillon, a suggéré une moyenne de trois jours, avec une extrême arrivant à 24 jours (**Backer, 2020**).

L'étude de Wuhan a montré que la plupart des patients atteints de Covid-19 étaient des hommes adultes avec un âge moyen de 55,5, 49 et 56 ans (**Chen, 2020**).

La mortalité par maladies infectieuses mesure la probabilité qu'une personne meure. Vous pouvez être infecté que vous alliez à l'hôpital ou non. Le taux de létalité (probablement clinique) fait référence à la probabilité qu'une personne suffisamment infectée meure. Ce taux est donc supérieur au taux d'infection, comme cela se produit généralement chez les personnes arrivant à l'hôpital plus gravement malade. Il est plus adapté au dépistage de masse, alors qu'il est plus important pour un diagnostic ciblé chez les patients qui ont des symptômes et facteurs de risque (**Amir et al., 2020**).

10. Physiopathologie

Une fois que le coronavirus atteint les voies respiratoires, il doit pénétrer dans les cellules. En se liant à l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2, cette molécule est exprimée dans les poumons, le cœur et les vaisseaux sanguins et est une importante protéine membranaire du système rénine-angiotensine (RAS) (**Fréminville et Azizi, 2020**).

Une fois que le virus se lie, il pénètre par la formation d'endosome : une poche/vésicule lipidique résultant de la fusion de l'enveloppe virale et de la membrane plasmique de la cellule hôte. Cette invasion est facilitée par des protéines spécifiques de l'hôte (**Valentin et al., 2020**).

A l'intérieur de la cellule, le virus utilise la machinerie de la cellule hôte pour synthétiser de l'ARN et des protéines complémentaires à l'ARN déjà présent. Cela lui permet de créer de nouveaux virus et de les libérer dans le corps pour se multiplier (**Sanders et al., 2020**).

La liaison du virus à l'ACE2 augmente la concentration d'angiotensine II et réduit son activité enzymatique. Cette augmentation a été rapportée comme un facteur aggravant des lésions inflammatoires d'origine virale, en particulier pulmonaires (**Kuba et al., 2006**). La réponse immunitaire concerne principalement la première phase de l'immunité innée surtout la production d'IFN et de cytokines pro-inflammatoires, ce stade habituellement asymptomatique et disparaît dans la plupart des cas spontanément (**Bertholom, 2021**).

11. Manifestation Clinique :

La plupart des patients (environ 80%) se rétablissent sans hospitalisation. Environ une personne infectée sur cinq présente des symptômes graves, notamment des difficultés respiratoires. Les personnes âgées et les personnes souffrant d'autres problèmes de santé (hypertension artérielle, maladie cardiaque ou pulmonaire, diabète ou cancer) sont plus susceptibles de développer des symptômes graves. Cependant, n'importe qui peut contracter le COVID-19 et tomber gravement malade (**OMS, 2019**)

12. Diagnostique :

Les différentes méthodes pour détecter le virus sont les suivants :

12.1. Tests moléculaires de détection du génome du coronavirus SARS-CoV-2

par RT-PCR :

Techniques établies sur la RT-PCR Le diagnostic de COVID-19 repose sur une recherche directe qualitative du génome viral à l'aide de techniques d'analyse RT-PCR. Suite à la publication de la séquence complète du génome du SRAS-CoV-2 sur Internet en janvier 2020, des tests moléculaires ciblant différentes régions du génome (codant principalement l'ARN polymérase ARN-dépendante et les protéines de structure : S, M, E et N) ont été développés pour la détection des génomes viraux dans les produits biologiques. Ces techniques sont basées fondamentalement sur le principe de la RT-PCR en temps réel qui consiste dans trois étapes sont :

- Extraction des acides nucléiques d'échantillon ;
- La transcription inverse des ARN présents en ADNc (ADN complémentaire) grâce à l'utilisation d'une enzyme, cette enzyme est : la reverse transcriptase (RT);- L'amplification du génome viral (ADNc), et en utilisant des amorces spécifiques de certains gènes.

La RT-PCR ou qPCR (pour PCR en temps réel ou PCR quantitative), c'est une technique d'analyse par amplification qui permet une estimation semi-quantitative de la charge virale de l'échantillon à l'étude, elle est représentée par les valeurs suivantes : Ct (cycle seuil), c'est le nombre de cycles de PCR au cours desquels le signal fluorescent est enregistré pendant la réaction et est inversement proportionnel à la charge virale, c'est-à-dire que plus la charge virale est élevée, plus la valeur de Ct est faible. Si la seule présence du génome viral dans un échantillon ne révèle pas son infectivité, il a été montré que l'infectiosité du virus contenu dans les prélèvements nasopharyngés, c'est-à-dire sa capacité à se reproduire, est inversement proportionnelle à la valeur de Ct et donc à l'apparence des Premiers symptômes (**Pozzetto et al., 2021**)

12.1.1. Tests Antigéniques

Permet la détection de virus à partir de prélèvements nasaux et se trouve dans de nombreuses pharmacies. Ce sont des tests d'orientation rapide (TROD), moins sensible que les tests RT-PCR, mais présente un avantage donne des résultats en moins d'une demi-heure, ce qui les rend faciles à utiliser activités d'examen (**Haute Autorité de Santé, 2020**)

12.1.2. Tests Antigéniques d'infection

Les tests d'infection dits antigéniques sont basés sur la détection d'antigènes qui indiquent la présence du virus. On a donc tenté de détecter par exemple la protéine S, son domaine RBD (domaine de liaison au récepteur) ou la protéine N (protéine de la nucléocapside). Ces tests peuvent être effectués sur des prélèvements nasopharyngés ou des prélèvements des voies respiratoires inférieures. Par conséquent, un test positif indique que, dans le cadre du test, le patient a été infecté. En revanche, les résultats négatifs sont moins informatifs car ces tests ne détectent que des concentrations élevées d'antigènes (ils ne bénéficient pas de l'amplification des composants viraux comme la PCR) (**Bruno et al., 2021**).

Ces tests sont simples d'utilisation, visualisés ou lus automatiquement, rapides (15 à 20 minutes), et beaucoup moins chers que les tests RT-PCR et sont basés sur des techniques d'immunodosage impliquant la présentation d'anticorps spécifiques et la détection de leur liaison sélective aux antigènes de l'échantillon, le plus souvent par immunochromatographie et fluorescence. Ces tests (**Bruno et al., 2021**).

12.1.3. Tests Sérologiques

Un test sérologique peut détecter des anticorps spécifiques au SRAS-CoV-2 (le nouvel agent de la maladie à coronavirus) dans le sang. Cela indique que la personne testée a été infectée et a produit des anticorps spécifiques en réponse à l'infection. En règle générale, les anticorps de type IgG sont détectables dans le sang à partir du 15^e jour suivant le début des symptômes. On distingue les tests dit tests ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) et les tests Immunochromatographiques. Le but de celle-ci est de savoir si la personne testée a développé une réaction immunitaire au coronavirus et a donc eu le Covid-19 dans le passé, même sans présenter le moindre symptôme. Ces tests permettent de déterminer si une personne a contracté le virus dans les semaines précédentes. Un diagnostic précoce d'infection ne peut être fait car la production de certains anticorps par le système immunitaire prend un certain temps, qui peut aller de quelques jours à quelques semaines (**Gala et al., 2020**).

Il existe plusieurs types de tests sérologiques pour le Covid-19 agréés et recommandés par le CNR (Centre National de Référence). Bien que leurs méthodes soient différentes, leur objectif est le même : rechercher l'immunité au Covid. Un test sérologique ELISA (acronyme de Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) peut être réalisé en laboratoire avec analyse de sang. Le test automatisé, RDT (Rapid Diagnostic Test), est réalisé en laboratoire.

Le TROD (Rapid Diagnostic Oriented Test), qui peut être réalisé par un ambulancier ou en dehors d'une pharmacie, peut être réalisé avec une simple goutte de sang. Vous obtiendrez le résultat en quelques minutes (**Zoé, 2022**).

12.1.4. Tests Automatisables

- Test ELISA

Est un test qualitatif ou semi-quantitatif de la production d'anticorps, sur prélèvement sanguin par prise de sang veineux. C'est une technique immuno-enzymatique de détection qui

se fait en laboratoire et qui permet de visualiser une réaction antigène-anticorps grâce à une réaction colorée produite par l'action sur un substrat d'une enzyme préalablement fixée à l'anticorps. (Gala et al., 2020.)

Le test ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay) c'est un technique de dosage d'immun absorption par enzyme liée est destiné à détecter et/ou doser dans le sang. Cette protéine (enzyme) se lie à des composants spécifiques de la maladie dans le sang et peut être identifiée et quantifiée pour confirmer la maladie. Il a été conçu et développé en 1971 par deux scientifiques suédois de l'Université de Stockholm, Peter Perlmann et Eva Engvall. Fiabilité du test ELISA : Les deux tests ELISA testés utilisent la protéine N entière du SRAS-CoV-2 (ELISA N) ou le domaine extracellulaire (S) du pic viral comme antigène cible. (Alexandra, 2021)

Selon la HAS, leur utilisation est réservée aux personnes présentant des symptômes mais testées inefficaces pour le virus, aux personnes présentant des symptômes suspects mais testées négatives au virus et à celles ayant été en contact avec un patient atteint touchés par la nouvelle maladie à coronavirus (Covid-19) (Communiqué De Presse, 2020)

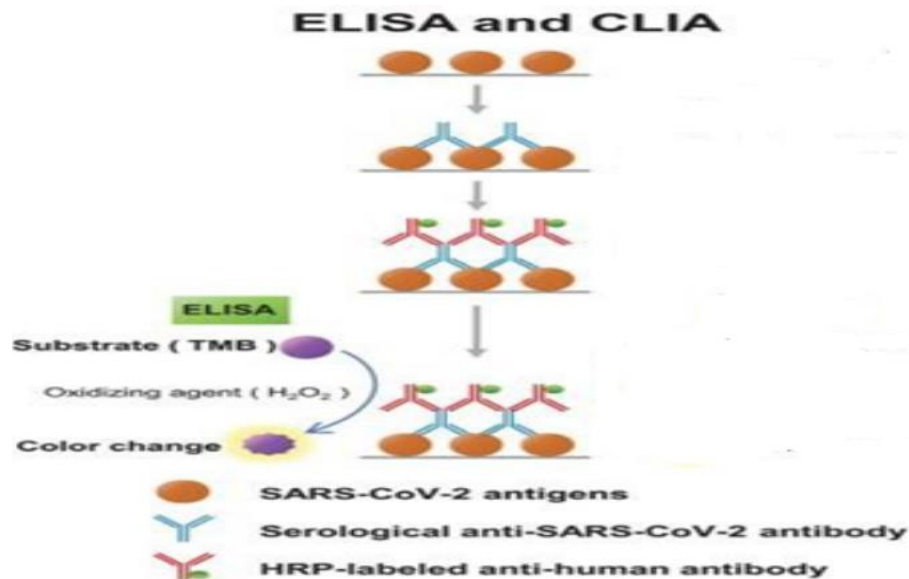


Figure 5 : Illustration Schématique des tests sérologiques ELISA (Xu, et al., 2020)

- **Tests Unitaires**

Les tests de diagnostic rapides et les tests rapides d'orientation diagnostique.

