



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République algérienne démocratique et populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche
scientifique



جامعة الاخوة منتوري قسنطينة
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie كلية العلوم الطبيعية وعلوم الحياة
Département de Biochimie et Biologie قسم الكيمياء الحيوية والبيولوجيا الجزيئية و الخلوي
Moléculaire et Cellulaire

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master II

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Physiologie Cellulaire et Physiopathologie

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

L'état inflammatoire chez les sujets atteints du Covid-19

Présentée et soutenue le : 26/09/2021 par :

BOUDRAA KAOUTHER & BECHLEM DIKRA

Jury d'évaluation :

Présidente: Professeur ROUBAH Leila (Pr. UFM Constantine).

Encadrant : Mme DAHMANI Dahbia Ines (MCB UFM Constantine).

Co-Encadrant : Professeur DEBBACHE Hayet (HLNS) (Maître de conférences hospitalo-universitaire classe "A". Service de Médecine interne. CHU Benbadis. Faculté de Médecine de Constantine. Université Constantine 3).

Examinatrice : Mme OUNIS Leila (MCB UFM Constantine).

Année universitaire 2020-2021

Remerciements

*Le grand merci revient toujours à notre **DIEU** qui nous a donné le courage, la santé, la force, la patience et la volonté pour réaliser ce modeste travail*

Présidente de jury, Merci de nous faire l'honneur de présider la soutenance de ce mémoire et de juger ce travail, On vous remercie de votre savoir-faire, votre soutien moral et gentillesse, de vos connaissances que vous avez généreusement partagées avec nous. Trouvez ici le témoignage de notre reconnaissance et de notre profond respect.

*Nos sincères remerciements et notre profonde gratitude au **Professeur ROUABAH Leila***

*Il nous est agréable d'exprimer nos remerciements les plus sincère à notre encadreur **Madame DAHMANI DAHBIA INES** Maître de conférences à l'Université Frères Mentouri, Constantine 1 pour sa disponibilité, son savoir – faire, ses conseils, sa compétence, son soutien moral, et l'attention particulière avec laquelle elle a suivi et dirigé ce travail et a permis son aboutissement à temps.*

*Nos sincères remerciements à **Mlle DEBBACHE Afnan** pour son aide et ses conseils, surtout dans la réalisation de l'étude statistique de ce mémoire. Merci à vous pour l'attention constante avec laquelle vous avez suivi la progression de notre travail malgré vos innombrables occupations.*

*Notre sincères remerciements à **Dr. Djerrai Sabar** et **Mme Boumaaza Fatima.Z**, pour leurs accompagnements dès le départ, leurs aides et précieux conseils.*

*Un grand Merci au **Professeur DEBBACHE Hayet** d'être avec nous depuis notre stage au service et pour leurs conseils et directions.*

*Nous remercions tout particulièrement **Mlle BOURAFAA Fatima.Z** et **Mr. ABDELLI Cherif**, le chef service de la médecine interne de l'EPH el-Bir et **Mr. SOUAMA Ammar** pour leur accueil chaleureux au niveau de l'EPH El-Bir et EPH El-Khroub.*

Nous remercions tous les responsables et les enseignants (es) du département de Biochimie et Biologie moléculaire de l'université des Frères Mentouri Constantine1 pour leur dévouement et leur assistance tout au long de nos études universitaires.

Enfin, nous tenons également à remercier toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

DIKRA

Je dédie ce travail :

À mon très cher papa

*Autant de phrases aussi expressives soient-elles ne sauraient montrer le degré d'amour et d'affection que j'éprouve pour toi. Tu m'as comblé avec ta tendresse et affection tout au long de mon parcours. Tu n'as cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mes études, tu as toujours été présente à mes côtés pour me consoler quand il fallait. Je ne peux pas te rendre pour ce que tu m'as fait, tu es mon idole et mon héros, je veux que tu gardes la tête haute pour ce que je suis maintenant grâce à toi. **Je t'aime papa.***

À ma très chère mère

*À la maman la plus belle et la plus gentille au monde, je vous dédie ce travail en reconnaissance de votre travail acharné avec moi dans mon parcours universitaire et en reconnaissance d'avoir fait de moi une femme. Je ne pourrais jamais exprimer l'amour que j'ai pour toi. Vos prières, vos encouragements et votre soutien m'ont toujours été d'un grand secours. **Je t'aime mama.***

Que ce modeste travail, soit l'expression de l'amour que je vous porte et que je vous porterai toujours. Je prie Dieu de vous protéger et de vous accorder la santé et de vous donner la vie pour nous.

***À** ma petite sœur « **Mey Lymar** », ma princesse adoré, c'est elle qui me donne de la joie, le confort, la force et l'amour, je t'aime à l'infinie ma fille et j'espère vous voir au plus haut rang.*

***À** toute ma famille « **Bechlem** » et la famille « **Dergal** », pour leur amour, soutien moral et intellectuel.*

*Particulièrement à mes chères tantes « **Laila** », « **Wided** » et « **Sabrina** », je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès. Je suis vraiment chanceuse de vous avoir à mes côtés.*

*À mes chers amis(e), **Chaima, Maroua, Khaoula, Sarab, Lina, Soumia, Amine, Hichem** et toutes mes chères amies de la spécialité PCPP : Je tiens à vous remercier pour votre soutien moral et intellectuel, votre aide et amour inconditionnel et vos encouragements. Vous avez toujours été là pour moi et vous avez toujours cru en moi. Je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès et merci d'être toujours à mes côtés.*

*À ma chère binôme « **Kaouther BOUDRAA** », je te remercie pour toutes les moments qu'on a passé ensemble, tu ma encourager et donner la force durant les difficultés et le risque qu'on a vécu pendant nos séjours aux hôpitaux. Je te souhaite plus de succès dans ta vie professionnelle plus tard.*

KAOUTHER

À mon créateur **Allah** le Tout Puissant

*Je m'incline devant votre grâce Seigneur car votre bénédiction
M'a permis de mener à terme ce travail tous les jours de ma vie,
Ta bonté et ta générosité me suivent partout.*

**Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, le respect,
la reconnaissance, c'est tout simplement que : Je dédie se modeste
travail**

A Mon très cher Père **Taher**

Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour toi. Pour tous les moments où tu n'as jamais épargné le moindre effort mon éducation et mon bien être. Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation le long de ces années. Ta bonté, ta tendresse, ton affection et grandeur d'âme. J'espère être la fille que tu as voulu que je sois. Papa ce travail je le porterai fièrement et je te le dédie tout particulièrement.

Puisse ALLAH le Tout Puissant t'accueillir en Son Vaste Paradis et t'accorder Sa Sainte Miséricorde in'challah.

À ma très chère mère **Zayneb**

Ma source de force et d'inspiration et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi. Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études. Aucun dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que vous méritez pour tous les sacrifices que vous n'avez cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte. .

Je vous dédie ce travail qui est le fruit de tes longues années de patiences, d'efforts et de sacrifice en témoignage de mon profond amour.

Puisse Dieu le tout puissant te donner santé, bonheur et longue vie afin que je puisse te combler à mon tour.

A ma sœur et mes chers frères:

Hind, Lokman et Mohammed, Vous êtes la joie de chaque jour, que DIEU protège notre union et exauce vos espoirs. Veuillez accepter cette dédicace comme l'expression de mon fort et inlassable attachement, que Dieu les préserve en bonne santé et leur accorde longue vie.

A mes collègues de la promotion : 2ème année Master physiologie cellulaire et physiopathologie.

En particulier mes intimes : **Rania et Imen** pour leur confiance et leur fidélité, pour les souvenirs du passé, la joie du présent et l'espoir d'avenir, je vous dédie ce travail en vous souhaitant la bénédiction du Bon DIEU dans tous vos pas.

À mes amis : **Asma, Nesserine**

Je ne te remercierai jamais assez pour vous encouragement soutien et aide, Vraiment j'ai la chance d'avoir des super amies comme vous

À mon binôme Dikra BECHLEM

Je n'oublierai jamais les moments agréables et les aventures que nous avons vécues ensemble, pour votre présence, votre soutien, votre encouragement perpétuel, Pour vos précieux conseils et vos aides à la réalisation de ce travail. Je présente mes sincères gratitudees à toi ; je te souhaite plus de succès dans ta vie professionnelle plus tard

À tous qui m'ont aidé à réaliser ce travail, et A tous ceux que j'aime et qui m'aiment

Je vous aime tous...

Table de matière

Table de matière	/
Liste des figures	/
Liste des tableaux	/
Liste d'abréviations	/
Résumé	/
Introduction	1-2
<u>CHAPITRE I : le virus covid-19</u>	3-43
Partie 1 : Le virus Covid 19	3
Le virus Covid 19	3
I.1. Historique	3
I.1.1. Le génome du SRAS-CoV-2	
I.2. Définition et caractéristique du coronavirus :	4
I.3. L'origine du SARS-CoV-2	8
I.4. Les variant du virus de la Covid-19	10
I.5. Transmission du virus	12
I.6. Physiopathologie	13
I.7. La durée de la présence du virus dans le corps	24
I.8. Symptômes de la Covid-19	25
I.9. Les facteurs de risque de développer des formes sévères de la Covid-19	27
I.10. Diagnostic et méthodes de dépistage de la Covid-19	27
I.11. Les conséquences de la pandémie de Covid-19	34
<u>CHAPITRE II : Méthodologie</u>	44-47
1. Types d'étude	44
2. La sélection des dossiers	44
3. Déroulement de l'étude	45
4. Processus d'extraction des données	46
5. L'analyse statistique	47
6. La recherche bibliographique	47

<u>CHAPITRE III : Résultats et Discussion</u>	48-73
1. La sévérité	66
2. Le sexe	66
3. L'âge	67
4. Les comorbidités	67
5. Les symptômes	68
6. Test PCR	69
7. Les cellules sanguines	69
8. Les indicateurs de coagulation sanguine	70
9. Le groupage sanguin	71
10. Le nombre de cellules sanguines lymphocytes, neutrophiles et monocytes :	72
11. CRP	73
12. Les IgM et IgG	76
13. Les tests biochimiques	78
Conclusion	88
Référence Bibliographiques	
Annexe	

Liste des figures

Figure.1 : Nombre total des cas confirmés de Covid-19 dans le monde notifiés le 14 août.2020	4
Figure.2 : Structure du virus SARS-CoV-2	6
Figure.3 : Organisation du génome du SARS-CoV-2	
Figure.4 : Annotation du génome	
Figure.5 : La différence entre le génome du SARS-CoV-2 et le génome du MERS-CoV	7
Figure.6 : Hypothèses des Emergences	
Figure.7 : Type de variant du virus SARS-COV-2	8
Figure.8 : Mode de transmission du SARS-COV-2 entre personnes	8
Figure.9 : Les étapes de pénétration et de réplication du SARS-Cov 2	9
Figure.10 : Mécanisme de l'infection par le SARS-CoV-2	11
Figure.11 : Les réponses immunologiques innées et adaptatives à l'infection par le SRAS-CoV-2	13
Figure.12 : Réponse immunitaire aux stades du Covid-19	15
Figure.13 : La localisation des trois établissements de Constantine.	15
Figure.14 : La répartition des patients selon le degré la sévérité de la Covid 19	16
Figure.15 : Répartition du sexe des cas Covid-19 atteints d'une forme bénigne	19
Figure.16 : Répartition du sexe des cas Covid-19 atteints d'une forme grave	24
Figure.17 : La répartition des patients infectés par la Covid-19 selon les tranches d'âge en fonction de la sévérité de la maladie	44
Figure.18 : la répartition des patients selon la sévérité de la maladie et les résultats de la PCR.	48
Figure.19 : Distribution des indicateurs de coagulation sanguine	48

entre les patients infectés par Covid-19 selon la sévérité de la maladie.	49
Figure.20 : Distribution de groupe sanguin des cas Covid-19 en fonction de la sévérité de la maladie.	50
Figure.21 : La comparaison des taux des lymphocytes des patients atteint par Covid-19 en fonction de la sévérité.	51
Figure.22 : La comparaison des taux des neutrophiles des patients atteint par Covid-19 en fonction de la sévérité.	56
Figure.23 : La comparaison des taux des monocytes des patients atteint par Covid-19 en fonction de la sévérité.	
Figure.24 : Distribution du taux de la CRP chez les patients Covid-19 en fonction de la sévérité.	57
Figure.25 : Distribution du taux IgM chez les cas Covid-19 en fonction de la sévérité.	58
Figure.26 : Distribution du taux IgG chez les cas Covid-19 en fonction de la sévérité.	59
	60
	61
	62
	63

Liste des tableaux

Tableau.1 : Classification taxonomique du SARS-CoV-2, ainsi que le génome et la taille des coronavirus humains (Gorbalenya et al., 2020).	6
Tableau.2 : Classification des patients Covid-19 selon le degré de sévérité (Kam et al., 2020).	26
Tableau.3 : La répartition des patients infectés par la Covid-19 selon la sévérité et les comorbidités.	52
Tableau.4 : Comparaison des symptômes chez des patients infectés par Covid-19.	54
Tableau.5 : La comparaison des cellules sanguines entre les différentes formes du Covid-19.	55
Tableau.6 : Comparaison des tests biochimiques et des électrolytes sériques des patients atteints Covid-19.	64

Liste d'abréviations

ACE2 : Enzyme de conversion de l'angiotensine 2

ALAT : Alanine aminotransférase

ASAT : Aspartate aminotransférase

ARN : Acide ribonucléique

ADN : Acide désoxyribonucléique

AVC : Accident vasculaire cérébrale

BHE : Barrière hémato-encéphalique

CRP : Protéine C-réactive

CK : Créatine Kinase

CDC : Centres pour le contrôle et la prévention des maladies

Covid-19 : Maladie à coronavirus 2019

CoV: Coronavirus

CCL2 : motif CC chimiokine ligand 2

CCL3 : motif CC chimiokine ligand 3

CXCL : Chemokine (C-X-C motif) Ligand

CMH I : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

CT-scan : Computerized tomography scanner

CPA : Cellules Présentatrices d'Antigène

ERGIC : Compartiment intermédiaire ER-Golgi

ERO : Espèces Réactives Oxygénés

FNS : Numération formule sanguine

GI: gastro-intestinal

GGT: Gamma-Glutamyle Transpeptidase

G-CSF : facteur de stimulation des colonies de granulocytes

GM-CSF : facteur de stimulation des colonies de granulocytes-macrophages

HCoV: Coronavirus humaine

HDL: High Density Lipoprotein (le bon cholestérol)