Les RDT et les Trods sont des tests qui sont collectés, administrés et interprétés par des professionnels de la santé ou du personnel compétent et dûment formé. Prévention et structures associées par les Agences Supérieures de Santé (HAS).

Un autotest est un test que le patient effectue entièrement par lui-même. Reconnu que pour des résultats fiables, l'écouvillon doit être inséré à une profondeur d'au moins 4 cm, tourné plusieurs fois (au moins 5 tours) dans la cavité nasale et l'extrémité de l'échantillon insérée dans la coupelle de test. et interpréter ci-dessus. etc. Les écouvillons nasaux n'ont pas besoin d'être aussi profonds que les écouvillons nasopharyngés. Cependant, le test recommandé par la HAS est un prélèvement nasal profond et non un prélèvement nasal antérieur. Les autotests antigéniques, les TDR et les Trods sont des outils de dépistage. Les écouvillons nasaux sont plus acceptables que les écouvillons nasopharyngés pour les tests répétés.

Un autotest TDR, Trod ou antigénique positif doit être confirmé par RT-PCR (nasopharyngée ou salivaire) pour caractériser le variant. La HAS a reçu ses premiers retours positifs en septembre 2020 sur l'utilisation du test antigénique sur écouvillon nasopharyngé en complément du test RT-PCR. (David, 2020).

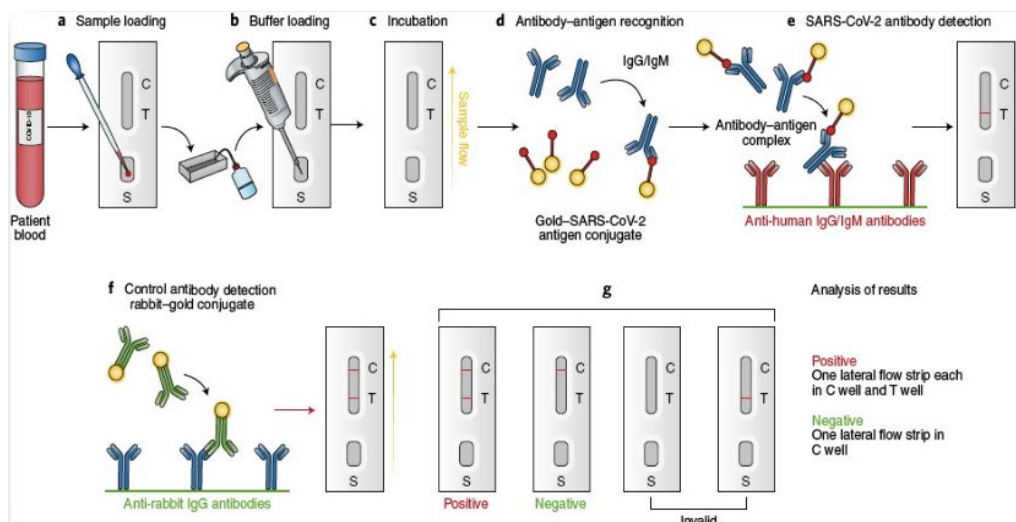


Figure 6 : Test sérologique rapide du SARS-CoV-2 (Kevadiya, et al., 2021)

- Autoteste de dépistage

L'usage des autotests antigéniques sur prélèvement nasal pour le diagnostic du SRAS-CoV-2 permet une détection qualitative des IgG et/ou des IgM dans le sérum, le sang total ou le plasma humains en 10 à 15 minutes environ. Leurs résultats sont rapides et efficaces, la surveillance Simultanée des IgM et des IgG, la détection est sans aucun équipement de test, facile à utiliser. Il est compatible avec le sérum, le sang total et le plasma. Le stockage est à température ambiante.

Il existe différents types de tests, mais les plus courants sont les anticorps de réparation anti-humains IgG et IgM à la surface de la cassette et les antigènes de liaison du virus aux particules auroïdes. Si l'échantillon du patient contient des anticorps anti-SARS-CoV-2, ceux-ci se lieront à la région de liaison de la cassette et les complexes formés migreront vers l'IgG et/ou l'IgM anti-humain lié à la membrane. Ensuite, vous verrez des bandes colorées (certains résultats possibles sont indiqués ci-dessous) (**Guerri et al., 2021**).

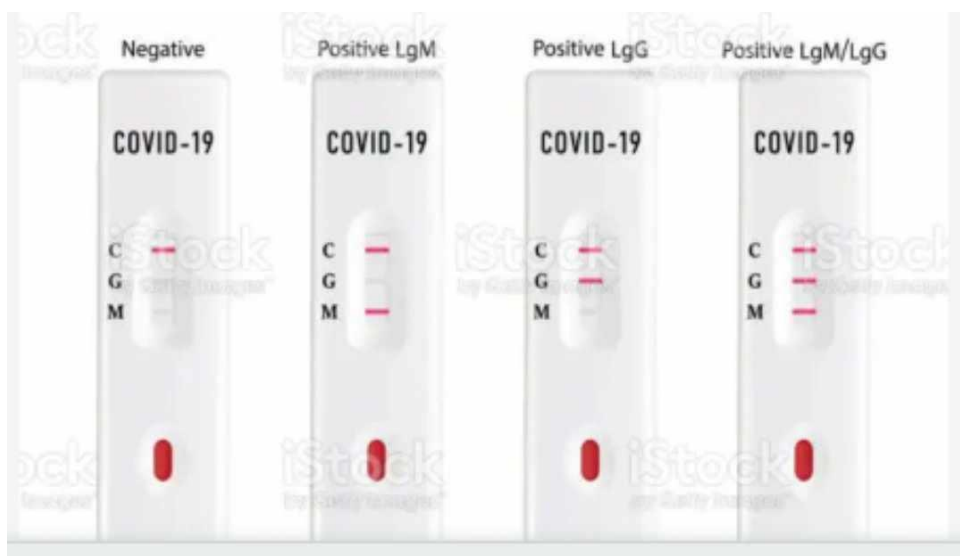


Figure 7 : Autotest du SARS-CoV-2 (**Eps, 2021**).

13. Vaccins contre le SRAS-CoV-2

Le début de l'ère moderne de la vaccination est attribué au médecin britannique Edward Jenner, datant de 1796, est considérée comme l'une des grandes avancées en santé publique. Mais avant Jenner, une technique connue sous le nom de « inoculation » ou « greffage » prévalait en Asie Mineure et en Extrême-Orient (**Willis, 1997**).

Les vaccins stimulent la réponse immunitaire et rappellent au corps maladie spécifique sans sa propagation. L'immunité dure généralement des années et parfois même plus longtemps, sa durée varie selon le type de maladie et les vaccins reçus. Les vaccins protègent non seulement les personnes immunisées, mais aussi les humains membres de la communauté non vaccinés, tels que les enfants trop jeunes pour être vaccinés.

Les vaccins COVID-19 peuvent être classés en quatre groupes selon leur technologie de développement. En plus des plateformes traditionnelles des vaccins tels que les vaccins inactivés et vivants atténués, y compris les nouvelles méthodes des vaccins à base d'acides nucléiques et de vecteurs viraux sont ainsi utilisés dans le développement de vaccins contre le COVID-19. Les quatre grands groupes de vaccins COVID-19 sont résumés à la **figure 8**

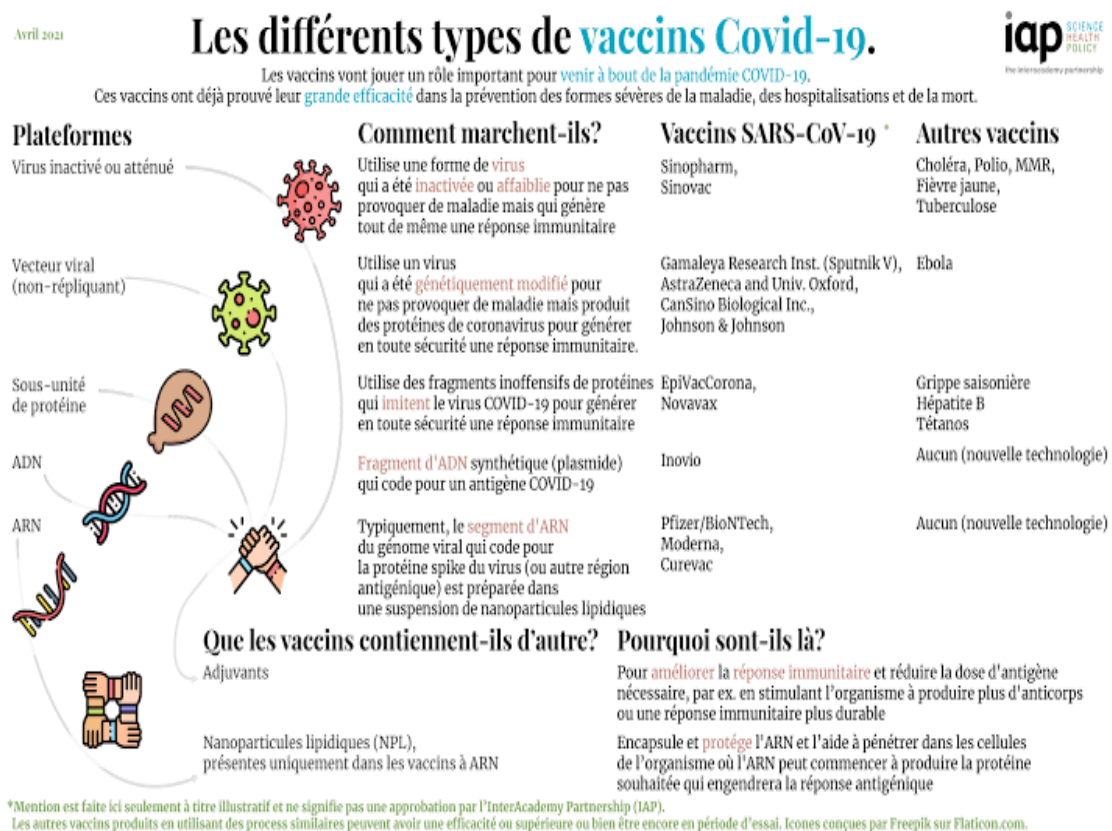


Figure 8: Différent types de vaccins COVID-19 (The Inter Academy Partnership (IAP), 2021)