IFN : Interféron

IL : Interleukines

IRA : Insuffisance rénale aiguë

IP10 : protéine 10 inductible par l'interféron
IRF3 : Interferon Regulatory Factor 3
INR : Quotient international normalisé
IMC : Indice de la Masse Corporelle
JAK-STAT: Janus Kinase/ Signal Transducers and Activators of Transcription
LDH : Lactate déshydrogénase
LDL: Low Density Lipoprotein (le mauvais cholestérol)
LTh1: Type 1 t-Helper lymphocytes
MAPK: Mitogene-Activated protein Kinases
MERS-COV : Syndrome respiratoire du Moyen-Orient
MCV : Maladie cardiovasculaire
MCP1 : Monocyte Chemo attractant Protein-1
MyD88 : Différenciation myéloïde 88
MSPRH : Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière
NF-KB: Nuclear Factor-Kappa B
NCBI : Centre national d'information sur la biotechnologie
NOD : Nucléotide Oligomérisation Domaine receptors
NLR : Récepteur Nod-Like
nsps : Protéines non structurales
OMS : Organisation mondiale de la santé
ORF : Cadres de lecture ouverts
PGE2 : Prostaglandines E2
PCR : Polymérase Chaîne Réaction
PRR : Protéine Récepteurs de Reconnaissance
PAMP: PathogèneAssociatedMolecular Pattern
PAL: Phosphatase alcaline
RBD : Domaine de liaison aux récepteurs
RE : Réticulum endoplasmique
RTq-PCR : Reverse Transcriptase Quantitative PCR
RT-PCR : Réaction en chaîne par polymérase en temps réel
RT-PCR : Reverse Transcriptase PCR
RLR : Récepteur Reconnaissent l'ARN

RIG-1 : Retinoicacid-Induible Gene 1

SARS-CoV-2 : Coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère

SRAS : Syndrome respiratoire aigu sévère

SDRA : Syndrome de détresse respiratoire aigue

SNC : Système nerveux central

TMPRSS2 : Protéase transmembranaire à sérine 2

TDR : Test directe rapide

TCA : Temps de céphaline active

TP: Taux de prothrombine

TNF α : Tumor Necrosis Factor α

TNF- β : Tumor Necrosis Factor β

TGF: Transforming Growth Factor

TLR: Récepteurs de type Toll

TIRAM: TRIF-inhibitor adaptor molecule

TRAM: TRIF-related adaptor molecule

TRIF: Total Recordable Incident Facteur

UTR: Régions non traduites

VS : Vitesse de Sédimentation des érythrocytes

Résumé :

Contexte: L'infection par le SRAS-CoV-2 induisant dans sa forme sévère une pneumonie pouvant se compliquer d'une insuffisance respiratoire aigüe. Des tests sérologiques précis et à grande échelle qui incluent la détection d'anticorps sont essentiels pour évaluer la propagation de l'infection dans la communauté.

Objectif: L'objectif visé par cette étude était d'exploiter les biomarqueurs biologiques chez des différents groupes des sujets atteints du Covid-19, et les comparer entre les deux groupes de patients de forme bénigne et grave.

Méthodes: Il s'agit d'une étude analytique rétrospective de 508 dossiers de patients atteints du Covid-19 qu'ils ont été hospitalisé au niveau du service de la médecine interne de trois établissements de Constantine (Hôpital El-Bir, hôpital El-Khroub et Centre Hospitalier Universitaire BEN BADIS). Après l'exclusion des dossiers qui ne répondaient pas aux critères d'inclusion, il en y est reste 286 dossiers qui contiennent les paramètres liés à l'infection ; des tests de routine sanguins (groupage sanguin, Na⁺, k⁺, urée, créatinine, glycémie), test PCR, CRP, ASAT/ALAT, VS, TP et INR, sévérité, comorbidités et les symptômes de la maladie apparue chez les malades. Nous les avons codés et validés en utilisant logiciel IBM SPSS.25.

Résultats: Les résultats ont montré qu'il y a des paramètres qui ont une différence significative avec la sévérité de la maladie Covid-19, et d'autres qui n'ont pas abouti à aucune signification. Parmi les 286 dossiers des patients inclus dans cette étude, le sexe masculin (59%) est dominant par rapport au sexe féminin (41%) avec une différence significative de (P=0,005), aussi une différence significative avec (P=0,000) dont la majorité des patients avaient des tests PCR positifs (90,55%), les patients ayant la forme grave étaient les plus susceptibles d'avoir la fièvre (OR, 2,17 ; IC 95% : 1,03 à 4,60 ; P=0.038). cependant le nombre de globules blancs chez les patients atteints d'une forme grave du Covid-19 est significativement plus important (9,69±5,89 ; P=0,40) que celui des patients ayant la forme bénigne (8,94±5,14). Le groupe sanguin le plus touché était le groupe A, alors que le groupe O était un protecteur. En outre, (93,34%) des patients ayant un taux significativement élevé de la CRP (P=0,000).

Conclusion: Cette étude nous a permis d'évaluer l'association entre la sévérité de la maladie et les biomarqueurs liés à l'infection, détecter le groupage le plus sensible à contracter la Covid-19 ; le groupe sanguin protecteur ainsi le sexe le plus touchées. Les

enquêtes sérologiques sont également utilisées comme outil pour déterminer la propagation d'une maladie infectieuse, notamment en présence de cas bénin.

Mot clés: Covid-19, SRAS-CoV-2, inflammation, sérologie, PCR.

ملخص

المفهوم: الإصابة بالالتهاب الرئوي SARS-CoV-2 في شكله الحاد، والذي قد يكون معقداً بسبب الفشل التنفسي الحاد. والفحوص المصلية الدقيقة الواسعة النطاق التي تشمل الكشف عن الأجسام المضادة ضرورية لتقييم انتشار العدوى في المجتمع المحلي.

الهدف: كان الهدف من هذه الدراسة استغلال التحاليل البيولوجية عند مجموعات مختلفة من المرضى Covid-19 ، ومقارنتها بين مجموعتي المرضى ذوي الشكل الخفيف والشديد.

الأساليب: هذه دراسة تحليلية بأثر رجعي تضم 508 سجل للمرضى المصابين بفيروس كورونا، حيث ادخلوا المستشفى في قسم الطب الباطني في ثلاث مؤسسات في قسنطينة (مستشفى البير مستشفى الخروب والمستشفى الجامعيان باديس). بعد استبعاد الملفات التي لا تستوفي المعايير ، لا يزال هناك 286 سجلاً يتضمن المقاييس المتصلة بالعدوى ؛ اختبارات الدم الروتينية للمرضى (الزمرة الدموية ، تحليل الصوديوم ، البوتاسيوم ، اليوريا ، الكرياتينين ، جلوكوز الدم)، PCR ، CRP ، ASAT/ALAT ، VS ، TP INR ، شدة الإصابة ، الاعتلالات المشتركة وأعراض المرض. قمنا بتفسير المعطيات والتحقق من صحتها باستخدام البرنامج IBM SPSS.25.

النتائج: أظهرت النتائج أن هناك ارتباط كبير بين شدة Covid-19 و التحاليل الطبية المرتبطة بالالتهابات ، وغيرها من التحاليل التي لم تسفر عن أي أهمية. ومن بين ملفات المرضى الواردة في هذه الدراسة والبالغ عددها 286 ملف، كان الذكور (59%) مهيمنين مقارنة مع الإناث (41%) مع وجود فارق بينهما. قدره (P = 0.005) ، وفارق كبير أيضاً مع (P = 0.000) حيث كان غالبية المرضى قد تحصلوا على اختبارات إيجابية في PCR (90.55%) ، كان من الأرجح أن المرضى الذين يعانون من الحمى (OR ، 2.17 ؛ CI: 1.03 %95 إلى 4.60 ؛ P = 0.038). أيضاً ، فإن عدد خلايا الدم البيضاء في المرضى الذين يعانون من شكل حاد من Covid-19 أعلى بكثير (P = 0.40 ؛ 5.89 9.69) مقارنة بالمرضى الذين لديهم شكل خفيف (5.14 8.94). وكانت مجموعة الدم الأكثر تضرراً هم الأشخاص ذوي الزمرة A ، في حين كانت المجموعة O محصنة. بالإضافة إلى ذلك ، هناك (93.34%) من المرضى الذين يعانون من معدل مرتفع بشكل كبير من CRP (P = 000 0).

الخلاصة: سمحت لنا هذه الدراسة بتقييم الارتباط بين شدة المرض والمؤشرات الحيوية المرتبطة بالعدوى، والكشف عن المجموعة الأكثر عرضة للإصابة Covid-19؛ استنتاج فصيلة الدم الأكثر عرضة للإصابة و الزمرة المحصنة من الإصابة، الجنس الأكثر تضرراً. تستخدم الفحوصات المصلية أيضاً كأداة لتحديد انتشار مرض معد، وخاصة في وجود حالات خفيفة.

الكلمات المفتاحية: كوفيد 19، المتلازمة التنفسية الحادة 2، الالتهاب السيولوجيا ، تفاعل البوليميراز المتسلسل .

Abstract:

Context : SARS infection -CoV-2 inducing severe pneumonia, which may be complicated by acute respiratory failure. Accurate, large-scale serological testing, including the detection of antibodies, is essential to assess the spread of infection in the community

Purpose: The objective of this study was to exploit biomarkers in different groups of subjects with Covid-19, and to compare them between the two groups of mild and severe patients.

Methods: This is a retrospective analytical study of 508 files of patients with Covid-19 who were hospitalized at the level of the internal medicine department of three hospitals in Constantine (Hospital El -Bir, Hospital El -Khroub and University Hospital Center BEN BADIS). After excluding files that did not meet the inclusion criteria, there are still 286 files that contain infection-related parameters; Routine blood tests (blood grouping, Na⁺, k⁺, urea, creatinine, and blood glucose), PCR, CRP, AST/ALT, VS, TP INR, severity, comorbidities and symptoms of disease on set in patients. We have coded and validated them using IBM SPSS. 25 software's.

Results: The results showed that there are some parameters that have a significant difference with the severity of Covid-19 disease, and others that have not resulted in any significance. Among the 286 patient records included in this study, male (59%) predominated compared to female (41%) with a significant difference of (P=0.005), also a significant difference with (P=0.000) in which the majority of patients had positive PCR tests (90.55%), patients with severe form were most likely to have fever (OR, 2. 17; 95% CI: 1.03 to 4.60 P=0. 038). however, the number of white blood cells in patients with severe Covid-19 is significantly higher (9.69 ± 5.89 ; P=0.40) than in patients with mild form (8.94 ± 5.14). The blood group most affected was group A, while group O was a protector. In addition, (93.34%) patients had a significantly elevated CRP rate (P=0.000).

Conclusion: This study allowed us to assess the association between disease severity and infection-related biomarkers, detect the group that is most susceptible to Covid 19 the protective blood group as well as the sex most affected. Serological surveys are also used as a tool to determine the spread of an infectious disease, particularly in the presence of mild cases.

Keywords: Covid-19, SARS -CoV-2, inflammation, serology, PCR.

INTRODUCTION

Introduction

La maladie à coronavirus 2019 (Covid-19) est une maladie provoquée par un virus de la famille des *Coronaviridae* SARS-CoV-2. Cette maladie infectieuse initialement transmise de l'animal à l'homme, puis de l'homme à l'homme, et la chaîne de transmission se prolonge, 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 tout le monde. En conséquence, le 11 mars 2020, l'OMS a déclaré le Coronavirus 2019 (Covid-19) comme étant une pandémie. Le nombre de cas infectés augmente de manière exponentielle dans le monde, la Covid-19 a causé un total de 198336258 cas confirmés et 4224492 décès jusqu'au 02 août 2021 (OMS, 2020b).

Après que l'OMS a annoncé la propagation du Covid-19, le ministère de la santé, de la population et de la réforme hospitalière (MSPRH) en Algérie a annoncé le 23 janvier 2020 l'adoption d'un système de surveillance et d'alerte contre l'infection par le virus. Le premier cas de Covid-19 a été enregistré le 25 février 2020. Il s'agit d'un citoyen italien arrivé de l'Italie le 17 février travaillant au sud de l'Algérie (OMS, 2020b).

La maladie se transmet par contact rapproché avec des personnes infectées. La plupart des personnes infectées présentent initialement une insuffisance respiratoire, mais certaines 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 (Q. Li et al., 2020a).

L'infection par le coronavirus SARS-CoV-2 peut être asymptomatique ou accompagnée de fièvre, de toux, d'essoufflement et d'irritation gastro-intestinale. Au cours d'une infection virale, les réponses immunitaires innées et adaptatives jouent un rôle dans la pathogenèse du SARS-CoV-2. La détection du SARS-CoV-2 se fait par RT-PCR, des tests immunologiques et sérologiques de gènes spécifiques du SARS-CoV-2 (Guillon et al., 2008).

Le SARS-CoV-2 affecte non seulement les voies respiratoires, entraînant une pneumonie, mais peut également affecter les systèmes gastro-intestinaux, neurologiques, cardiovasculaires, rénal, hépatiques et la coagulopathie, aussi il a un effet sur le diabète, l'obésité et la grossesse. Les présentations atypiques de Covid-19 incluent des manifestations cutanées et un dysfonctionnement ophtalmique/gustatif (c'est-à-dire l'anosmie et l'agueusie, qui sont respectivement la perte de l'odorat et du goût), qui peuvent avoir été sous-estimées dans les rapports initiaux.

Introduction

C'est ainsi que nous nous sommes intéressés à entreprendre ce travail qui a pour objectifs d'évaluer l'état des différents stades du Covid-19 chez les personnes infectées qu'ils étaient hospitalisées, qui ont des formes sévères et des formes légères (Qi et al., 2021a).

Donc on va étudier les bilans biologique, exploiter et comparé les bilans inflammatoires, immunologique, les bilans rénale, hépatiques, ainsi le groupement sanguin et l'association de la comorbidité. A la fin de cette étude nous devons capable de reprendre à ces questions :

Quel est le groupement sanguin le plus touchés et qui est le plus protégé ?

Est-ce que les hommes sont plus touchés que les femmes ?

La classification des formes de gravité (légère, moyenne, sévère et critique) avec les antécédents des patients

Analyser l'expression de biomarqueurs biologiques liés à l'infection, et de comparer la différence entre les cas graves et bénins.

Cette étude est subdivisée en deux parties essentielles, la première partie présente une synthèse bibliographique dans laquelle nous présenterons les connaissances actuelles sur l'histoire et les caractéristiques du coronavirus, leur physiopathologie, l'immunopathologie, les réponses inflammatoires contre le SRAS-CoV-2, diagnostic et méthode de dépistage de la Covid-19 et les conséquences de cette pandémie.

La deuxième partie, analytique, répartie en deux chapitres dans ce mémoire ; le premier chapitre décrit le matériel et les méthodes utilisées lors du travail.

CHAPITRE I
Le virus Covid-19

CHAPITRE I Le virus Covid 19

Partie 1 : Le virus Covid 19 :

I. Le virus Covid 19 :

I.1. Historique :

En décembre 2019, un nouveau coronavirus était identifié dans la ville de Wuhan, province de Hubei en Chine, chez des patients qui présentaient des pneumopathies sévères inexplicables (Bonny et al., 2020). Puis, il s'est rapidement propagé à d'autres provinces en Chine et aux autres pays du monde (Ge et al., 2020).

En Algérie, le Covid-19 est apparue pour la première fois le 25 février 2020 lorsqu'un ressortissant italien a été testé positif au SARS-CoV-2 (*Le ressortissant italien atteint du coronavirus transféré vers son pays, s. d.*).

En Février 2020, l'OMS attribua le nom de Covid-19 pour désigner la maladie causée par ce virus, initialement appelé CoV-2019, puis SARS-CoV-2 par le comité international de taxonomie des virus.

Après le SARS-CoV-1 en 2002 en Chine, puis le MERS-CoV en 2012 dans la péninsule arabique responsable de syndrome de détresse respiratoire souvent mortels, il s'agit de la troisième menace sanitaire mondiale liée à un coronavirus en moins de 20 ans (Bonny et al., 2020).

L'infection par Covid-19 provoque principalement des maladies respiratoires allant d'une maladie bénigne à une maladie grave provoquant même la mort (OMS, 2020b).

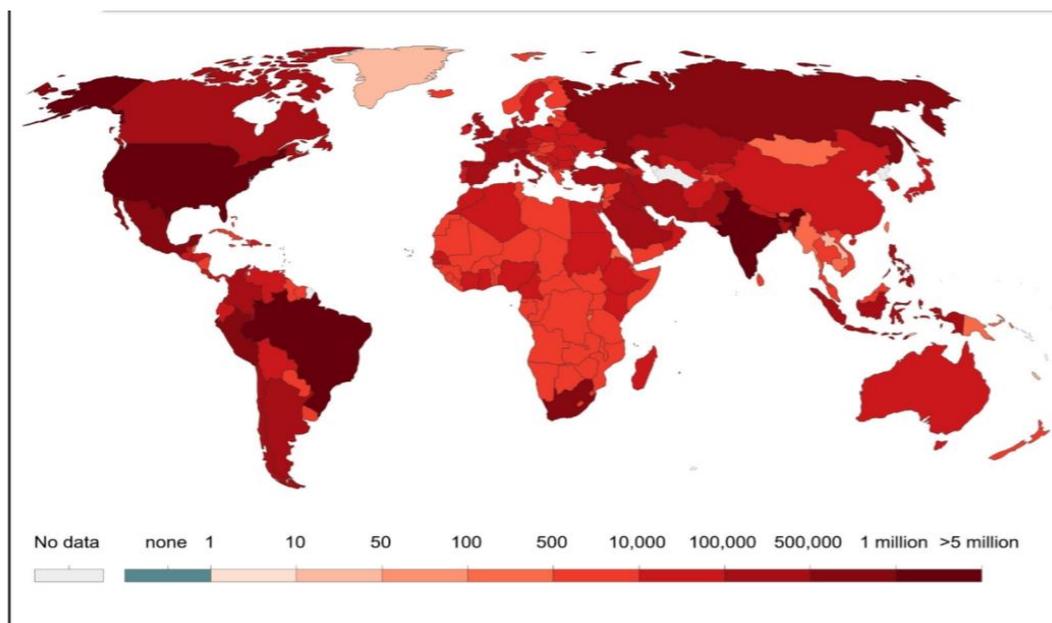


Figure.1 : Nombre total des cas confirmés de Covid-19 dans le monde notifiés le 14 août.2020 (Ritchie et al., 2020).

I.2. Définition et caractéristique du coronavirus :

Les coronavirus sont un grand groupe de virus qui peuvent provoquer des maladies chez les êtres vivants. Chez l'homme, les coronavirus provoquent des infections respiratoires allant du simple rhume à des maladies plus graves telles que le syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS) et le syndrome respiratoire aigu sévère (figure.5) (SARS) (World Health Organization, 2020).

Les coronavirus qui causent des infections des voies respiratoires et digestives chez de nombreux mammifères et oiseaux sont divisés en quatre genres (AlphaCoV, BetaCoV, GammaCoV et DeltaCoV). En 2019, 6 espèces sont connues pour être liées aux infections humaines : deux α -coronavirus (HCoV-NL63, HCoV-229E) et quatre β -coronavirus (HCoV-OC43, HCoV-HKUI, SARS-CoV-1, MERS) -CoV) (Bonny et al., 2020).

La Covid-19 est une maladie respiratoire provoquée par un coronavirus émergent, le SARS-CoV-2. Le SARS-CoV-2 appartient à la famille des coronavirus (Coronaviridae), dénomination liée à la « couronne » que forment certaines protéines à la surface de ces virus, qui sont responsables d'infections digestives et respiratoires chez l'homme et l'animal (Eric et al., 2021) (*Coronavirus et Covid-19 · Inserm, La science pour la santé, s. d.*).

CHAPITRE I Le virus Covid 19

Il y a quatre protéines principales; la protéine de spicule (S), la protéine de nucléocapside (N), la protéine de membrane (M) et la protéine d'enveloppe (E) (figure.2) (Astuti & Ysrafil, 2020).

La protéine S est une protéine transmembranaire qui se trouve dans la partie externe du virus. Elle forme des homotrimères qui font saillie à la surface du virus et facilite leur liaison aux cellules hôtes par attraction avec l'ACE2 exprimée dans les cellules des voies respiratoires inférieures (Ludwig & Zarbock, 2020).

La protéine N est structurellement liée au matériel génétique du virus ARN constituant la nucléocapside. Pour cette raison, elle est impliquée dans des processus liés au génome viral, au cycle de réplication du virus et à la réponse cellulaire des cellules hôtes aux infections virales. La protéine est fortement phosphorylée et elle est suggérée qu'elle entraîne des modifications structurelles renforçant l'affinité pour l'ARN viral (Astuti & Ysrafil, 2020).

Un autre composant important de ce virus est la protéine M, qui est la protéine la plus structurée et joue un rôle dans la détermination de la forme de l'enveloppe du virus. Cette protéine peut se lier à toutes les autres protéines de structure. La liaison avec la protéine M aide à stabiliser les protéines N et favorise l'achèvement de l'assemblage viral en stabilisant le complexe protéine N-ARN à l'intérieur du virion interne. Elle est aussi considérée comme importante pour le processus de bourgeonnement des coronavirus (Astuti & Ysrafil, 2020).

Le dernier composant est la protéine E qui est la plus petite protéine de la structure du SARS-CoV-2. Elle joue un rôle dans la production et la maturation de ce virus (Bianchi et al., 2020).

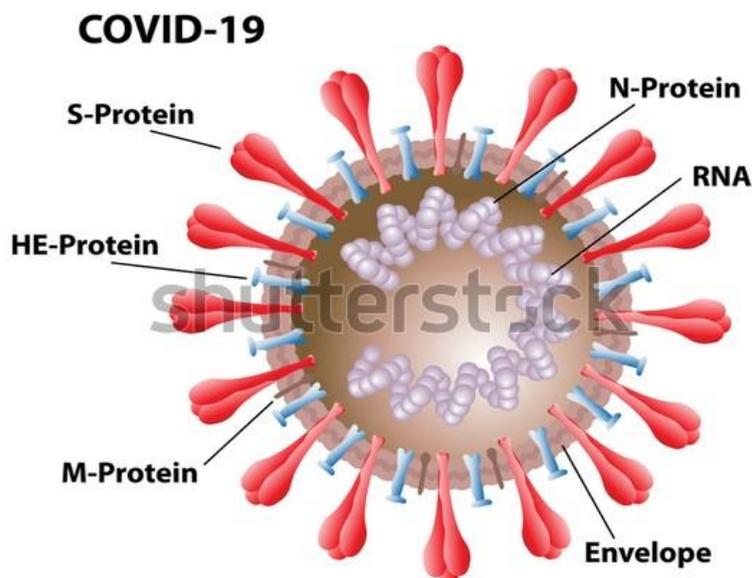


Figure.2 : Structure du virus SARS-CoV-2 (Oweet, 2020). (*COVID-19 morphologie des structures virales, avec, s. d.*).

Le SARS-CoV-2 appartient à la famille des Coronaviridae (tableau.1).

Tableau.1 : Classification taxonomique du SARS-CoV-2, ainsi que le génome et la taille des coronavirus humains (Gorbalenya et al., 2020).

Domaine	Riboviria
Ordre	Nidovirales
Sous ordre	Cornidovirineae
Famille	Coronaviridae
Sous famille	Orthocoronavirinae
Genre	Betacoronavirus
Sous genre	Sarbecovirus
Espèce	Coronavirus liés au syndrome respiratoire aigu sévère (SARSr-CoV)
Souche	Coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2)
Génome	ARN monocaténaire linéaire de polarité positive ; 27 à 32 kb
Taille	80 à 200 nm

CHAPITRE I Le virus Covid 19

I.2.1. Le génome du SRAS-CoV-2 :

Le SRAS-CoV-2 est un virus enveloppé d'ARN monocaténaire positivement polarisé de 29,9 kb (Bonny et al., 2020). L'organisation générale du génome du SRAS-CoV-2 comprend 2 régions non traduites (UTR) à l'extrémité 5' (265 nucléotides) et à l'extrémité 3' (358 nucléotides) et une région codante divisée en plusieurs ORF (figure.3) (Kumar et al., 2020).

Les deux tiers du code génomique du gène de la grande réplicase (composé d'orf1a et orf1b) seront traduits en deux polyprotéines (figure.3), qui seront ensuite découpées en 16 protéines non structurales nécessaires à la réplication du virus (nsps) (figure.4) (Bonny et al., 2020) ; (Kumar et al., 2020) ; (Wu et al., 2020).

Les nsps comprennent deux protéases virales à cystéine, dont la protéase de type papaïne (nsp3), la protéase de type chymotrypsine (nsp5), l'ARN polymérase ARN-dépendante (nsp12), l'hélicase (nsp13), l'exonucléase 3'→5' (nsp14) et d'autres susceptibles d'être impliquées dans la transcription et la réplication du SARS-CoV-2 (Kumar et al., 2020) ; (Bar-On et al., 2020).

Le tiers restant du génome, situé en 3' comporte les autres ORF qui codent pour des protéines structurales (protéines S, N, M et E) et des protéines accessoires (3a, 3b, p6, 7a, 7b, 8b, 9b et orf14) (Wu et al., 2020).



Figure.3 : Organisation du génome du SARS-CoV-2. (Liji et Henderson, 2020).

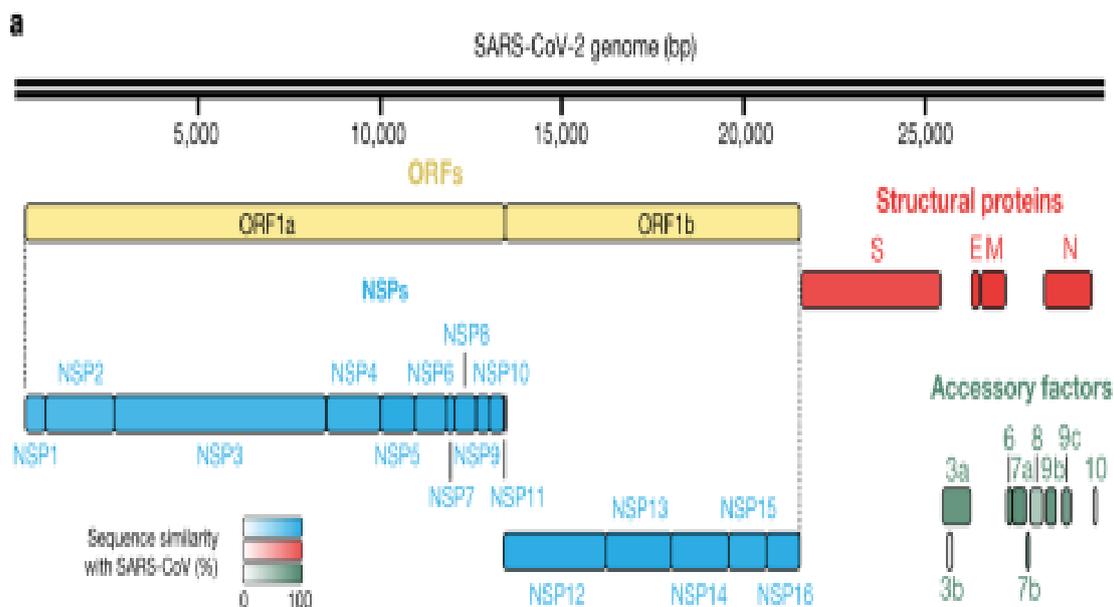


Figure.4 : Annotation du génome (Gordon et al., 2020).