La structure d'une particule de coronavirus est représentée à gauche, avec les différentes vaccins, Ces vaccins contiennent toujours toutes les parties du virus, mais sous une forme inactive où le virus ne peut pas provoquer de maladie chez l'homme. Les vaccins inactivés sont généralement faciles à développer et à produire et sont moins immunogènes ; En tant qu'Étel, il peut ne pas provoquer une réponse immunitaire suffisamment forte pour nécessiter des adjuvants et/ou des doses multiples (**Sanders et al., 2015**).

13.1. Vaccins vivants atténués

Les vaccins à virus vivants atténués sont généralement développés à l'aide de virus atténués de cultures répétées. Ces vaccins produisent une forte réponse immunitaire et dans la plupart des cas dans les vaccins affaiblis, l'immunité se développe avec une seule dose (**Hansson et al., 2000**).

13.2. Vaccins à vecteur viral

Sont des virus qui ont été génétiquement modifiés pour produire. Ces vaccins sont totalement inoffensifs et utilisent des cellules hôtes porteuses d'informations qui utilisent des gènes pour produire des antigènes qui stimulent la réponse immunitaire de l'organisme (**Ura et al., 2014**).

13.3. Vaccins à base d'acide nucléique

Ce type de vaccins utilisent une partie du matériel génétique « ADN » (sous forme de plasmides) ou ARN (sous forme d'ARNm) qui codent, et est traduit dans les cellules en protéines spécifiques afin de stimuler une réponse immunitaire. Eux par rapport aux méthodes traditionnelles, il présente des avantages significatifs dans les aspects suivants ; l'innocuité (pas besoin de virus vivant et d'adjuvant), et l'efficacité (expression de l'antigène in situ et stimuler une réponse immunitaire réelle et simulant ainsi à la fois des lymphocytes B et T) (**Rodríguez-Gascón et al., 2014**).

14. Préventions

Il est important de prévenir la propagation du COVID-19 car il est très contagieux et dangereux pour certaines personnes, comme celles dont le système immunitaire est affaibli et les personnes de plus de 60 ans. Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), les mesures préventives efficaces pour éviter l'infection par le COVID-19 et prévenir sa propagation sont :

- Évitez de toucher les yeux, le nez et la bouche ;
- Couvrez-vous la bouche et le nez avec votre coude fléchi ou un mouchoir lorsque vous toussiez ou éternuez ;
- Laver fréquemment les mains avec de l'eau et du savon ou avec un désinfectant à base d'alcool ;
- Éviter de toucher les yeux, le nez et la bouche ;
- Couvrir la bouche et le nez avec le coude plié ou un mouchoir lorsque vous toussiez ou éternuez ;
- Portez un masque médical ;
- Gardez une distance de sécurité d'au moins un mètre avec les autres ;
- Évitez tout contact étroit avec les autres ;
- N'assistez pas à des réunions ou événements publics ;
- Nettoyez les surfaces domestiques, de travail avec des produits de nettoyage aussi souvent que possible. Cela peut aider à réduire l'apparition de germes sur ces espaces ;
- Isolez-vous-même si vous présentez des symptômes légers ;
- Consultez un médecin si vous avez de la fièvre, de la toux ou des difficultés respiratoires (**OMS, 2019**).

CHAPITRE II METHODOLOGIE DE TRAVAIL

I. Fiche d'enquête

1. Type, lieu et période d'étude

Afin de déterminer le profil biologique des patients atteints de COVID-19, une étude rétrospective prospective observationnelle a été réalisée au niveau de l'hôpital 18 février de Metlili, au niveau de la Wilaya de Ghardaïa, de février à mai 2022 au service de réanimation du Traitement contre COVID-19.

2. Population étudiée

Cette étude est fondée sur les données des patients testés (par RT-PCR) positifs suite à une atteinte par la COVID-19 admis en réanimation durant la période de janvier à septembre 2021. 168 dossiers de patients admis en réanimation pendant cette période, ont été exploités

3. Collection des données

Pour mettre en œuvre cette étude, nous avons pris comme référence un fichier d'observation préétablie et des dossiers médicaux des patients hospitalisés, comprenant des examens paracliniques présents majoritairement dans des données biologiques :

- formule sanguine complète (NFS) : globules blancs ($10^3/\text{mm}^3$), numération leucocytaire ($10^3/\text{mm}^3$) neutrophiles polymorphonucléaires, éosinophiles et basophiles (PNN, PNE ou PNB), lymphocytes et monocytes], plaquettes ($10^3/\text{mm}^3$),
- CRP (mg/L),
- hémoglobine (g/dl)
- vitesse de sédimentation à la première heure (VS, mm),
- fonction rénale urée (g/L), créatinine (mg/L)),
- fonction hépatique (transaminase (UI/L), phosphatase alcaline (PAL, UI/L)),
- ionogramme sanguin (potassium et sodium sériques, (mmol/L)),
- taux de prothrombine (PT), créatine phosphokinase (CPK) et LDH.

Ainsi, les données suivantes étaient collectées : âge (an), sexe, tabagisme actif, notion de Contact avec un cas suspect ou confirmé de COVID-19, délai diagnostique (intervalle entre la date d'apparition des symptômes et la date d'hospitalisation), antécédents médicaux des patients [hypertension artérielle (HTA), diabète sucré (DS), cardiopathie, asthme, Broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO), allergie...], durée de séjour à l'hôpital.

4. Traitement des données

A la fin de notre étude, nous avons enregistré et groupé les données des résultats sur tableau Excel. Nos résultats sont exprimés par la moyenne \bar{x} , affectée de l'erreur Standard à la moyenne (SEM). Les effectifs ont été noté par l'abréviation « N ».

**CHAPITRE III : RESULTATS ET
DISCUSSION**

I. Résultats :

Nous devons d'abord informer les lecteurs que la région de Metlili en particulier et la région de Ghardaïa en générale ont été touché par la pandémie du Covid-19. A l'hôpital du 18 février de Metlili, nous avons noté 2124 de cas covid-19 hospitalisés durant la pandémie, 309 cas de décès et 1815 patients ont guéri et quitté l'hôpital.

Rappelons que pour cette étude, nous avons exploité les fichiers des patients admis en réanimation de janvier à septembre 2021. Nous avons pu exploiter les dossiers de 168 patients.

Dans le tableau suivant, nous avons noté le nombre de dossiers exploités et le nombre de patients chez qui nous avons des informations pour chaque analyse biologique. Après exploitation des dossiers de ces patients, nous avons déjà remarqué que les informations sur les analyses biologiques sont hétérogènes. Notons que le tableau suivant indique le nombre total de dossiers consultés (N= 168) et le nombre de dossier contenant l'information pour un type d'analyse biologique (n).

Tableau 1 : Résultats clinico-biologiques de la population de l'étude

paramètre	N=168	(n)
Age (ans)	46,89 ± 2,18	168
SPO2% (à l'air libre)	84,18 ± 4,46	89
SaO2 (%)	90,95 ± 1,16	36
FC	87,27 ± 2,76	123
Glycémie (g/L)	1,18 ± 0,05	168
Urée (g/L)	0,56 ± 0,5	109
Créatinine (mg/L)	18,56 ± 2,80	168
ASAT (UI/L)	44,86 ± 13,00	102

ALAT (UI/L)	48,95 ± 7,32	102
Na ⁺ (mmol/L)	137,61 ± 0,52	111
K ⁺ (mmol/L)	3,78 ± 0,07	111
Albumine (g/L)	39,50 ± 1,50	12
D-dimère (µg/ml)	1,47 ± 0,30	15
CRP (mg/L)	19,00 ± 2,80	80
TP (%)	80,95 ± 2,02	47
INR	7	1
TCK	32,39 ± 1,69	30
VS (mm ³)	96,69 ± 22,45	13
δ GT (U/L)	87,28 ± 21,10	95
PAL (UI/L)	156,96 ± 24,47	35
LDH ?	489,29 ± 45,13	57
HB ?	13,65 ± 0,28	150
GR	4,74 ± 0,09	150
GB	9,39 ± 0,60	150
PLT	281,26 ± 19,54	150
HCT (%)	40,96 ± 0,89	150

I.1. Répartition de l'échantillon par sexe et par tranches d'âge

Les résultats sont traités sous forme d'histogramme dans les figures ci-dessous.

Il en ressort que notre échantillon de 168 patients, est majoritairement composé d'hommes 54,10% contre 45,90% de femmes. (Tableau 2).