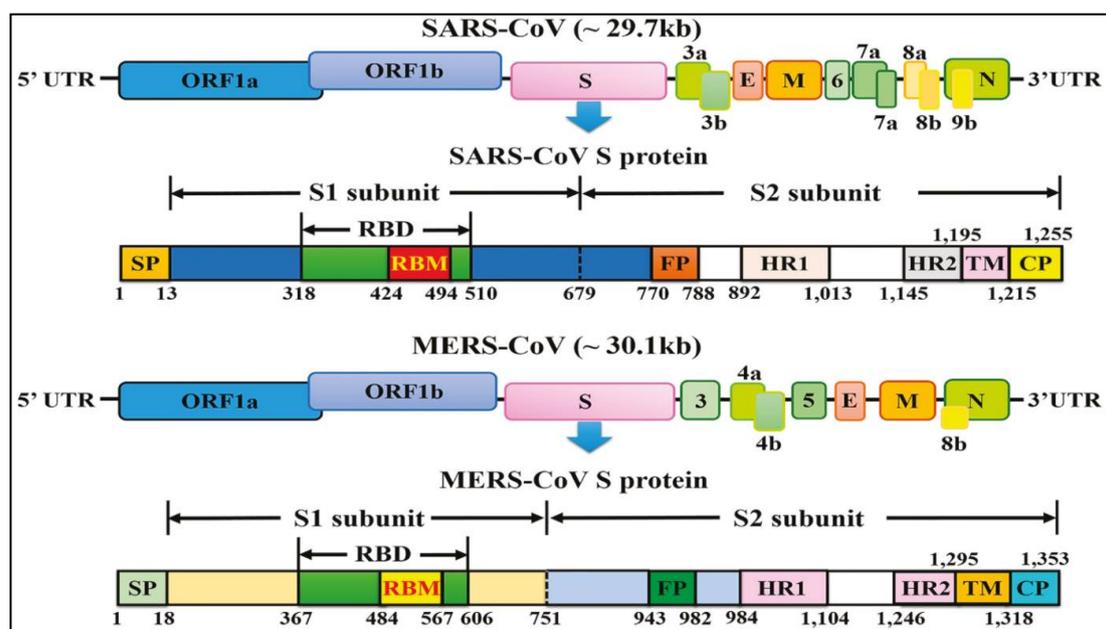


Figure.5 : La différence entre le génome du SARS-CoV-2 et le génome du MERS-CoV (Du, 2019).

I.3. L'origine du SARS-CoV-2 :

L'origine du SARS-CoV-2 n'est pas totalement élucidée. Particulièrement fréquents chez certains animaux, les coronavirus ne franchissent qu'épisodiquement la barrière d'espèces pour infecter l'homme, il existe trois hypothèses principales de son origine (figure.6) (Eric et al., 2021) (*Coronavirus et Covid-19 · Inserm, La science pour la santé, s. d.*) :

CHAPITRE I Le virus Covid 19

- **La première hypothèse** : le virus a muté chez la chauve-souris et cette dernière a infecté directement l'homme. La séquence génétique du virus de chauve-souris est en effet identique à 96 % à celle du virus chez l'homme. Mais cette proximité chute pour la partie spécifique du génome viral qui permet l'infiltration dans la cellule humaine. A prouvé une étude française parue en août 2020 dans Médecine/sciences (Laureline et al., 2021) (*Covid-19 : ce que l'on sait sur ce virus qui intrigue toujours*, s. d.).
- **La deuxième hypothèse** : celle d'un animal intermédiaire, le virus de la chauve-souris se serait recombinaison avec un autre coronavirus (Laureline et al., 2021). (*Covid-19 : ce que l'on sait sur ce virus qui intrigue toujours*, s. d.).
Les chercheurs estiment probable que le pangolin a été initialement identifié comme porteur d'un coronavirus proche du SARS-CoV-2. Cependant plusieurs éléments laissent douter de cette possibilité, notamment parce que les séquences génétiques du virus responsable de l'épidémie actuelle et celles du coronavirus qui infecte le pangolin conservent des différences significatives (Eric et al., 2021) (*Coronavirus et Covid-19 · Inserm, La science pour la santé*, s. d.).
- **La troisième hypothèse** : le virus aurait circulé depuis longtemps chez l'homme, à bas bruit, jusqu'à ce qu'une mutation récente l'ait rendu plus virulent et pathogène. (Eric et al., 2021) (*Coronavirus et Covid-19 · Inserm, La science pour la santé*, s. d.).

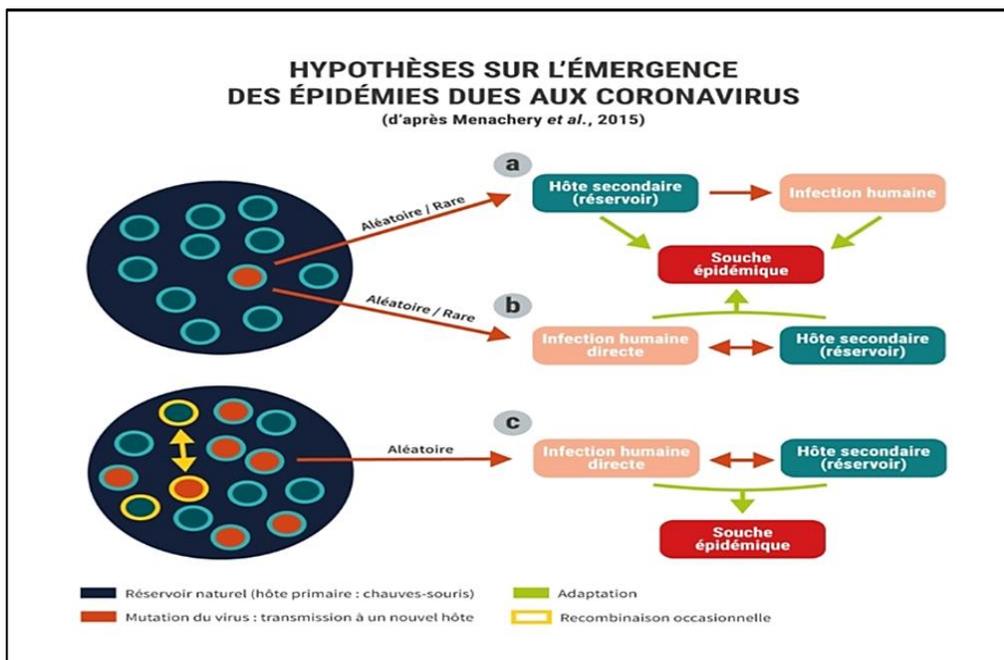


Figure.6 : Hypothèses des Emergences (Brugère-Picoux, 2020).

I.4. Les variant du virus de la Covid-19:

Sur la base de la récente mise à jour épidémiologique de l'OMS, au 22 juin 2021, quatre COV du SARS-CoV-2 ont été identifiés depuis le début de la pandémie :

- **Variant Alpha (B.1.1.7)** : première variante préoccupante décrite au Royaume-Uni (UK) fin décembre 2020.
- **Variant Beta (B.1.351)** : signalé pour la première fois en Afrique du Sud en décembre 2020.
- **Variant Gamma (P.1)** : signalé pour la première fois au Brésil début janvier 2021.
- **Variant Delta (B.1.617.2)** : signalé pour la première fois en Inde en décembre 2020 (Callaway, 2021).

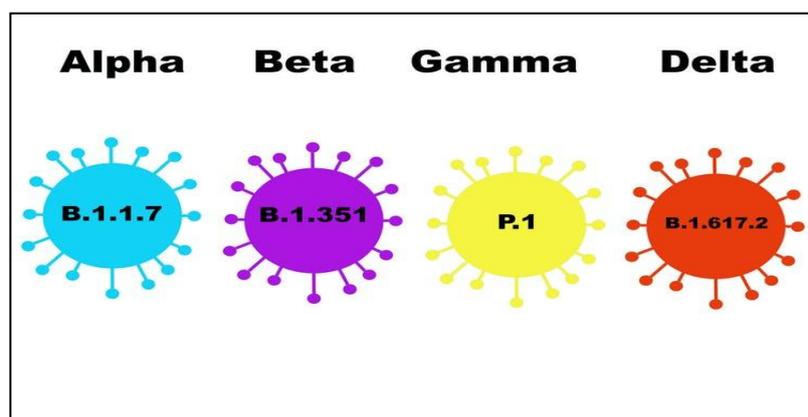


Figure.7 : Type de variant du virus SARS-COV-2 (Jason et Souradet, 2020). (*In-Depth / COVID-19*, s. d.).

I.5. Transmission du virus :

Actuellement, il n'existe pas suffisamment de preuves scientifiques pour expliquer la voie de transmission originale du SARS-CoV-2 à l'homme (*COVID-19 - OIE - World Organisation for Animal Health*, s. d.).

Sur la base des informations limitées disponibles à ce jour, le SARS-CoV-2 se transmet depuis une personne infectée vers une personne non infectée par trois voies principales (figure.8) :

- Le contact direct avec la personne infectée : le plus fréquent : les gouttelettes respiratoires, ces postillons expulsés par la personne infectée lorsqu'elle parle,

tousse ou bien éternue à faible distance d'une autre. Si les risques de transmission sont élevés à moins d'un mètre, des gouttelettes porteuses de pathogènes peuvent voyager jusqu'à 7-8 mètres. (Selon une étude américaine publiée fin mars 2021 dans la revue JAMA.) (Bourouiba, 2020).

- Le contact avec une surface infectée par ces gouttelettes : peut entraîner une transmission du virus lorsqu'une personne porte sa main à son visage après avoir touché la surface. Le virus peut survivre jusqu'à trois jours sur le plastique et l'inox. (Selon : une étude dans la revue NEJM en avril 2021 (Van et al., 2020). (*Aérosol et stabilité de surface du SARS-CoV-2 par rapport au SARS-CoV-1 / NEJM*, s. d.). des chercheurs australiens ont montré dans « *Virology journal* » en octobre qu'il pouvait même survivre 28 jours à température ambiante sur un écran de téléphone) (Fears et al., s. d.).
- La transmission aérienne : le virus peut se transmettre par voie aérienne. De fines gouttelettes dites « aérosols » – de moins de 5 micromètres – sont produits par la simple respiration et restent en suspension dans l'air. Pour qu'il y ait transmission, il faut que la personne infectée reste plus de 30 minutes dans un endroit peu ventilé et que l'exposition soit prolongée. (Selon : l'agence américaine CDC, (CDC, 2020) . qui a publié une étude en septembre 2020 démontrant que des particules potentiellement infectieuses peuvent rester jusqu'à 16 heures dans l'air (Allard, 2020).

Le virus est rarement présent dans le sang, le sperme, les sécrétions vaginales, les urines ou les selles. En effet, cette situation concerne essentiellement des personnes qui ont développé une forme grave de la maladie. Sachant que, aucun cas de transmission par ces différentes voies n'a été rapporté. Par ailleurs, les cas de transmission intra-utérine (au cours d'une grossesse) sont exceptionnels et le virus n'a pas été identifié dans le lait maternel (Audrey et al., 2020) (*Covid-19 : ce que l'on sait sur ce virus qui intrigue toujours*, s. d.).

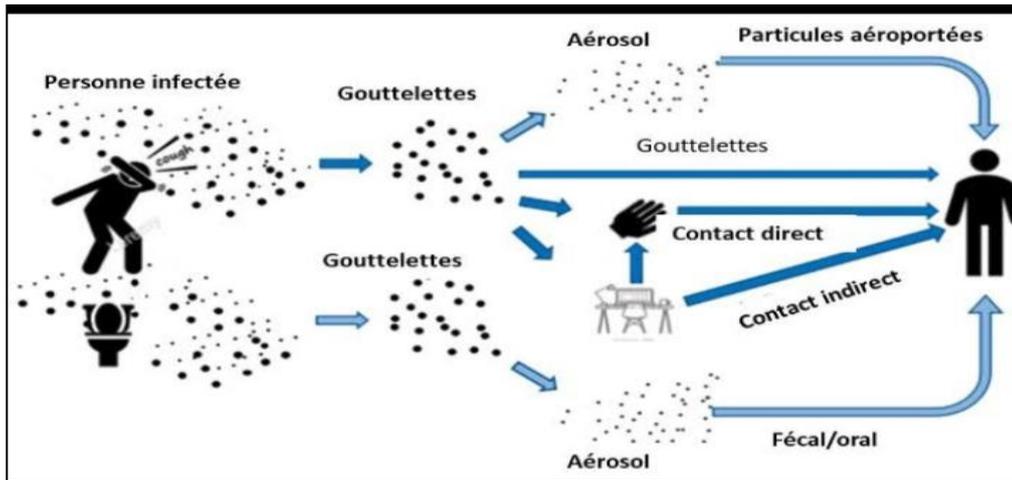


Figure.8 : Mode de transmission du SARS-COV-2 entre personnes (Allard, 2020).
(*cvc_908_dossier_i.pdf*, s. d.).

I.6. Physiopathologie :

La physiopathologie et les mécanismes de virulences du SARS-CoV-2 liés à la fonction des protéines structurales et non structurales (nsps) (figure.4) (Cascella et al., 2021). Le virus passe par les muqueuses, en particulier les muqueuses nasales et du larynx, puis pénètre dans les poumons par les voies respiratoires (Lin et al., 2020) (*Full article: Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection—a review of immune changes in patients with viral pneumonia*, s. d.).

Les cils des voies respiratoires inférieures facilitent la fixation du virus sur son récepteur présent à la surface des cellules épithéliales alvéolaires (Zablon, 2020a).

Ainsi, la protéine S facilite l'entrée du virus dans les cellules cibles. L'entrée dépend de la liaison de l'unité de surface, S1, de la protéine S en particulier le domaine de liaison aux récepteurs RBD à un récepteur cellulaire ACE2, qui facilite la fixation du virus à la surface des cellules cibles. En outre, l'entrée nécessite l'amorçage de la protéine S par les sérines-protéases cellulaires TMPRSS2, ce qui entraîne le clivage de la protéine S au niveau du site S1/S2 et permet la fusion des membranes virales et cellulaires, un processus piloté par la sous-unité S2 (figure.9) (Hoffmann et al., 2020) ; (Cascella et al., 2021).

Une fois fusionnées, le virus pénètre dans la cellule, puis l'enveloppe est décollée, ce qui permet à l'ARN génomique d'être présent dans le cytoplasme (Science, s. d.). L'ARN génomique est traduit en polyprotéines pp1a et pp1ab qui sont clivées ensuite par une protéase pour former un total de 16 protéines non structurales (Shereen et al., 2020).

CHAPITRE I Le virus Covid 19

L'ARN génomique viral est libéré et traduit en protéines polymérases virales (Jiang et al., 2020).

Par la suite, l'ARN génomique négatif (-) est synthétisé et utilisé comme modèle pour former les ARN sous-génomiques positif (+) codés pour des protéines structurales (S, E, M et N) ou bien l'ARN génomique positif (+) (figure.9) (Jiang et al., 2020).

La protéine N est synthétisée dans le cytoplasme, tandis que les autres protéines structurales sont synthétisées au niveau du RE (Jiang et al., 2020).

La protéine N est combinée avec l'ARN génomique pour devenir un complexe nucléoprotéique, qui va s'assembler ensuite avec les protéines S, E et M pour former le virion dans le compartiment intermédiaire ER-Golgi (ERGIC) (Science, s. d.). Ces virions sont ensuite libérés des cellules par les vésicules par exocytose (figure.9) (Shereen et al., 2020).

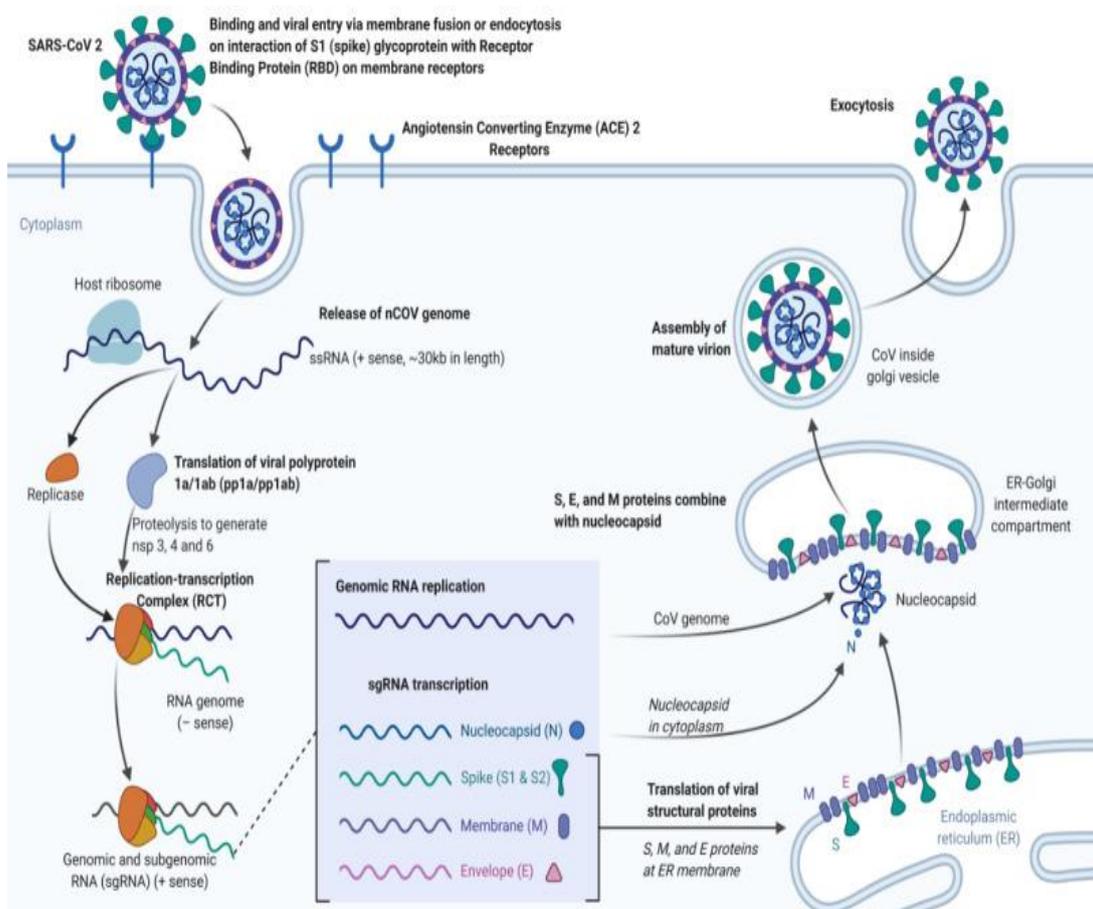


Figure.9 : Les étapes de pénétration et de réplique du SARS-Cov 2 (Zablon, 2020b).

La production excessive du SARS-CoV-2 provoque des dommages cellulaires alvéolaires en initiant les cascades inflammatoires comprenant les interleukines et les

CHAPITRE I Le virus Covid 19

neutrophiles. La libération excessive des médiateurs inflammatoires est à l'origine d'un choc cytokinique, qui agit sur l'hypothalamus dans le cerveau, provoquant la libération de PGE2 responsable de la fièvre, et sur les capillaires alvéolaires en augmentant leur perméabilité ce qui entraîne un œdème alvéolaire. Par conséquent, l'hypoxémie se produit avec des difficultés respiratoires. Par la suite, la pression partielle de l'oxygène diminue, ce qui augmente le rythme cardiaque et la fréquence respiratoire (figure.10). Lorsque l'infection devienne grave, une nouvelle inflammation affecte gravement le système cardio-vasculaire, ce qui influence l'apport sanguin aux reins et au foie, perturbant leur fonctionnement. Cette inflammation amène également les neutrophiles à produire une grande quantité d'ERO, qui affecte gravement la cavité gastrique (figure.10). Collectivement, l'infection par le SARS-CoV-2 entraîne une défaillance de plusieurs organes qui peut même conduire à la mort (Kaushik et al., 2020).

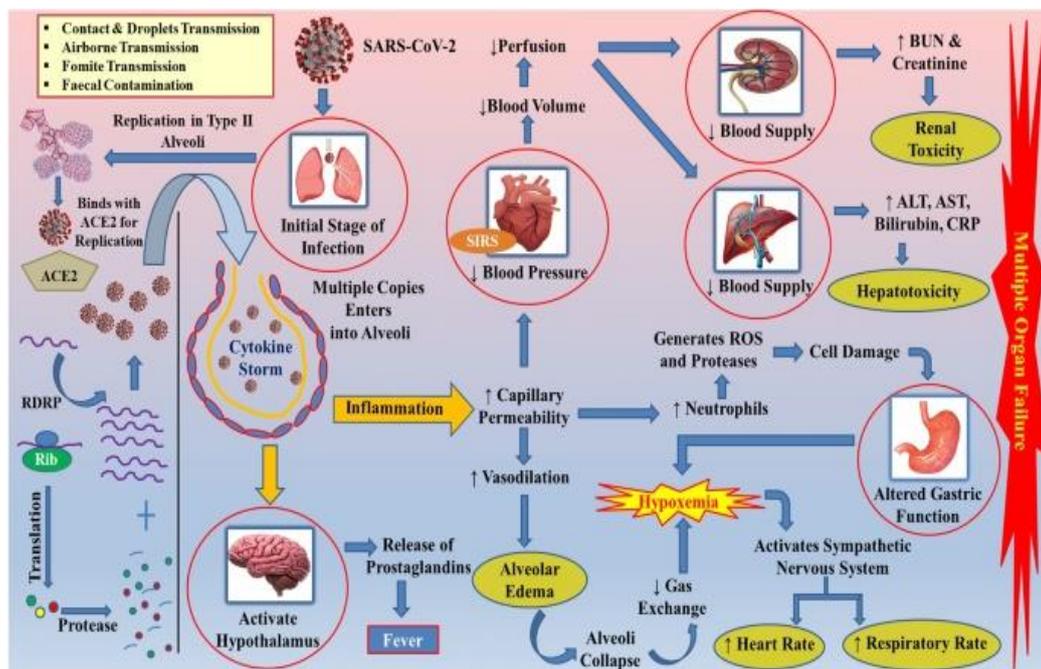


Figure.10 : Mécanisme de l'infection par le SARS-CoV-2 (Kaushik et al., 2020).

I.6.1. L'immunopathologie du Covid-19 :

L'infection par le SRAS-CoV-2 peut activer des réponses immunitaires innées et adaptatives (Cao, 2020).

L'entrée du virus dans la cellule hôte déclenche la stimulation de la réponse immunitaire de l'hôte, qui sera d'abord rencontrée par les cellules du système immunitaire inné via les CPA, par exemple les cellules dendritiques et les macrophages en première ligne du système immunitaire. Ces cellules sont activées par les récepteurs de reconnaissance de

CHAPITRE I Le virus Covid 19

formes (PRR), y compris les récepteurs de type lectine C, les récepteurs de type Toll (TLR), les récepteurs de type NOD (NLR) et les récepteurs de type RIG-I (RLR). Chacun des PRR pourrait induire une réponse biologique différente à l'activation ultérieure des protéines (figure.11) (Astuti & Ysrafil, 2020) :

- Le récepteur Tolllike 4 (TLR-4) pourrait reconnaître le composant externe du SRAS-CoV-2, grâce à une médiation MyD88, cette introduction déclenche l'activation des facteurs de transcription NF- κ B et la voie des protéines kinases activées par les agents pathogènes MAPK pour induire des protéines pro-inflammatoires.
- Les récepteurs endosomaux TLR-3 et TLR pourraient reconnaître le génome ARN ou ARNdb du SRAS-CoV-2 conduit directement au recrutement de la protéine adaptatrice TRIF.
- TRIF active ensuite les facteurs de transcription IRF3 et NF- κ B pour induire des cytokines pro-inflammatoires telles que l'interféron- α et le TNF- β .
- Les récepteurs PRR reconnaissent que le PAMP qui comprend des molécules différentes qui se trouvent dans les composants structurels des virus. L'introduction de PAMP via TLR-4 puisse également recruter des protéines adaptatrices TRIF, ce recrutement doit être médié par TRAM et TIRAM.
- Ce secret des cytokines pro-inflammatoires est la réponse initiale de la première ligne de défense contre l'infection virale (Klimek et al., 2020).

Une réponse immunitaire médiée par l'IFN de type I active la voie de signalisation JAK-STAT qui devrait être capable de supprimer la réplication virale et d'empêcher le virus de se propager au début de l'infection, il a une activité protectrice contre l'infection et le blocage de sa signalisation a entraîné un retard de la clairance virale, une infiltration accrue des neutrophiles et une altération des réponses des lymphocytes T spécifiques au MERS-CoV. L'IL-7 est une cytokine pléiotrope qui joue un rôle essentiel dans la différenciation et l'expansion clonale des lymphocytes (Klimek et al., 2020).

La pathogenèse de la pneumonie induite par le SRAS-CoV-2 s'explique mieux par deux étapes, une phase précoce et une phase tardive. La phase précoce est caractérisée par une réplication virale entraînant des lésions tissulaires directes à médiation virale, suivie d'une phase tardive lorsque les cellules hôtes infectées déclenchent une réponse immunitaire avec le recrutement de lymphocytes T, de monocytes et de neutrophiles qui libère des cytokines telles que la TNF α , GM-CSF, IL-1, IL-6, IL-1 β , IL-8 , IL-12 et interféron (IFN)- γ (figure.11) (Cascella et al., 2021).

CHAPITRE I Le virus Covid 19

Cependant, libération excessive de cytokines pro-inflammatoires telles que IFN- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-18, IL-33, TNF- α , TGF β et les chimiokines CCL2, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL9, CXCL10 des cellules effectrices immunitaires provoquent une hyperinflammation qui conduira éventuellement au SDRA (Astuti & Ysrafil, 2020).

Les cellules présentatrices d'antigènes (APC) présentent l'antigène du SRAS-CoV-2 aux cellules CD4 + T auxiliaires par le CMH de classe 1 pour :

- La libération d'IL-12 en tant que molécule co-stimulatrice pour stimuler davantage l'activation des cellules Th1.
- La libération de l'interleukine-12 et de l'IFN- α .

Une augmentation de l'expression du CMH de classe I et de l'activation des cellules NK est également nécessaire pour la résistance de la réplication virale pour l'éradication des cellules infectées par le virus (Astuti & Ysrafil, 2020).

La réponse immunitaire adaptative rejoint la lutte contre le virus. Les lymphocytes T, dont les cellules T CD4+ et CD8+, jouent un rôle important dans cette défense (figure.11). Les cellules CD4 + T stimulent les réponses immunitaires humorales en produisant des anticorps spécifiques de l'antigène via l'activation des cellules B dépendantes du T, et les cellules CD8 + T peuvent tuer directement les cellules infectées par le virus. Cependant, le SRAS-CoV-2 peut inhiber les cellules T en induisant la mort cellulaire programmée (apoptose) (Mortaz et al., 2020a). L'immunité humorale, y compris les facteurs du complément tels que C3a et C5a et les anticorps spécifiques dérivés des cellules B, est également essentielle dans la lutte contre l'infection par le SRAS-CoV-2 (figure.11) (X. Xiao et al., 2020).

Les anticorps produits sont généralement des IgM et des IgG qui ont un schéma de présence unique en réponse à la présence de coronavirus. Généralement, cette infection produira une IgM spécifique qui ne peut durer que 12 semaines, mais une IgG avec une période plus longue. En plus de la formation d'anticorps, l'exposition à ce virus provoque également la formation de cellules T CD4 et de mémoire CD8 pouvant durer quatre ans (Astuti & Ysrafil, 2020).