Tableau 2: Caractéristiques sociodémographiques des patients SARS-Cov 2 (Fiches analysées)

Ages des patients	Effectifs (pourcentage)	nombre des Homme	nombre des Femme
0-15 ans	5 (2,8%)	3	2
16-30 ans	17 (10,2%)	10	7
31-45 ans	33 (19,6%)	18	15
46-60 ans	46 (27,5%)	25	21
61-75 ans	51 (30,5%)	27	24
76 ans et plus	16 (9,39%)	8	8
Total	168 (100%)	91	77

Le résultat de l'enquête démographique (Tableau 2), révèle que l'âge moyen des patients est de 46,89 ans et la médiane est de 45 ans. Le plus jeune a 12 ans et le plus âgé a 93 ans. La répartition de l'échantillon par tranches d'âge est résumée dans la **Figure 9**.

La tranche d'âge la plus touchée est celle des plus de 60 ans avec 30,5% et la moins touchée est celle des 0 - 15 ans avec 2,80%. Ces résultats confirment ceux publiés par **Maamar et al., (2020)**, au Maroc où le risque d'hospitalisation pour COVID-19 est plus élevé dans la tranche d'âge de plus de 64 ans.

Selon **Wu** en **2020**, la plupart des patients atteints de COVID-19 en Chine, présentaient principalement une dyspnée 81%, une asthénie 64% et une toux 60%. Les patients, présentaient de la fièvre à l'admission 46,9% et 87,7% pendant l'hospitalisation et la toux

(67,8%). La diarrhée était peu fréquente (6,4%). La période médiane d'incubation était de 4 jours.

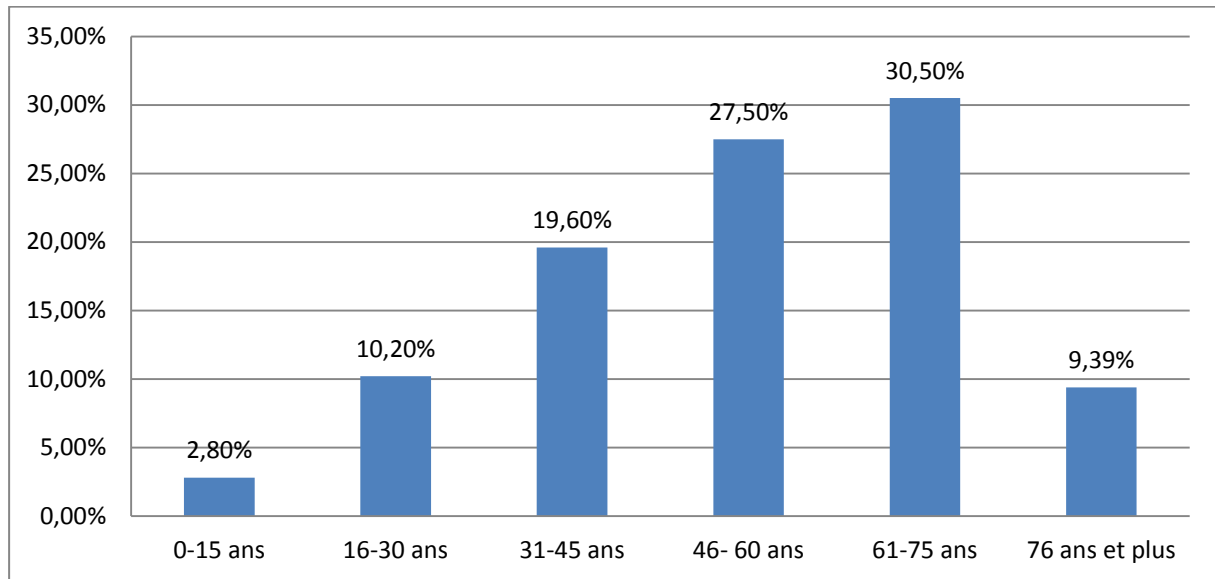


Figure 9 : Répartition de l'échantillon par tranches d'âge

I.2. Distribution de l'échantillon en fonction de la saturation en oxygène

La mesure de la saturation en oxygène est un test qui vous permet d'évaluer la fonction du sang, c'est-à-dire l'apport d'oxygène au sang. Cette analyse est surtout utilisée pour les personnes atteintes de maladies respiratoires. La mesure de la saturation en oxygène est un test de routine qui permet d'évaluer la fonction sanguine, c'est-à-dire l'apport d'oxygène au sang. La mesure de la saturation en oxygène fait partie des tests de routine dans le diagnostic et le suivi clinique du COVID-19 (**Maamar et al., 2020**).

La saturation en oxygène chez les patients avec COVID-19 a été, à la moyenne, de $84,18 \pm 4,46\%$ pour $SPO_2\%$ (à l'air libre). En revanche, l'évaluation du taux $SaO_2\%$ reflétant la saturation de l'oxygène a été de $(90,95 \pm 1,16)\%$.

I.3. Répartition de l'échantillon par taux de glycémie

Le statut glycorégulation a fait l'objet de deux paramètres : la glycémie et l'hémoglobine glyquée (**Gariani et al., 2011**).

La concentration d'hémoglobine glyquée renseigne sur la qualité de l'équilibre glycémique des 2 à 3 mois précédents le dosage. Elle constitue une véritable mémoire des taux cumulés de glucose circulant (**Procopiou, 2006**).

La répartition des taux de glycémie dans le sang selon les valeurs de référence (0,7- 1,10 g/L) est présentée dans **la figure 10**.

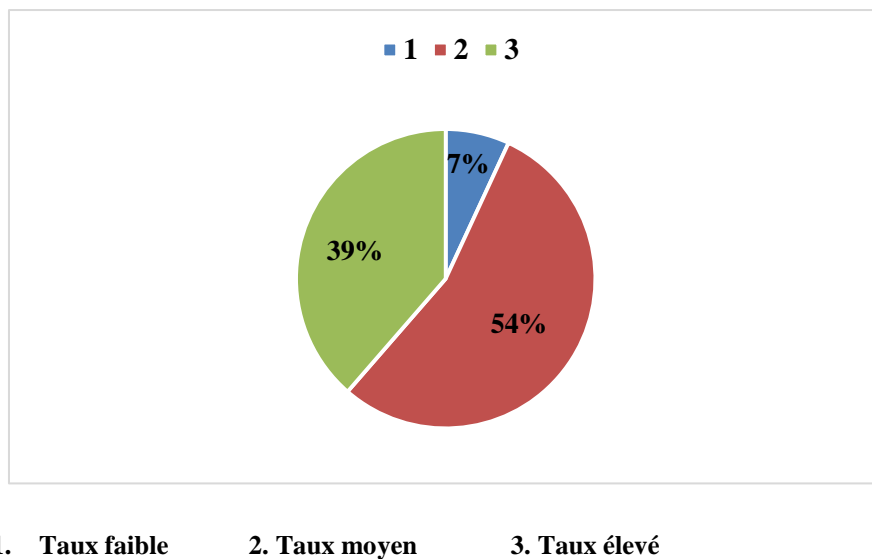


Figure 10 : Répartition de l'échantillon par taux de glycémie

Parmi les 168 patients hospitalisés pour COVID-19, 39% ont une hyperglycémie contre 7% d'hypoglycémie et 54% ont une glycémie normale.

L'hyperglycémie et surtout le diabète sont des facteurs de risque de COVID-19. Ces résultats sont similaires à ceux publiés par (**Wu et al., 2020**).

Concernant les comorbidités, des patients au nombre de 90 avaient au moins une comorbidité médicale. Les comorbidités les plus courantes étaient l'hypertension artérielle, et le diabète. En analysant les fiches navettes, nous avons remarqué que des taux de glycémie élevés reflètent un déséquilibre glycémique remarquable chez les patients COVID-19 atteint de diabète type 2 ($2,54 \pm 0,2$) g/L vs, et des patients diabétique type1 atteints de COVID-19

($1,7 \pm 0,15$) g/L. Cependant, La moyenne de la glycémie chez les patients COVID-19 seul ($1,18 \pm 0,05$) g/L est dans la norme ($<1,20$ g/L) témoignant d'un équilibre glycémique chez ces derniers. Le déséquilibre glycémique est confirmé par les valeurs moyenne de HBA1c chez les diabétiques type2 atteint de COVID-19 ($9,52 \pm 0,57$)% et les diabétiques type1 ($7,85 \pm 0,45$)%. Nous pouvons suggérer que ce déséquilibre glycémique pourrait être associé au COVID-19 sachant que plusieurs études réalisées dans ce sens ont rapportés la présence de troubles du métabolisme glycémique au cours du COVID-19 (**Chen et al., 2020 ; Cariou et al., 2020**).

Nous suggérons aussi, que le COVID-19 participe aux complications chez les patients diabétiques.

I.4. Répartition de l'échantillon par taux de transaminases dans le sang

De nombreuses anomalies des biomarqueurs hépatiques ont été décrites comme étant associées à COVID-19 englobant des niveaux élevés de bilirubine totale, de transaminases, de γ -GT, de LDH et de faibles niveaux d'albumine (**Danwang et al., 2020**).

Les transaminases ALAT (alanine aminotransférase) ou GPT (glutamate pyruvate transférase), Les transaminases ASAT (aspartateaminotransférase), ou GOT (glutamate oxaloacétate transférase), sont des paramètres représentant la fonction hépatique. Rappelons que le dosage de ALAT, ASAT, et la bilirubine est nécessaire pour le diagnostic et la surveillance de toutes les maladies qui impliquent directement ou indirectement le foie, d'origine infectieuse (hépatites virales ,etc.), toxique (médicamentes, alcool, etc.), traumatique, auto-immune, cancéreuse, etc. La compréhension des mécanismes de l'atteinte hépatique est facilitée par la reconnaissance de différents syndromes, principalement l'insuffisance hépatique, la cytolysse, la cholestase (avec ou sans ictère) et l'inflammation (**Bonny et al., 2020**).

Nos résultats montrent un trouble de la fonction hépatique chez 102 patients hospitalisés pour cause de COVID-19. Le taux moyen d'Aspartate Amino-Transférase (ASAT) dans le sang des patients hospitalisés avec COVID-19 est de $44,86 \pm 13$ UI/L dépassants largement la normes (<40 UI/L). Le taux moyen d'Alanine Amino-Transférase (ALAT) dans le sang des patients hospitalisés pour COVID-19 est de $48,95 \pm 7,32$ UI/L. Les valeurs moyennes d'ALAT dépassent largement les normes internationales (<38).