Cependant, la protéine N du SRAS-CoV-2 peut aider le virus à échapper à la réponse immunitaire. Une réaction excessive du système immunitaire peut produire des niveaux élevés de médiateurs inflammatoires et de radicaux libres. Ceux-ci peuvent causer de graves dommages locaux aux poumons et à d'autres organes et dans le pire des cas, peuvent

CHAPITRE I Le virus Covid 19

entraîner une défaillance de plusieurs organes et même la mort (Channappanavar & Perlman, 2017).

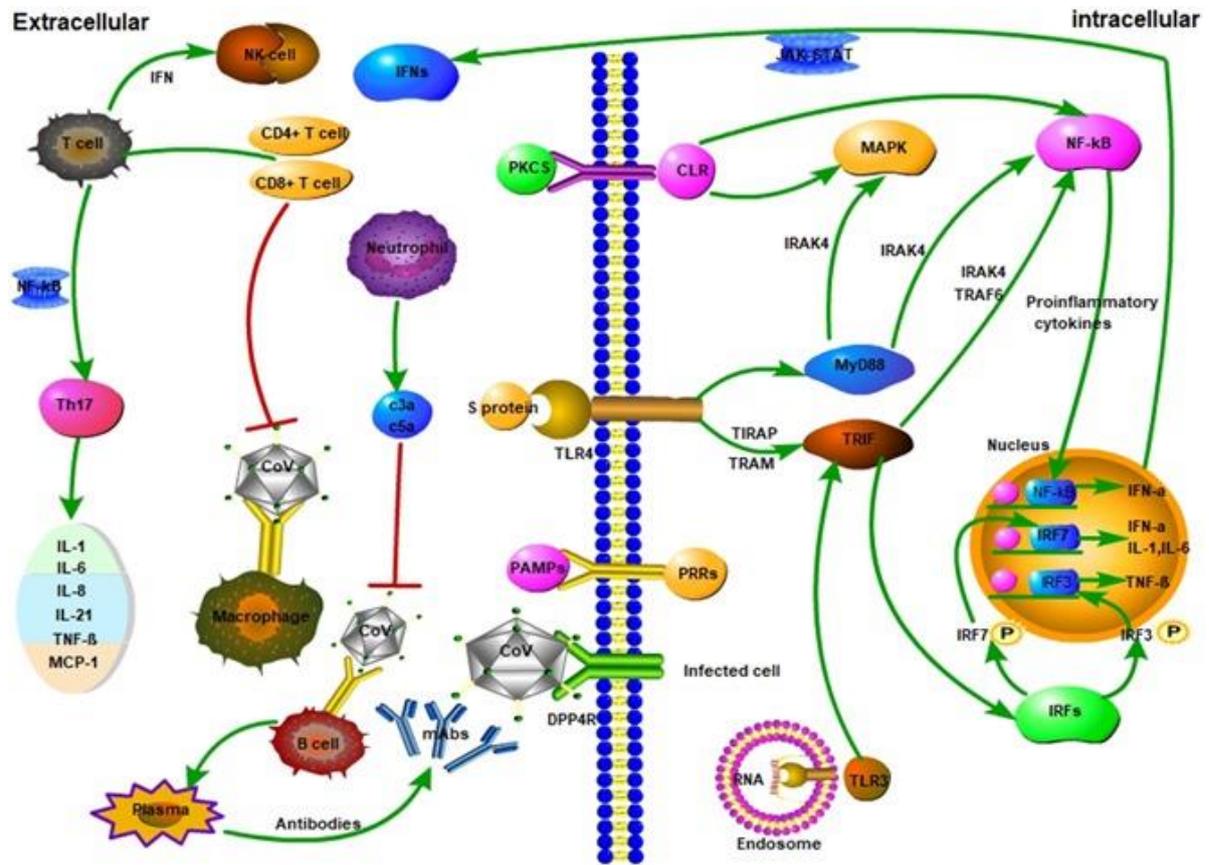


Figure.11 : Les réponses immunologiques innées et adaptatives à l'infection par le SRAS-CoV-2 (G. Li et al., 2020).

I.6.1.1. La réponse inflammatoire contre le SRAS-COV-2 :

Les modifications incontrôlées de la réponse inflammatoire peuvent entraîner des dommages tissulaires nocifs locaux et systémiques chez les patients sévères et critiques atteints de Covid 19 (Cao, 2020).

Il en va de même pour le rôle du système immunitaire inné et adaptatif dans l'infection par le SRAS-CoV-2. Bien que les cellules tueuses naturelles (NK) sont traditionnellement jouées un rôle important dans les premiers stades de l'infection virale, les cellules auxiliaires CD8 + T joueront un rôle dans la prochaine étape. La sécrétion et la production précoces d'anticorps dans les tissus lymphoïdes associés à la muqueuse comprennent initialement des anticorps IgM, IgA et plus tard IgG spécifiques de l'antigène, et sont essentielles pour la réponse immunitaire. Les macrophages sont activés et sécrètent des cytokines

inflammatoires, dont l'interféron de type 1 (interféron de type 1) joue le rôle le plus important (figure.12) (Klimek et al., 2020).

Les patients présentent une lymphopénie, une activation et un dysfonctionnement des lymphocytes, des granulocytes et des monocytes anormaux, des taux élevés de cytokines et une augmentation des immunoglobulines G (IgG) et des anticorps totaux (Klimek et al., 2020).

I.6.1.2. Lymphopénie :

La lymphopénie est une partie importante de l'infection par le SRAS-CoV-2, en particulier dans les cas graves.

Les patients atteints de Covid-19 sévère sont plus susceptibles de présenter une lymphopénie à l'admission, ce qui indique un prédictif significatif pour les patients sévères avec un nombre considérablement réduit de cellules CD4 + T, de cellules CD8 + T, de cellules B et de cellules tueuses naturelles (NK) (Cao, 2020).

La lymphopénie est un facteur critique associé à la gravité de la maladie et à la mortalité. Il existe une interférence entre l'homéostasie immunitaire et les micro-organismes dans de nombreuses maladies. Le (1,3)- β -D-glucane est un polysaccharide bien connu et un composant structurel clé de la paroi cellulaire fongique des patients atteints de Covid-19 sévère et de lymphocytes faibles. Le taux de (1,3)- β -D-glucane est significativement plus élevé que celui des patients présentant des taux élevés de lymphocytes. De plus, la plupart des patients infectés par des micro-organismes ont un faible nombre de lymphocytes, ce qui indique que les patients atteints de lymphopénie sont plus susceptibles de développer des infections microbiennes. L'infection microbienne chez les patients atteints de Covid-19 favorise la progression et la gravité de la maladie (L. Yang et al., 2020).

I.6.1.3. Déplétion et épuisement des lymphocytes :

Les lymphocytes représentent les principaux médiateurs de la réponse immunitaire adaptative cellulaire et humorale, toute modification quantitative ou qualitative des lymphocytes s'associera à une anomalie de la réponse immunitaire.

Le SRAS-CoV-2 infecte les cellules épithéliales respiratoires humaines par l'interaction de la protéine S (glycoprotéine de Spike) sur le virus et le récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2). Le SRAS-CoV-2 peut infecter directement les cellules T et les macrophages, est une caractéristique clé de la pathogenèse médiée par le

SRAS-CoV-2. La fixation du récepteur ACE2 sur les lymphocytes, en particulier sur les cellules T, favorise l'entrée du SRAS-CoV-2 dans les lymphocytes. La diminution du nombre de cellules T est négativement corrélée avec les niveaux de TNF α , IL-6 et IL-10, indiquant que l'augmentation des niveaux de cytokines inflammatoires peut favoriser l'épuisement des populations de cellules T ainsi que la progression de la maladie (L. Yang et al., 2020).

I.6.1.4. Anomalies des granulocytes et des monocytes et l'augmentation des neutrophiles :

Les polynucléaires neutrophiles ont classiquement été considérés comme de simples cellules effectrices du système immunitaire inné avec des fonctions pro-inflammatoires.

Bien que les neutrophiles soient sans aucun doute des effecteurs majeurs de l'inflammation aiguë, plusieurs éléments indiquent qu'ils contribuent également aux états inflammatoires chroniques et aux réponses immunitaires adaptatives (L. Yang et al., 2020).

Le nombre de granulocytes et de monocytes chez les patients Covid-19 est également anormal. Les indicateurs des neutrophiles et du rapport neutrophiles/lymphocytes sont généralement importants pour les résultats cliniques sévères et médiocres, et sont significativement plus élevés chez les patients sévères. Une diminution du pourcentage d'éosinophiles, de basophiles et de monocytes a été observée chez les patients gravement malades. Il est bien connu que l'infection microbienne peut induire directement le recrutement de neutrophiles dans les sites tissulaires. Par conséquent, les modifications des lymphocytes chez les patients atteints de Covid-19 peuvent facilement conduire à des infections microbiennes, qui favorisent davantage l'activation et le recrutement des neutrophiles dans le sang des patients (L. Yang et al., 2020).

I.6.1.5. Tempête et augmentation de la production des cytokines :

La tempête de cytokines il s'agit d'une réponse immunitaire hyperactive caractérisée par la libération d'interférons, d'interleukines, de facteur de nécrose tumorale, de chimiokines et de plusieurs autres médiateurs. Ces médiateurs font partie de la réponse immunitaire innée bien préservée nécessaire pour éliminer efficacement les agents pathogènes infectieux (Sinha et al., 2020).

La plupart des patients atteints de Covid-19 sévère présentent des taux sériques sensiblement élevés de cytokines pro-inflammatoires, notamment IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-7,

CHAPITRE I Le virus Covid 19

IL-8, IL-10, G-CSF, GM-CSF, protéine 10 inducible par l'interféron (IP10), MCP1, protéine d'inflammation des macrophages-1 α , IFN- γ et TNF- α , caractérisé comme une tempête de cytokines (L. Yang et al., 2020).

Les premiers résultats cliniques (fièvre, confusion) et biologiques (hyperferritinémie sanguine, lymphopénie, allongement du temps de Quick, élévation du LDH, IL-6 élevé, CRP élevée, CD25 soluble élevé) indiquent la présence d'une tempête de cytokines dans des patients malades atteints de Covid-19 (Mortaz et al., 2020b).

Cellules Th1 pathogènes et monocytes inflammatoires dans le Covid-19 sévère. Les cellules pathogènes CD4 + Th1 (GM-CSF + IFN- γ +) ont été rapidement activées pour produire du GM-CSF et d'autres cytokines inflammatoires pour former une signature en cascade de monocytes inflammatoires (CD14 + CD16 + avec une expression élevée d'IL-6) et de leurs progéniture. Ces cellules immunitaires activées peuvent entrer dans la circulation pulmonaire en grand nombre et ont joué un rôle immunitaire chez les patients atteints de syndrome pulmonaire sévère. Les anticorps monoclonaux qui ciblent le GM-CSF ou le récepteur de l'interleukine-6 peuvent potentiellement prévenir ou freiner l'immunopathologie causée par Covid-19 (Zhou et al., 2020).

L'analyse monocellulaire a montré que l'interaction des cellules immunitaires est caractérisée par une augmentation des sous-populations de CD14 + IL-1 β + monocytes chez les patients Covid-19, ce qui peut favoriser l'augmentation de la production d'IL-1 β : de plus en plus de preuves montrent que Th17 produit des cellules inflammatoires. Les cellules IL-17 recruteront plus de monocytes/macrophages et de neutrophiles sur le site d'infection et stimuleront la cascade d'autres cytokines, telles que l'IL-1 β et IL-6 (L. Yang et al., 2020).

Des niveaux élevés de cytokines pro-inflammatoires peuvent entraîner un choc et des lésions tissulaires dans le cœur, le foie et les reins, ainsi qu'une insuffisance respiratoire ou une défaillance multiviscérale (Cao, 2020).

Augmentation des anticorps :

Les anticorps (immunoglobulines Ig) sont des glycoprotéines globulaires produits par les LB qui ont une activité anticorps pour neutraliser un antigène, ils se fixent aux antigènes avec une grande affinité et une grande spécificité et forment un assemblage moléculaire appelé complexe antigènes anticorps, ce complexe est ensuite détruit (Zhu et al., 2020).

CHAPITRE I Le virus Covid 19

La détection d'une réponse humorale contre le SRAS-CoV-2 sera un signe d'infection, la détection des anticorps IgA, IgM et IgG spécifiques produits par l'organisme et dirigés contre le Sars-CoV-2 dans le sang des patients est un bon choix pour un diagnostic rapide, simple et très sensible du Covid-19 (Zhu et al., 2020).

Il est généralement admis que l'immunoglobuline M (IgM) est la première ligne de défense contre les infections virales, avant la réponse IgG adaptative de haute affinité qui est importante pour l'immunité à long terme et la mémoire immunitaire. Selon les rapports, après l'infection par le SRAS, les anticorps IgM peuvent être détectés dans le sang des patients 3 à 6 jours plus tard et les IgG peuvent être détectés 8 jours plus tard (Zhengtu Li, 2020) (*Développement et application clinique d'un test rapide d'anticorps combinés IgM-IgG pour le diagnostic d'infection par le SRAS-CoV-2 - Li - 2020 - Journal of Medical Virology - Wiley Online Library, s. d.*).

L'apparition précoce des IgA résulte du premier contact du virus avec la muqueuse de l'individu au moment de la contagion et continue d'augmenter jusqu'à la phase aiguë. Malgré la virémie et l'apparition des symptômes, les taux d'IgM ne commencent à augmenter qu'à partir du huitième jour après l'apparition des symptômes, indiquant une anergie de la réponse immunitaire au cours de cette période, peut-être causée par un dysfonctionnement des cellules présentatrices d'antigène, telles que les cellules dendritiques, et également en réduisant la quantité de cellules T auxiliaires activées, qui jouent un rôle central dans le déclenchement de l'immunité acquise par l'activation et l'expansion clonale des lymphocytes B, en plus de la formation de centres germinatifs et de la génération de plasmocytes produisant des anticorps de haute affinité et avidité. L'apparition d'IgG près du troisième stade de la maladie peut être liée à l'évolution clinique des patients et ceux qui ne parviennent pas à établir une réponse immunitaire efficace pourraient être à risque de décès. Fait intéressant, ont constaté qu'environ 22 % des patients Covid-19 confirmés par RTq-PCR ne présentaient pas de niveaux détectables d'IgM (Silva et al., 2020).