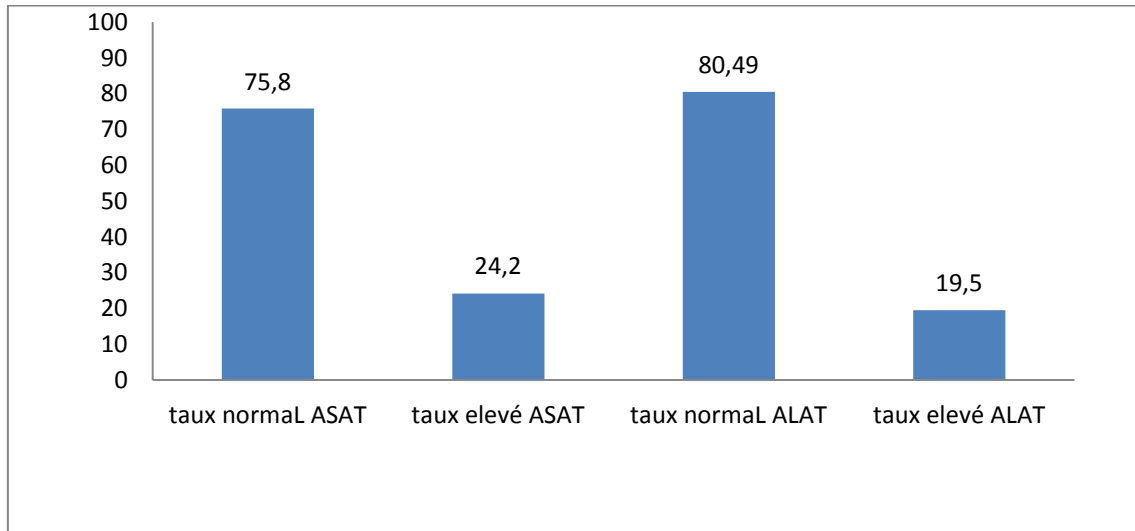


Figure 11 : Répartition de l'échantillon (102 patients) par taux de transaminase dans le sang

24,52% (25 patients) des patients ont un taux sanguin d'ASAT élevé contre 75,48% (77 patients) du taux normal. 19,61% (20 patients) de l'échantillon ont un niveau élevé d'ALAT dans le sang par rapport à 80,39% (82 patients) du niveau normal. Ces résultats sont contraires à ceux obtenus par **Placais et Richier en 2020** qui ont noté une augmentation des taux sanguins de transaminases chez les patients infectés par le COVID-19.

Les valeurs moyennes des Gamma Glutamyl-Transférase ou γ GT ou GGT sont répertoriés dans le tableau 1.

L'évaluation du taux de Gamma glutamyl-Transférase chez les patients COVID montre que la valeur moyenne de GGT est très élevée chez les patients COVID-19 ($87,28 \pm 21,1$) U/L vs, la norme internationale étant ([12-64] U/L). Il semble que le GGT chez les patient-COVID est un marqueur de mauvais pronostique Les études se sont concentrées sur les niveaux de Gamma glutamyl-transférase (GGT). En effet, selon **Saini et ses collaborateurs (2020)**, la fonction hépatique anormale pourrait être associée à des niveaux élevés de GGT. Le profil hépatique anormal prononcé chez les hommes et les patients âgés, nécessite un traitement intensif. Les marqueurs de la fonction hépatique comme le GGT pourraient donc servir de facteur pronostique indépendant pour la morbidité induite par COVID-19 (**Saini et al., 2020**).

L'augmentation de la LDH reflète la destruction des tissus/cellules et est considérée comme un signe courant de lésions tissulaires/cellulaires, suggérant une infection virale ou

des lésions pulmonaires, telles que la pneumonie induite par le SRAS-CoV-2 (**Bartziokas, 2021**).

Nos résultats montrent que les valeurs moyennes de LDH chez 57 patients Covid-19 ($489,29 \pm 45,13$) UI/L sont très élevées par rapport à la fourchette de la norme internationale ($125-220$ UI/L) (**Bartziokas, 2021**). Nous savons que la LDH est une enzyme impliquée dans la production d'énergie et que l'on trouve dans presque toutes les cellules du corps.

La mesure de la concentration de LDH dans le sang est couramment utilisée pour surveiller les lésions tissulaires associées à diverses maladies telles que les maladies du foie et la pneumonie interstitielle (**Bartziokas, 2021**).

I.5. Répartition de l'échantillon par taux de protéines C-réactives (CRP)

dans le sang

Le taux moyen de protéine-C réactive (CRP) dans le sang des patients hospitalisés (80 patients) avec le COVID-19 est de 19 ± 2.8 (normes de référence < 6 mg/L) et des extrêmes de 5,4 et 174. La répartition des taux de CRP dans le sang selon les valeurs de référence est présentée dans la **Figure 12**.

48,4% des patients ont un taux de CRP élevé contre 51,6% de taux normal. En général, les taux de CRP sont relativement élevés. Ces résultats vont dans le même sens que ceux observés par **Placais et Richier en 2020** qui ont noté une augmentation des taux sanguins de CRP chez les patients infectés par le COVID-19.

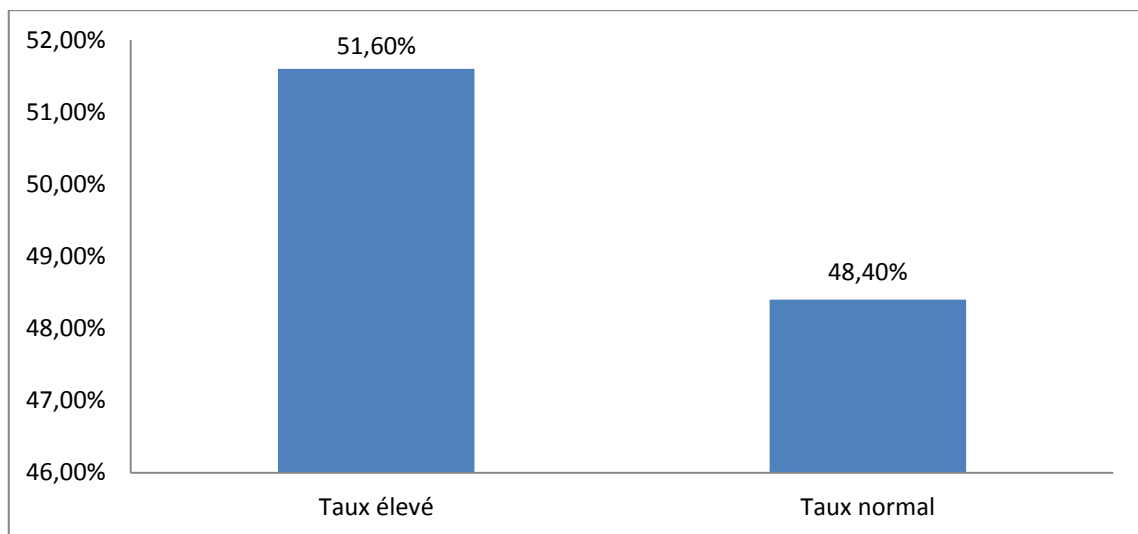


Figure 12 : Répartition de l'échantillon par taux de CRP dans le sang

I.6. Signes Biologiques

En consultant les archives (fiches navettes), les résultats du bilan biologique réalisé à l'admission en réanimation, nous avons remarqué une hyperleucocytose dans 80% des cas. L'apparition des signes cliniques s'accompagnaient de perturbation du bilan biologique. La numération formule sanguine a montré une augmentation des polynucléaires neutrophiles et une diminution des lymphocytes CD4 et CD8. Les mêmes constatations ont été faites par plusieurs chercheurs à savoir, (**Wu et al., 2020**).

La vitesse de sédimentation ou VS est un test qui mesure le taux de sédimentation, ou chute libre des globules rouges (hématies) dans un échantillon de sang laissé dans un tube vertical, au bout d'une heure. Cette vitesse dépend de la concentration des protéines dans le sang. L'augmentation de la VS chez les patients ne peut pas être expliquée par la tumeur, l'inflammation, la tuberculose, les maladies rhumatismales, L'hyperthyroïdie, l'anémie, les maladies auto-immunes ou les effets secondaires des médicaments. (**Guide de pratique clinique étranger, 2000**)

La VS est possiblement associée au pronostic du patient, bien qu'il soit difficile de prédire le pronostic à long terme du COVID-19 sur la base de ce seul paramètre (**tableau 1**).

Parmi les patients ayant réalisé le bilan de l'urée (109 patients), certains avaient un taux $> 0,43$ g/L (59 patients) et d'autres un taux compris entre 0,23 et 0,45 g/L (50 patients). La moyenne de l'urée était de $0,56 \pm 0,50$ g/L avec des extrêmes de 0,2 et 3,2 g/L.

La moyenne de la créatinine était de $18,56 \pm 2,8$ mg/L avec des extrêmes de 5,4 et 174. Parmi les patients ayant leurs résultats de créatinine (168 patients), 11 y avait des chiffres < 6 mg/L (65 patients), des patients avaient des chiffres compris entre 6 et 31 mg/L (52 patients) et d'autres patients (51 patients) avaient des chiffres > 13 mg/L. La plupart des patients ont reçu une oxygénothérapie conventionnelle.

Concernant l'ionogramme, deux paramètres ont fait l'objet d'une exploration clinique pour le sodium (Na^+) et le potassium (K^+). Les valeurs moyennes Na^+ sont répertoriées dans le **tableau 1**.

Les valeurs moyennes du Na^+ chez les patients COVID-19 ($137,61 \pm 0,52$) et sont dans la fourchette de la limite inférieure de la norme internationale (135-150mmol/L)

Un autre paramètre a été étudié et concerne les valeurs moyennes des D-dimères chez les patients COVID-19. Le D-dimère est un sous-produit du processus de coagulation et de dégradation du sang qui peut être mesuré via l'analyse d'un échantillon de sang.

Les D-dimères sont libérés lorsqu'un caillot sanguin commence à se décomposer. Plus précisément, les plaquettes dans le sang sont connectées à une sous-unité D. Lorsque des caillots sanguins se forment, le groupe D entre deux plaquettes forme une liaison. Les valeurs de D-dimère étaient de $1,47 \pm 0,3\mu\text{g/L}$. Ce qui témoigne d'une perturbation de coagulation en relation avec le COVID, si l'on doit comparer ces valeurs au norme internationale ($<0,5 \mu\text{g/L}$) (Wu et al., 2020).

II. Discussion

Lorsqu'une nouvelle maladie comme la COVID-19 apparaît, les stratégies de la surveillance et de dépistage se concentrent initialement sur les patients gravement malades.

C'est pourquoi les tests moléculaires sont utilisés pour mesurer les infections aiguës, car les patients atteints de telles infections nécessitent des conseils et un traitement. Par conséquent, les personnes atteintes d'infections bénignes ou asymptomatiques qui ne nécessitent pas de soins médicaux passent la plupart de leur temps dans des fissures, ce qui rend impossible de comprendre toute l'étendue de l'infection au début d'une épidémie (**Guerri et al., 2021**).

La pandémie actuelle de COVID-19 représente un véritable défi pour les unités de soins intensifs du monde entier. Environ 15% des patients infectés sont admis en unité de soins intensifs et 5% ont besoin d'une assistance respiratoire (**Krähenbühl et al., 2020**).

Nos travaux ont montré une fréquence d'admission en réanimation relativement faible, comparée aux études de **Richardson et al., (2020)**, aux Etats Unis Américaines, et de **Docherty et al., (2020)** au Royaume-Uni, qui rapportaient respectivement une fréquence d'admission de 14,2%, 32% et 17% en réanimation.

Nos résultats pourraient s'expliquer par le fait que la population est majoritairement composée de jeunes, contrairement aux populations des pays occidentaux. En effet, les jeunes sont beaucoup plus susceptibles d'avoir des formes simples, symptomatiques ou asymptomatiques de la maladie, bien que certaines formes sévères aient été décrites chez des sujets jeunes (**Plaçais et Richier, 2020**).

Des études et des rapports ont montré que l'âge est un important facteur de risque de gravité clinique. La France comptait le plus grand nombre de personnes de plus de 65 ans en réanimation et la proportion de personnes de moins de 65 ans en réanimation est de 35% (**Richardson et al., 2020**).

Aux USA, les taux les plus élevés d'admission en réanimation étaient enregistrés chez les personnes de 65 ans et plus (**Richardson et al., 2020**).

Cette prédominance de la tranche d'âge > 60 ans est aussi retrouvée dans notre étude. Nos données doivent être interprétées avec prudence, sachant qu'il est possible que

la prévalence des symptômes de la COVID-19 diffère en fonction des pays. L'infection par la COVID-19 est à haut risque de morbi-mortalité chez les personnes âgées. Les mesures drastiques mises en place dans la plupart des pays pour limiter la diffusion du virus, ont eu des répercussions non seulement économiques et sociales, mais aussi médicales (**Maamar et al., 2020**).

Des tests sérologiques ont été utilisés pour déterminer rétrospectivement la gravité des épidémies ou l'étendue de l'infection dans les populations étudiées. Les études de séroprévalence fournissent une image plus complète de la population infectée par le SRAS-CoV-2 et fournissent une bonne compréhension des cas non dénombrés non détectés par la surveillance de routine ou active (**OMS, 2020**).

Plusieurs études s'accordaient sur les effets négatifs de l'hypoglycémie chez les patients diabétiques et non diabétiques se présentant en réanimation (**Orioli et al., 2020**).

Le COVID-19 peut s'accompagner de symptômes gastro-intestinaux qui favorisent la déshydratation. L'hyperglycémie était fréquente chez les diabétiques pendant le COVID-19 (**Orioli et al., 2020**).

Fakhfakh et al., (2021) ont rapporté que la mortalité liée au COVID-19 était plus élevée chez les patients ayant une HBA1c $\geq 7\%$. Ainsi, le diabète apparaît comme un facteur de mauvais pronostic du COVID-19. Ces auteurs ont constaté que chez les diabétiques, le risque était plus élevé chez les personnes ayant une HBA1c de 7,6% ou plus que chez celles ayant une HBA1c de 6,5 à 7,0% avec un risque qui augmentait avec l'augmentation des taux d'HBA1c.

L'augmentation de la VS est peut-être dû au changement pathologique anormal chez certains patients COVID-19 et un pronostic négatif et fournit un indice pour expliquer le mécanisme de la maladie et son évolution ainsi que son pronostic (**Pu et al., 2021**).

Une LDH élevée illustre la destruction tissulaire ou cellulaire. C'est un marqueur courant de dommages tissulaires ou cellulaires indiquant une infection virale ou des lésions pulmonaires, telles que la pneumonie SARS-CoV-2 (**Boudraa et Bechlem, 2021**).

Lippi et al., (2019) ont rapporté que la gravité du COVID-19 est associée à des concentrations sériques plus faibles de sodium, de potassium et de calcium. Ces mêmes auteurs ont recommandé que les électrolytes soient mesurés lors de la présentation initiale des

patients et qu'ils soient surveillés en série pendant l'hospitalisation afin d'établir des actions correctives opportunes et appropriées. L'hypokaliémie fournit également des indices physiopathologiques. SRAS- Le CoV-2 se lie au récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) de l'hôte et peut diminuer l'expression de l'ACE2, ce qui augmente les niveaux d'angiotensine II, ce qui peut augmenter l'excrétion rénale de potassium, provoquant une hypokaliémie.

Les D-dimères sont des protéines fragmentées qui sont libérés dans la circulation sanguine lorsqu'un caillot sanguin se décompose à la suite des processus normaux de l'organisme ou lorsque certains médicaments fibrinolytiques sont utilisés. Le test des D-dimères est un test de laboratoire utilisé pour exclure les taux plasmatiques élevés de D-dimères et les thrombo-embolie veineuse TEV qui en résultent (**Crawford et al., 2016**).

Selon des études antérieures, les taux élevés de D-dimères ont un lien significatif avec la mortalité (**Tang et al., 2020**).

Des troubles de la coagulation accompagnés d'événements thrombotiques cliniques sont fréquemment observés chez les patients atteints de COVID-19. Ces événements augmentent le risque de décès au cours de la maladie. Les événements biologiques comprennent les D-dimères ($>3 \mu\text{g/L}$), le fibrinogène ($>8 \text{ g/L}$) et la thrombocytopenie, et qui sont des caractéristiques du syndrome et sont associés à un mauvais pronostic. Ces signes doivent être surveillés régulièrement pendant que les patients sont en soins intensifs (**Buisson, 2020**).

Selon **Bounds et Kok (2021)**, les D-dimères ont une sensibilité élevée mais une faible spécificité pour détecter l'embolie pulmonaire ou la thrombose veineuse profonde dans les populations à faible risque

CONCLUSION

Cette étude a révélé les profils biologiques et biochimiques des patients hospitalisés avec le COVID-19 dans la région de Ghardaïa. La cible principale du virus SARS-CoV-2 est les poumons, mais il peut endommager plusieurs organes.

Le Sars-CoV-2 peut toucher des personnes de tous âges. Le risque d'hospitalisation est plus élevé chez les personnes âgées et chez les personnes atteintes de maladies chroniques. Tous les paramètres biochimiques observés dans cette étude sont affectés.

Cette étude présente certaines limites méthodologiques. Le premier est la période de recherche limitée. Une deuxième limite concerne le manque de données collectées dans les situations de crise. Par conséquent, l'exhaustivité de la collecte des données, en particulier à l'admission, était sous-optimale. Cependant, certaines tentatives sont faites pour compléter la collecte de données autant que possible. Une troisième limite concerne l'utilisation de différents seuils pour classer certains paramètres biologiques comme anormaux.

A l'avenir, Il serait souhaitable de mener une étude à grande échelle en Algérie. Cela fournit des arguments supplémentaires justifiant la généralisation des résultats au niveau national et contribue à l'élaboration de recommandations cohérentes. Ils contribueront à améliorer le contrôle et la prévention de ce nouveau virus.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Références bibliographiques

-A-

Amir, I. J., Lebar, Z., et Mahmoud, M. (2020). Covid-19 : virologie, épidémiologie et diagnostic biologique. *Option/Bio*, 31(619), 15.

Alexandra Pihen. (2021). Test ELISA : quel est le principe ?

<https://www.passeportsante.net/fr/Maux/examens-medicaux-operations/Fiche.aspx?doc=test-elisa-est-principe>

-B-

Backer JA., Klinkenberg D., Wallinga J. (2020). Incubation period of 2019 novel Coronavirus (2019-nCoV) infections among travellers from Wuhan, China. *Euro Surveill* ; 25(5) : 105-111

Bartziokas K. Et Kostikas K. (2021). Lactate dehydrogenase, COVID-19 and Mortality. *Med. Clin. (English Ed.)* 156, 37-42

Bertholom, C. (2021). Réponse immunitaire associée au Sars-CoV-2. *Option/Bio*, 32(627), 15.

Bonny, V., Maillard, A., Mousseaux, C., Plaçais, L., & Richier, Q. (2020). COVID-19 : physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages. *La Revue de médecine Interne*, 41(6), 375-389.

Boudraa K. et Bechlem D. (2021). L'état inflammatoire chez les sujets atteints du Covid-19. Université des Frères Mentouri Constantine.

Bouhou, S., Benajiba, M., et Masrar, A. (2021). Le risque de transmission du SARS-CoV-2 par le sang et les produits sanguins : l'état actuel des connaissances. *Transfusion Clinique et Biologique*, 28(4), S56-S57.

Bounds E. J., Kok S. J. (2020). D-Dimer. *StatPearls [Internet]*. ???

Bruno J., Dominique J., Rouzioux J., Pluquet T., (2021). Tests de maladies Infectieuses et pandémies, leçons de la Covid 19. Rapport du Groupe de travail inter-académies, France 145P.