La plupart de ces individus ont été testés dans les sept premiers jours après l'apparition des symptômes, donc le manque d'IgM peut être justifié par le retard à générer une réponse humorale contre le SARS-CoV-2. Cependant, certains patients gravement malades suivis pendant une période plus longue sont restés négatifs pour les IgM même 22 jours après le début des symptômes (Silva et al., 2020). En ce qui concerne les taux d'IgG, certains patients ont mis 30 à 40 jours après l'apparition des symptômes pour montrer un certain taux d'IgG détectable, suggérant un éventuel échec de la production d'anticorps pouvant avoir contribué

CHAPITRE I Le virus Covid 19

à la gravité de la maladie. Il est possible que la génération d'anticorps à des stades plus avancés de Covid-19 ne profite pas au processus de récupération, car la plupart des mécanismes pathologiques à ce stade pourraient être davantage liés à l'excès de médiateurs inflammatoires qu'à la présence du virus lui-même (Gao, 2018).

La détection d'anticorps IgM a tendance à indiquer une exposition récente au SRAS-CoV-2, tandis que la détection d'anticorps IgG Covid-19 indique une exposition au virus il y a quelque temps. Les taux d'anticorps ont été exprimés en unité arbitraire par ml (AU ml⁻¹). Les résultats ≥ 10 UA ml⁻¹ sont réactifs (positifs) et les résultats < 10 UA ml⁻¹ sont non réactifs (négatifs) (Zhengtu Li, 2020) (*Développement et application clinique d'un test rapide d'anticorps combinés IgM-IgG pour le diagnostic d'infection par le SRAS-CoV-2 - Li - 2020 - Journal of Medical Virology - Wiley Online Library, s. d.*).

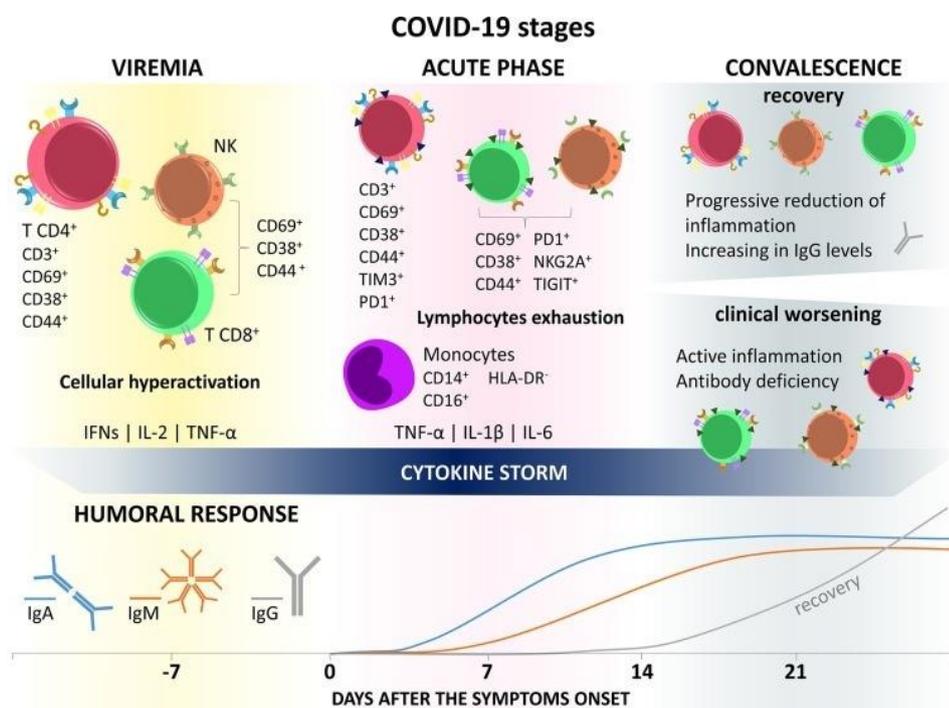


Figure.12 : Réponse immunitaire aux stades du Covid-19 (Silva et al., 2020).

I.7. La durée de la présence du virus dans le corps :

Les chercheurs ont également constaté que la durée médiane de présence du virus dans les échantillons respiratoires des patients atteints d'une maladie grave (21 jours) est significativement plus longue que celle des patients atteints d'une maladie légère (14 jours) (Champion et Marsico, 2021) (*Tout savoir sur le Coronavirus COVID-19, 2020*).

La durée de persistance du virus dans le corps est plus longue chez les malades de plus de 60 ans et chez les hommes (Falgarane, 2021) (« COVID-19 », s. d.).

I.8. Symptômes de la Covid-19 :

La façon dont laquelle se manifeste la Covid-19 est très hétérogène et une part non négligeable des personnes qui sont infectées ne développent pas de symptômes. Il est difficile d'évaluer exactement cette proportion, car n'a aucun signe clinique qui permet de les identifier (Eric et al., 2021). (*Coronavirus et Covid-19 · Inserm, La science pour la santé*, s. d.).

Chez d'autres cas, la nature et la sévérité des symptômes est variable. Les manifestations les plus fréquemment citées par les patients, quel que soit leur âge, sont les signes classiques d'infection respiratoire :

- Fièvre
- Fatigue
- Toux
- Courbatures
- Essoufflements
- Diarrhées (au moins 3 selles molles dans la journée)
- L'infection peut provoquer une accumulation de liquide dans les bronchioles et engendrer une gêne respiratoire (dyspnée) (Falgarane, 2021). (*Maladie Covid-19 (nouveau coronavirus)*, 2020).

D'autres symptômes peuvent accompagner ou remplacer ces symptômes, de la façon moins systématique :

- Douleurs musculaire (myalgies)
- Maux de tête (céphalées)
- Maux de gorge
- Congestion nasale
- Nausées
- Vomissements
- L'agueusie et/ou l'anosmie (Falgarane, 2021). (« COVID-19 », s. d.).

CHAPITRE I Le virus Covid 19

Une particularité chez les personnes âgées, l'entourage peut constater une altération brutale de l'état général, l'apparition ou l'aggravation des capacités mentales, un état de confusion, des chutes répétées ou une aggravation rapide d'une maladie déjà connue (Bruno et al., 2021). (*Coronavirus et Covid-19 · Inserm, La science pour la santé*, s. d.).

Dans les formes les plus graves, les patients peuvent présenter un syndrome de la détresse respiratoire aiguë (SDRA), c'est-à-dire une incapacité des poumons à réaliser les échanges gazeux : cela constitue une urgence qui nécessite une prise en charge hospitalière immédiate.

Il faut noter qu'une partie des patients atteints de Covid-19 ne présentent pas de symptômes de la maladie dits « asymptomatiques ». Cela montre l'importance de réaliser les gestes barrières, puisqu'une personne peut être infectée par le Sars-Cov-2 sans le savoir et transmettre la maladie (*CoVid-19*, s. d.).

Tableau.2 : Classification des patients Covid-19 selon le degré de sévérité (Kam et al., 2020).

Classification des cas	Définitions
Asymptomatique	RT-PCR positive et aucune plainte.
Légères	Symptômes d'infection aiguë des voies respiratoire supérieures (fièvre, fatigue, myalgie, toux, mal de gorge, écoulement nasal, éternuements) ou symptômes digestifs (nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée).
Modérés	Pneumonie (fièvre fréquente, toux) sans hypoxémie évidente, avec des lésions au CT-scan.
Sévères	Pneumonie (fièvre fréquente, toux) avec hypoxémie évidente (saturation < 93%) avec des lésions au CT-scan.
Critiques	Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), peut avoir un choc, une encéphalopathie, une lésion myocardique, une insuffisance cardiaque, un dysfonctionnement de la coagulation et une

	lésion rénale aigue.
--	----------------------

I.9. Les facteurs de risque de développer des formes sévères de la Covid-19 provoquée par le coronavirus :

Le Covid-19 peut toucher tout le monde. Pour certaines autres maladies causées par des virus respiratoires (comme la grippe), certaines personnes peuvent être plus susceptibles que d'autres d'avoir une maladie respiratoire grave parce qu'elles présentent des caractéristiques ou des conditions médicales qui augmentent leur risque (CDC, 2020).

Le 29 octobre 2020, le Haut Conseil de Santé Publique a actualisé la liste des personnes à risque de développer une forme grave d'infection Covid-19: (HCSP, 2020).

- Les personnes âgées plus de 65 ans.
- Les patients avec antécédents cardiovasculaires : hypertension artérielle compliquée, antécédents d'accident vasculaire cérébral, de chirurgie cardiaque, insuffisance cardiaque.
- Les diabétiques non équilibrés ou présentant des complications.
- Les personnes atteintes des pathologies chroniques respiratoires (asthme sévère, fibrose pulmonaire, syndrome d'apnées du sommeil, mucoviscidose notamment).
- Les patients présentant une insuffisance rénale chronique dialysée.
- Les malades atteints de cancer évolutif sous traitement (hors hormonothérapie).
- Les personnes qui présentent une obésité (IMC > 30 kg/m²).
- Les personnes atteintes de cirrhose au stade B.
- Les personnes atteintes d'immunodépression congénitale ou acquise.
- Les personnes atteintes d'un syndrome drépanocytaire majeur ou avec antécédent de splénectomie.
- Les personnes atteintes de maladies du motoneurone, de myasthénie grave, sclérose en plaques, la maladie de Parkinson, paralysie cérébrale, de quadriplégie ou d'hémiplégie, une tumeur maligne primitive cérébrale (Inglesby, 2020).

I.10. Diagnostic et méthodes de dépistage de la Covid-19 :

Le test Covid-19 consiste à analyser des échantillons pour évaluer la présence actuelle ou passée du SARS-CoV-2. Il existe principalement trois types de tests disponibles pour le Covid-19: les tests moléculaires, viraux et les tests d'anticorps (Canada, 2020).

I.10.1. Les tests utilisés pour détecter le Sars-CoV2, virus à l'origine de la Covid-19 :

Le principal test utilisé pour diagnostiquer une infection par le SARS-CoV-2 est une technique appelée « RT-PCR », pour réaction en chaîne par polymérase via la transcriptase inverse (Gaudin et al., 2020). (*fiche_pedago_tests_serologiques.pdf*, s. d.).

- La PCR est un test virologique sert à révéler la présence du matériel génétique viral au sein d'échantillons recueillis par des professionnels de santé dans le nez ou dans la gorge des patients (des techniques sur prélèvements « salivaires » sont aussi possibles). Ce test est à visée diagnostique : il révèle une infection en cours au moment du prélèvement (Stewart et Hervé, 2020). (*Comprendre la différence entre les tests COVID-19 / Biron*, s. d.).
- Deuxième type de test de plus en plus utilisé : un « test antigénique » TDR (test direct et rapide), il s'agit de détecter la présence de certaines protéines virales au niveau de prélèvements nasaux effectués chez le patient (Stewart et Hervé, 2020). (*Comprendre la différence entre les tests COVID-19 / Biron*, s. d.).
- Il est conseillé, en cas de test positif, de réaliser un test de « RT-PCR » afin de confirmer le résultat, les tests antigéniques étant considérés comme moins fiables que ce dernier (*L'Institut Pasteur*, 2016). (*Fonctionnement et fiabilité des tests RT-PCR pour la détection du SARS-CoV-2*, 2020).
- Enfin, un « **test sérologique** », conduit à partir de prélèvements sanguins. Son principe est basé sur la détection d'anticorps qui circulent dans le sang des patients. Ces anticorps sont produits par les cellules immunitaires lors de l'infection par le virus afin de le détruire. Ils peuvent persister longtemps dans le sang (Eric et al., 2021). (*Les tests pour le diagnostic des infections par le SARS-CoV-2*, 2020).

Ce test il est surtout révélateur d'une infection passée.

- ✓ **Un résultat positif** : indique que des anticorps anti-SRAS-CoV-2 IgM et IgG ont été détectés. Ce résultat suggère une infection récente ou passée à la COVID-19. La présence d'anticorps contre le SRAS-CoV-2 n'est pas indicatrice d'une protection contre une infection par le SRAS-CoV-2.
- ✓ **Un résultat négatif** : signifie que des anticorps IgM et IgG anti-SRAS-CoV-2 n'ont pas été détectés dans votre échantillon. Un résultat négatif n'exclut pas une infection au SRAS-CoV-2 et peut être dû à la prise d'échantillon trop tôt suivant une infection ou chez un patient immunosupprimé (Eric et al., 2021). (*Coronavirus et Covid-19 · Inserm, La science pour la santé*, s. d.).

I.10.2. Tests de coagulation :

Des tests qui permettent de mesurer la capacité du sang à coaguler, ainsi que le temps nécessaire à la coagulation. Ces tests peuvent aider à évaluer un risque de saignement excessif ou de formation de caillots. D'une manière générale, les analyses biologiques de l'hémostase comprennent l'ensemble des mécanismes qui assurent la prévention des saignements spontanés et l'arrêt des hémorragies. (Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (Québec) et al., 2020).

Pour vérifier que le sang coagule correctement ou pour dépister une anomalie de la coagulation sanguine, il existe différents examens sanguins, dont la mesure de la VS, le TCA, la numération des plaquettes et le dosage de diverses protéines impliquées dans le processus de coagulation notamment le fibrinogène, les D-Dimères. L'INR ou le TP normalisé fait également partie des marqueurs qui permettent de surveiller certains facteurs sanguins impliqués dans la coagulation. C'est un taux calculé qui permet de pallier les grandes variabilités du temps de prothrombine entre les différents laboratoires d'analyse médicale (Han et al., 2020).

✓ **La CRP :**

Est une protéine synthétisée par le foie après une inflammation aiguë dans l'organisme. Quand l'organisme est touché par une inflammation, le taux normal de la CRP se situe sous la barre des 6 mg/l de sang, il augmente rapidement dans les heures qui suivent et baisse rapidement dès que l'affection est soignée. La CRP apparaît dans tous les processus inflammatoires, son taux va permettre d'évaluer l'activité de l'inflammation (Doctissimo, s. d.).