Buisson, L. S. (2020). Coagulopathie associée au COVID-19 : les éléments essentiels pour L'anesthésieréanimateur. Le Prat. En anesthésie réanimation 24 : 190–195.

-C-

Cariou B., Hadjadj S., Wargny M., Pichelin M., Al-salameh A., Allix I., Amadou C., Arnault G., Baudoux F., Bauduceau B., Borot S., Muriel Bourgeon-ghittori Mb. (2020). Phenotypic characteristics and prognosis of Inpatients with COVID-19 and diabetes : the CORONADO study. Diabetologia 63 : 1500–1515.

Cascella, M., Rajnik, M., Aleem, A., Dulebohn, S. C., et Di Napoli, R. (2023). Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). In Stat Pearls. Stat Pearls Publishing).

Chan JF., Yuan S., Kok kh., To KK., Chu H., YANG J. (2020). A familial cluster of Pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission : a study of a family cluster. Lancet. ; 395(10223) :514–23.

Chen N., Zhou M., Dong X. (2020). Epidemiological and clinical characteristics of 99 Cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China : a descriptive study. Lancet, 395 : 507-513.

Chicha, A., El kebir, O (2019). Université Saad Dahlab de Blida 1. Comparaison de deux Méthodes de dosage de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) par technique HPLC et technique Immunoturbidimétrique.

Communiqué De Presse. (2020). Premières indications pour les tests sérologiques du COVID-19.

Crawford F., Andras A., Welch K., Sheares K., Keeling D., Chappelle M F. (2016). D dimer test for excluding the diagnosis of pulmonary embolism. Cochrane Database Syst. Rev., (8) : 210-222.

-D-

Danwang, C., Endomba Ft., Nneck Jr., Leandry D., Wouna A., Robert A., Noubiap J.J. (2020). Ameta-analysis of potential biomarkers associated with severity of Coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Biomark. Res.* 8 : 1–13.

De Santé, H. A. (2020). Aspects immunologiques et virologiques de l'infection par le SARS-CoV-2. Variabilité génétique, réponses immunitaires, plateformes vaccinales et modèles animaux. Rapport. HAS, novembre, 2020-11.

Docherty Ab., Harrison Em, Green Ca. (2020). Features of 16,749 hospitalised UK patients with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation. *Biomedicalresearch and development*, 369 : 1985-1993.

Dwyer D. E. (2023). The Origins of Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2. *Seminars in respiratory and critical care medicine*, 44(1), 3–7

-E-

Eddaikra A. et Boukoffa C. T (2020). Polymorphism of MnSOD 47C/T antioxidant enzymes and type 1

Eps, (2021). Test fixé pour le coronavirus, covid-19 isolé sur fond blanc, vecteur 3D réaliste. Nouvelles cassettes de test rapide positives et négatives. Test de dépistage du coronavirus.

Eroglu, B., Nuwarda, R. F., Ramzan, I., Kayser, V. (2021). A Narrative Review of COVID-19 Vaccines. *Vaccines*, 10(1), 62.

-F-

Fakhfakh, H., Jaoued, O., Lazreg, W., Jrad, M., Noura, H., Hassen, M. F., ... et Elatrous, S. (2021). Impact de l'hémoglobine glyquée sur la mortalité des patients ayant une infection sévère au COVID-19. In *Annales d'Endocrinologie* (Vol. 82, No. 5, pp. 506-507). Elsevier Masson.

Faucher, M., Chevrier, A., Gagnon, C., Béland, A., et Corbeil, J. P. (2020). Suivez la propagation de la COVID-19 à travers le monde. *Le Devoir*.

Flageul, A. (2020). Gammacoronavirus aviaires : dynamique évolutive des populations virales au cours d'infections expérimentales chez les poulets et les dindes (Doctoral dissertation, Université Rennes 1).

Fréminville, J. B., et Azizi, M. (2020). Inhibiteurs du système rénine-angiotensine au cours de la COVID-19: protecteurs ou dangereux?. Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux-Pratique, 2020(291), 20-24.

-G-

Gariani, K., Tran, C., & Philippe, J. (2011). Hémoglobineglyquée. Rev Med Suisse, 7, 1238-42.

Gala J-L., Nyabi O., Durant JF., Chibani N. ET Bentahir M. (2020). Diagnostic testing for covid-19. Biologie et technologies moléculaires appliquées : 225-234.

Guerri Ramdane, Freha Samira, Belaaloui Ghania. (2021). Sérologie covid-19 : intérêts et limites. La 1^{ère} Journée Nationale de Pharmacie Hospitalière du CHU de Sétif.

Guide de Pratique Clinique Etranger (2000), 'Vitesse de sédimentation (VS) élevée' mis à jour le 01.06.2017 et adapté au contexte belge le 09.07.2019 – ebpracticenet).

-H-

Hagemeyer, MC, Rottier, PJ, et de Haan, CA (2012). Biogenèse et dynamique des structures répliquatives du coronavirus. Virus, 4 (11), 3245–3269.

Hamre, D., Kindig, D. A., & Mann, J. (1967). Growth and intracellular Development of a new respiratory virus. Journal of virology, 1(4), 810-816.

Hansson, M., Nygren, P. A. K., & Stahl, S. (2000). Design and production of Recombinant subunit vaccines. Biotechnology and applied biochemistry, 32(2), 95-107.

Haute Autorité de Santé. (2020) Revue rapide sur les tests de détection antigénique du virus SARS-CoV-2. Saint-Denis La Plaine: HAS.

Holmes, E. C., Goldstein, S. A., Rasmussen, A. L., Robertson, D. L., Crits-Christoph, A., Wertheim, J. O., Anthony, S. J., Barclay, W. S., Boni, M. F., Doherty, P. C., Farrar, J., Geoghegan, J. L., Jiang, X., Leibowitz, J. L., Neil, S. J. D., Skern, T., Weiss, S. R., Worobey, M., Andersen, K. G., Garry, R. F., ... Rambaut, A. (2021). The origins of SARS-CoV-2 : A critical review. *Cell*, 184(19), 4848–4856.

-J-

Juckel, D., Dubuisson, J., et Belouzard, S. (2020). Les coronavirus, ennemis incertains. *Médecine/sciences*, 36(6-7), 633-641.

Kevadiya, BD, Machhi, J., Herskovitz, J., Oleynikov, MD, Blomberg, WR, Bajwa, N., ... et Gendelman, HE (2021). Diagnostic des infections par le SRAS-CoV-2. *Matériaux naturels*, 20 (5), 593-605.

-K-

Kim, D., Lee, J. Y., Yang, J. S., Kim, J. W., Kim, V. N., & Chang, H. (2020). The Architecture of SARS-CoV-2 Transcriptome. *Cell*, 181(4), 914–921.e10.

Krähenbühl M., Oddo M., Piquilloud L., Pantet O. (2020). COVID-19 : prise En charge aux soins intensifs. *Rev Med Suisse.* ; 8 :63–868.

Kuba K., Imai Y., & Penninger J. M. (2006). Angiotensin-converting enzyme 2 in Lungdiseases. *Current Opinion in pharmacology*, 6(3) : 271-276.

-L-

La Presse Canadienne. (2023). Variants du virus de la COVID-19. <https://www.ledevoir.com/variant>

Lim, I., Gautheret-Dejean, A. (2021). Tests rapides antigéniques SARS-CoV-2 : Définition, législation d'utilisation, principes technologiques, comparaison des performances Analytiques et cliniques. In *Annales de Biologie Clinique* (Vol. 1, No. 1).

Lippi, G., South, A. M. et Henry, B. M. (2020). Electrolyte imbalances in patients Withsevere coronavirusdisease 2019 (COVID-19). *Ann. Clin. Biochem.* 57 : 262–265.

Louhaichi S., Allouche A., Baili H., Jrad S., Radhouani A., Greb D. (2020). Features of patients with 2019 novel coronavirus admitted in a pneumology department : The first retrospective Tunisian case series. *Tunis Med.* 98(4) :261–265.

-M-

Maamar M., Khibri H., Harmouche H., Ammouri W., tazi-Mezalek Z., Et Adnaoui M. (2020). Impact du confinement sur la santé des personnes âgées durant la Pandémie COVID-19, *NPG Neurologie – Psychiatrie – Gériatrie*, Volume 20, Issue 120 : 322-325.

Malik Y. A. (2020). Properties of Coronavirus and SARS-CoV-2. *The Malaysian journal of pathology*, 42(1), 3–11.

Merzougui, I., et Sehailia, A. (2022). coronavirus émergent sars-cov-2 et syndrome respiratoire aigüe severe : stratégies de diagnostic biologique et prévention (Doctoral dissertation, Université Larbi Tébessi-Tébessa).

Millet Jk., Whittaker Gr. (2015) .Host cell proteases : critical determinants of coronavirus tropism and pathogenesis. *Virus Res* ; 202 : 120–134.

Mo P., Xing Y., Xiao Y., Deng L., Zhao Q., Wang H. (2020). Clinical characteristics Of refractory COVID-19 pneumonia in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 73(11) :4208-4213.

Mourez T., Burrel S., Boutolleau D., Pillet S. (2019). Société française de microbiologie; Paris.: *Traité de virologie médicale.* 793 p.

-N-

Ne Dl., Al hosani F., Keating K., Gerber St., Jones Tl., Metcalfe Mg., Tong S, tao Y., Alami Nn., Haymes Um., Mutel Ma., Abdel-wareth L., Uyeki Tm., Swerdlow Dl., Barakat M., And Zaki Sr. (2016). Clinicopathologic immunohistochemical, and ultrastructural findings of a fatal case of Middle East respiratory syndrome coronavirus Infection in the United Arab Emirates. *Am J Pathol*, 185 652-658.

-O-

Organisation Mondiale De La Santé (OMS) (2019). Maladie à coronavirus. <https://www.who.int/fr/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>.

Organisation Mondiale De La Santé (2020). COVID-19 : sérologie, anticorps et immunité.

Organisation Mondiale De La Santé. (2021). Maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) : conseils au grand public.

Orioli, L., Hermans, M. P., Preumont, V., Loumaye, A., Thissen, J. P., Alexopoulou, O., et Vandeleene, B. (2020). COVID-19 et diabète. *Louvain Med*, 139(05-06), 252-257.

-P-

Placais L., Richier Q. (2020). COVID-19 Clinical, biological and Radiological characteristics in adults, infants and pregnant women. An up-to-date review at the Heart of the pandemic. *Rev Med Interne.* ; 41(5) :308–318.

Placais L., Richier Q. (2020). COVID-19 : caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques chez l'adulte, la femme enceinte et l'enfant. Une mise au point au cœur de la pandémie. *Rev Med Interne.* ; 41 :308–318.

Pozzetto M., Delolme J., Rigail M., Lleres-vadeboin P., Verhoevengrattard F. (2021). Virologie Test Covid, les tests de diagnostic Virologique de la Covid-19. *Revue de Biologie Médicale.* N° 359.

Procopiou, M. (2006). Hémoglobine glyquée. *Rev Med Suisse*, 2, 1473-9.

Pu S.-L., Zhang X.-Y., Liu D.-S., Ye b.-N. et Li j.-Q. (2021). Unexplained elevation of erythrocyte sedimentation rate in a patient recovering from COVID-19: A case report. *World J. Clin. cases* 9 : 1394-1999.

-R-

Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan M. (2020). Clinical Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among Patients With COVID-19 Hospitalized in the NYC Area. *JAMA.* 2020 ; 323(20) :67–75

Rodríguez-Gascón A, del Pozo-Rodríguez A, Solinís Ma. (2014). Développement de vaccins à base d'acides nucléiques : utilisation d'ARN auto-amplifiés dans des nanoparticules lipidiques, *Dove Medical Press*, 9(1),1833—1843 <https://www.dovepress.com/development-of-nucleic-acid-vaccines-use-of-self-amplifying-rna-in-lip-peer-reviewed-fulltext-article-IJN#ref2>

Rousseau, A., Fenolland, J. R., et Labetoulle, M. (2020). SARS-CoV-2, COVID-19 et œil : le point sur les données publiées. *Journal Français d'Ophtalmologie*, 43(7), 642-652.

-S-

Saini N., Saini R., Kumari M., Kumar D., Bhardwaj M., Soni S., Suri V., Malhotra P., Ram S., Zohmangaihi D. (2020). Evaluation of Gamma glutamyl-transferase (GGT) levels in COVID-19 : Aretrospectiveanalysis in Tertiary care centre. Indian J. Biochem. Biophys. 57 : 681–686.

Sanders J. M., Monogue M. L., Jodlowski T. Z., et Cutrell J. B. (2020). Pharmacologic treatments for Coronavirus disease 2019 (COVID-19) : a review. Jama, 323(18) : 1824-1836.

Sanders, B., Koldijk, M., & Schuitemaker, H. (2015). Inactivated viral Vaccines. In Vaccine analysis : strategies, principles, and control (pp. 45-80). Springer, Berlin, Heidelberg.

Sciences et Avenir. (2021).Covid-19 : E484K, la mutation qui pose question pour les vaccins.https://www.google.com/amp/s/www.sciencesetavenir.fr/sante/covid-19-e484k-la-mutation-qui-pose-question-pour-les-vaccins_150771.amp

Shereen, M. A., Khan, S., Kazmi, A., Bashir, N., & Siddique, R. (2020). COVID-19 infection: Emergence, transmission, and characteristics of human coronaviruses. Journal of advanced research, 24, 91-98.

Su, S., Wong, G., Shi, W., Liu, J., Lai, A. C. K., Zhou, J., Liu, W., Bi, Y., & Gao, G. F. (2016). Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. Trends in microbiology, 24(6), 490–502. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2016.03.003>

-T-

Talbot, PJ, Desforges, M., Dubé, M., & Le Coupanec, A. (2016). Coronavirus neurotropes respiratoires humains : une relation ambiguë entre neurovirulence et clivage protéique. Sciences médicales : M/S , 32 (8-9), 696-699).

Tang N., Li D., Wang X. et Sun Z. (2020). Abnormal coagulation parameters are Associatedwithpoorprognosis in patients withnovel coronavirus pneumonia. J. Thromb. Haemost. 18 : 844–847.

The InterAcademy Partnership (IAP), (2021).

Tripathy S., Dassarma B., Roy S. (2020). A review on possible modes of actions of Chloroquine Hydroxychloroquine : Repurposing against SAR-COV-2 (COVID 19) pandemic. *Int J Antimicrob Agents* ; 56 :106028.

-U-

Udugama, B., Kadhiresan, P., Kozlowski, H. N., Malekjahani, A., Osborne, M., Li, V. Y., Chan, W. C. (2020). Diagnosing COVID-19 : the disease and tools for Detection. *ACS nano*, 14(4), 3822-3835.

Ura, T., Okuda, K., & Shimada, M. (2014). Developments in viral vector-based Vaccines. *Vaccines*, 2(3), 624-641.

-V-

Vabret, A., Gouilh Ar. M. (2019). Chapitre 38 Coronavirus. In *Traité de Virologie médicale*. Société française de microbiologie ; Paris. Estem (Editions). Pp 547-549.

Valentin Dietlin-Auril, Aurélien Geronimi, Pauline Larrous, Victoire Perraud, Erwan Sallard. (2020). Freiner le cycle viral en empêchant la fusion membranaire : le rôle des protéines IFITM.

Van Der Hoek, L., Pyrc, K., Jebbink, M. F., Vermeulen-Oost, W., Berkhout, R. J., Wolthers, K. C., ... Berkhout, B. (2004). Identification of a new human Coronavirus. *Nature medicine*, 10(4), 368-373.

-W-

Wallet, F. (2021). SARS-CoV-2. *Environnement, Risques et Santé*. 20(3) :330-333. <https://www.jle.com/10.1684/ers.2021.1546>.

Weiss, S. R., et Navas-Martin, S. (2005). Coronavirus pathogenesis and the emerging pathogen severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Microbiology and molecular biology reviews* : MMBR, 69(4), 635–664. <https://doi.org/10.1128/MMBR.69.4.635-664.2005>.

Willis, N. J. (1997). Edward Jenner and the eradication of smallpox. *Scottish Medical journal*, 42(4), 118-121.

Wu C., Chen X., Cai Y., Xia J., Zhou X., Xu S. (2020). Risk factors associated with acute Respiratory distress syndrome and death in patients with Coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.*, 180(7) :934-943.

-X-

Xu, M., Wang, D., Wang, H., Zhang, X., Liang, T., Dai, J., ... Yu, X. (2020). COVID 19 diagnostic testing : technology perspective. *Clinical and translational medicine*, 10(4), E158.

-Z-

Zoé, F. (2022). Test sérologique du coronavirus : ordonnance, remboursement, délais.
<https://www.qare.fr/sante/coronavirus/test/serologique/>

ANNEXES

Annexes

Tableau A: Les valeurs universelles physiologiques des paramètres biochimiques

Les paramètres sanguins	Les valeurs physiologiques
Glycémie	0.7- 1.10 g/L
Hémoglobine glyquée	4.2 – 6.2%
Triglycérides	0.50 - 1.50 g/L
Cholestérol total	1.40 - 2.00 g/L
HDL-cholestérol	> 0.35 mg/L
LDL-cholestérol	< 150mg/L
Urée	0 .10 – 0.50 g/L
Acide urique	H 35 – 72 mg/L F 26 – 60 mg/L
créatinine	Femme : < 11 mg/L Homme : < 13 mg/L
ASAT (GOT)	< 40 ul/L
ALAT (GPT)	< 38 ul/L
Na+	135 – 145 mg/L
K+	3.5- 5.1 mg/L
CRP	< 6 mg/L
PAL	125- 375 U/L

Annexes

Comptes rendus de résultats des bilans biologiques.

Date: 18/07/21 10:17 Age: 77 Ans Service: MI Pos: 12
18/07/2021 12.26.42 **Bilan Biologique** c

FNS			
Test		Résultats	Valeurs Normales
1 GB	▲	13.70 10 ⁹ /µL	4.00 - 10.00
2 LYM%	▼	5.60 %	25.00 - 40.00
3 MID%		7.00 %	3.00 - 7.00
4 GRA%	▲	87.40 %	50.00 - 75.00
5 GR		4.90 10 ⁹ /µL	4.00 - 5.50
6 HB		13.80 g/dl	12.00 - 18.00
7 HT		41.40 %	36.00 - 52.00
8 VGM		84.00 fl	80.00 - 100.00
9 TCMH		28.10 pg	27.00 - 32.00
10 CCMH		33.30 g/dl	30.00 - 35.00
11 PLT		229.00 10 ⁹ /µL	150.00 - 500.00

Inogramme			
Test		Résultats	Valeurs Normales
1 Sodium		139.40 mmol/L	133.00 - 143.00
2 Potassium		4.18 mmol/L	3.50 - 5.00

Biochimie			
Test		Résultats	Valeurs Normales
1 Glucose	▲	1.68 g/l	0.60 - 1.10
2 Urée	▲	0.43 g/l	0.15 - 0.40
3 Créatinine		10.00 mg/l	7.00 - 14.00

Service: FMC Pos: 30
Bilan Biologique c

FNS			
Test		Résultats	Valeurs Normales
1 GB		7.50 10 ⁹ /µL	4.00 - 10.00
2 GR		4.87 10 ⁹ /µL	4.00 - 5.50
3 HB		11.10 g/dl	12.00 - 18.00
4 HT	▼	33.30 %	38.00 - 52.00
5 VGM	▼	68.40 fl	80.00 - 100.00
6 TCMH	▼	22.80 pg	27.00 - 32.00
7 CCMH	▼	33.30 g/dl	30.00 - 35.00
8 PLT		440.00 10 ⁹ /µL	150.00 - 500.00

Biochimie			
Test		Résultats	Valeurs Normales
1 Glucose	▲	3.30 g/l	0.60 - 1.10
2 Urée		0.16 g/l	0.15 - 0.40
3 Créatinine		8.00 mg/l	7.00 - 14.00

Hémostase			
Test		Résultats	Valeurs Normales
1 TP		100.00 %	70.00 - 100.00

Responsable: 