CHAPITRE I Le virus Covid 19

Elle est donc un marqueur biologique stable pour détecter une inflammation à un stade précoce. Plusieurs médiateurs inflammatoires dont IL-6, IL1 β le TFG- β ou encore le TNF- α peuvent causer une augmentation des niveaux de cette protéine. Lorsque le virus atteint les voies respiratoires supérieures et inférieures, il peut provoquer un syndrome de détresse respiratoire légère ou aiguë sévère résultant dans la libération de cytokines pro-inflammatoires, dont des interleukines (IL)-1B et IL-6. Les macrophages réagissent à une infection ou une inflammation par la sécrétion d'IL-6 et d'IL-1B, ce qui stimule la production de plus grandes quantités de CRP par les hépatocytes (Liu et al., 2020).

✓ **Le fibrinogène :**

Est une protéine essentielle à la formation du caillot sanguin (l'un de la vingtaine de facteurs de coagulation produits par le foie). Lorsqu'un vaisseau sanguin est endommagé (saignement interne ou externe). Les différents facteurs de coagulation agissent en cascade pour transformer le fibrinogène en filaments de fibrine qui vont former le caillot et arrêter le saignement. La mesure du fibrinogène est donc utilisée chez les individus présentant soit des saignements prolongés ou des caillots (thromboses) inexplicables. Une augmentation du fibrinogène de plus de **5 g/L** peut traduire différents problèmes. Elle est rencontrée dans les syndromes inflammatoires (Framarin et al., 2014).

✓ **TP :**

Le taux de prothrombine est un examen biologique qui permet d'évaluer l'efficacité de la coagulation du sang au sein de l'organisme. Exprimé en pourcentage, il est obtenu en mesurant le temps de Quick. Grâce à cette valeur de vitesse, il est possible de faire une estimation du taux de certains facteurs de coagulation dont la prothrombine. Le dosage du taux de prothrombine est prescrit en cas de troubles hémorragiques afin d'évaluer la coagulation sanguine du patient (Lippi et al., 2020).(X. Yang et al., 2020).

✓ **La VS :**

Vitesse de sédimentation est le temps nécessaire aux globules rouges pour sédimenter librement. Et se déposer au fond dans un tube de sang placé au vertical. Les globules rouges ont tendance à sédimenter plus rapidement quand le sang contient des protéines associées à la réponse inflammatoire, comme la CRP ou encore les immunoglobulines dans le plasma. Après une heure de sédimentation des globules rouges, On va mesurer la hauteur de sérum qui ne contenant plus de globules rouges : cette mesure se fait au bout d'une et de deux heures. La hauteur normale de sérum est inférieure à 15 mm chez l'homme et 20 mm chez la femme. La VS est constituée donc une mesure indirecte du degré d'inflammation qui

CHAPITRE I Le virus Covid 19

augmente en fonction de la sévérité. Cependant, Le résultat n'est pas diagnostic d'une atteinte particulière et il existe d'autres marqueurs plus spécifiques comme le taux de CRP. La mesure de la vitesse de sédimentation est généralement indiquée pour le diagnostic et le suivi thérapeutique de l'artérite temporale, de la polymyalgie rhumatoïde et de l'arthrite inflammatoire (Framarin et al., 2014).

✓ **La ferritine :**

La ferritine est une protéine de mise en réserve du fer dans les tissus. Le dosage de la concentration sérique de ferritine est utilisé principalement pour l'évaluation des états de carence martiale (anémie ferriprive) ou de surcharge martiale (anémie hémolytique, hémochromatose) (Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (Québec) et al., 2020).

Cependant, puisque la ferritine est une protéine de phase aiguë, son niveau de production peut s'élever très rapidement au cours d'un processus inflammatoire (hyperferritinémie). Il a été suggéré que la ferritine pourrait être un marqueur de détérioration clinique puisqu'un niveau élevé a été associé à un risque accru de complication sévère chez des patients COVID-19. Selon des connaissances actuelles, basé sur des études observationnelles conduites majoritairement en Chine (Rotzinger et al., 2020).

✓ **Interleukine 6 (IL-6) :**

L'IL-6 est une cytokine produite principalement par la lignée myéloïde (monocytes et granulocytes), ainsi que les fibroblastes, les cellules endothéliales et les myocytes en réponse à des stimuli microbiens ou cellulaires (Jones & Jenkins, 2018).(Akira et al., 1993). Cette cytokine joue un rôle important dans la réponse inflammatoire, y compris la production de protéines de phase aiguë telle la CRP par les hépatocytes, et le développement de la réponse immunitaire adaptative. Elle joue également un rôle dans l'homéostasie de la moelle osseuse, la régénération hépatique, le maintien de l'équilibre métabolique, dont celui du fer, puis la régulation du système nerveux central (Kang et al., 2019).

✓ **Interleukine 1 bêta (IL-1 β) :**

L'interleukine 1 bêta (IL-1 β) est une cytokine pro-inflammatoire qui possède de multiples fonctions au sein de la réponse immunitaire. Elle est principalement produite par les monocytes et les macrophages. Sa sécrétion est stimulée par des micro-organismes, et

diverses substances, médiateurs et cytokines. Jusqu'à présent, peu d'études observationnelles ont évalué le taux d'IL-1 β dans un contexte d'une infection par le SRAS-CoV-2. Bien que les résultats soient variables d'une étude à l'autre, une augmentation du taux sérique d'IL-1 β a été observée majoritairement chez des patients ayant une présentation clinique sévère ou critique de la COVID-19 (Conti et al., 2020). (Henderson et al., 2020). (Qin et al., 2020).

I.10.3. Analyses biochimiques :

Le bilan biochimique regroupe une série de tests sanguins qui permettent d'évaluer le bon fonctionnement de plusieurs organes et systèmes importants pour la santé, dont le foie et les reins. En plus de permettre d'obtenir de l'information sur l'état de santé global du patient. Les analyses biochimiques peuvent aider à orienter la prise en charge et les soins apportés aux patients (Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (Québec) et al., 2020).

✓ CK :

La créatine kinase est une enzyme présente dans plusieurs tissus, dont les muscles, le cœur, et qui intervient dans la contraction musculaire. (Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (Québec) et al., 2020).

La CK sérique augmente généralement dans les syndromes coronariens aigus en particulier lors d'un infarctus du myocarde (Fu et al., 2020).

✓ LDH :

Lactate déshydrogénase est une enzyme impliquée dans le métabolisme du sucre (production d'énergie) et que l'on trouve dans presque tous les tissus et organes du corps humain. Les tests qui mesurent la concentration de LDH dans le sang sont couramment utilisés pour surveiller les lésions tissulaires associées à un large éventail de troubles, notamment les maladies du foie et les maladies pulmonaires interstitielles (Framarin et al., 2014).

- L'augmentation de la LDH reflète la destruction tissulaire dans l'organisme, est considérée comme un signe courant de lésions tissulaires et cellulaires, suggérant une infection virale ou des lésions pulmonaires, telles que la pneumonie induite par le SRAS-CoV-2. (Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (Québec) et al., 2020).

CHAPITRE I Le virus Covid 19

La LDH sérique a été identifiée comme un biomarqueur important pour l'activité et l'incision de la fibrose pulmonaire idiopathique.

- Plus précisément, chez les patients atteints d'une maladie pulmonaire interstitielle sévère, l'augmentation de la LDH est significative et constitue l'un des marqueurs pronostiques les plus importants de lésion pulmonaire (Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (Québec) et al., 2020).

Il existe des preuves convaincantes liant des niveaux élevés de LDH chez les patients gravement malades, par le biais de Covid-19, à une activité et à une étendue croissante des lésions pulmonaires. La LDH sérique peut représenter un biomarqueur rapidement mesuré, efficace, abordable et largement disponible qui peut prédire les patients les plus à risque, leur permettant d'être priorisés et potentiellement de réduire le taux de mortalité (Framarin et al., 2014).

I.10.4. Les tests de la fonction hépatique :

Ces mesurent entre autres, l'ALAT, la PA, l'ASAT, la bilirubine, l'albumine et les protéines totales.

Un taux bas d'ALT et d'AST dans le sang n'a aucune signification clinique tandis qu'un niveau plus élevé que les valeurs de référence pour l'âge indiquent généralement une atteinte hépatique. Le dosage de l'ALAT est plus sensible que celui de l'ASAT pour détecter des atteintes légères du foie. Le dosage combiné de ces enzymes n'apporte généralement pas d'information supplémentaire. Le taux d'ASAT peut également être élevé dans les atteintes musculaires et pendant quelques jours après un infarctus du myocarde (Framarin et al., 2014).

I.10.5. Les tests de la fonction rénale :

Ces tests mesurent généralement l'azote uréique du sang et la créatinine (Framarin et al., 2014).

I.10.6. Le profil électrolytique :

Ce profil de base mesure généralement l'Na⁺, le K⁺ et le chlorure Cl⁻, auquel est parfois ajouté le bicarbonate (HCO₃⁻).

D'autres éléments comme le Ca^{2+} , le Mg^{2+} et le phosphate (HPO_4^-) peuvent également être mesurés au besoin et selon la situation clinique.

- Les électrolytes jouent un rôle vital dans le corps humain et un déséquilibre peut entraîner plusieurs complications (p.ex., déshydratation, acidoses/alcaloses).
- Tous ces éléments entrent et sortent des cellules selon les besoins, et leur quantité dépend de l'apport alimentaire et des pertes dans les urines, l'air expiré, les selles et la sueur.
- Certaines conditions ou prises de médicaments comme les diurétiques ou les antihypertenseurs peuvent également provoquer un déséquilibre (Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (Québec) et al., 2020).

I.11. Les conséquences de la pandémie de Covid-19:

Les conséquences de la pandémie de Covid-19 sont multiples. L'énorme anxiété personnelle et sociale causée par cette menace biologique peut affecter un large éventail de maladies physiques et mentales et même entraver leur traitement. Être vigilant face à l'impact de la pandémie, maintenir une communication efficace entre les cliniciens et les patients de différentes spécialités et introduire de nouveaux modèles d'interaction clinique tels que la télémédecine peut aider à surmonter les défis de plus en plus graves posés par la pandémie de Covid-19.

L'entrée du SRAS-CoV dans les cellules hôtes humaines est principalement médiée par le récepteur cellulaire ACE2, qui est exprimé dans l'épithélium des voies respiratoires, le parenchyme pulmonaire, l'endothélium vasculaire, les cellules rénales, le placenta et les tissus fœtaux et les cellules de l'intestin grêle (Donoghue et al., 2000).

I.11.1. Système respiratoire :

Le SRAS-CoV-2 est principalement transmis par des gouttelettes respiratoires, qui peuvent infecter les cellules pulmonaires exprimant l'ACE2, et peuvent provoquer une inflammation, entraînant une détresse respiratoire de divers degrés de gravité, et la forme la plus grave peut conduire au SDRA (Y. Jin et al., 2020).

L'infection par le SARS-CoV-2 semble évoluer en trois phases suivantes : La phase d'incubation est suivie d'une phase symptomatique qui apparaît dans un délai moyen de 5 jours après la contagion. Une phase d'aggravation des symptômes respiratoires est possible

CHAPITRE I Le virus Covid 19

avec une évolution vers un syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA) dans un délai médian de 8 jours (cela s'expliquerait par la tempête cytokinique due à l'hyperinflammation, les principaux symptômes liés à l'infection SARS-CoV-2 étaient : la fièvre, la toux, l'asthénie et la dyspnée. De plus, Les manifestations de la sphère ORL les plus fréquentes étaient les céphalées et l'obstruction nasale avec le dysfonctionnement olfactive (anosmie) et gustative (agueusie) (Tran Van Nho et Pardo, 2020).

Le long des voies respiratoires, l'ACE2 a été observée dans les cellules épithéliales nasales et bronchiques, et elle est abondamment exprimée à la surface des cellules pulmonaires alvéolaires de type II. Ces cellules expriment également plusieurs autres gènes impliqués dans la régulation de la reproduction et de la propagation, notamment TMPRSS2. Les cellules pulmonaires II produisent généralement des surfactants, maintiennent leur auto-renouvellement et remplissent des fonctions immunomodulatrices. Ces données indiquent que les cellules pulmonaires de type II et l'endothélium capillaire associé peuvent être le principal site d'entrée du SRAS-CoV-2, causant des dommages à ces cellules et aux membranes capillaires alvéolaires et une hyperplasie réactive continue des pneumocytes de type II (Bourgonje et al., 2020).

Dans le SRAS-Cov-2, il y a significativement plus de pathologies thromboemboliques observées dans des échantillons de patients Covid-19 (discutés dans « Thrombus EmbolismRisk »). De plus, un petit nombre de cas ont signalé un dépôt intraalvéolaire de neutrophiles, très probablement dû à une infection bactérienne superposée (Huilan Zhang et al., 2020).

I.11.2. Système cardiaque :

Les complications cardiaques causées par Covid-19 peuvent être liées à la forte expression de l'ACE2 dans les cellules cardiaques (y compris les cardiomyocytes, les fibroblastes et les cellules endothéliales coronaires), indiquant que le cœur est intrinsèquement sensible à l'infection par le SRAS-CoV-2 (Guo et al., 2020).

Les patients présentant une insuffisance cardiaque sous-jacente ont une expression accrue de l'ACE2, et le risque de crise cardiaque et de progression vers une maladie grave après infection peut être élevé (L. Chen et al., 2020).

La Covid-19 est associée à un risque thromboembolique élevé dans les cas d'insuffisance cardiaque et la maladie veineuse thromboembolique ; plusieurs facteurs

entrent en compte dans ce risque (l'inflammation, l'alitement et les comorbidités) (Bikdeli et al., 2020).

La perturbation de la régulation du système immunitaire, l'augmentation de la demande métabolique et l'activité procoagulante peuvent expliquer en partie le risque accru d'effets secondaires chez les patients atteints de maladie cardiovasculaire associée au Covid-19. Plus précisément, l'inflammation systémique peut détruire la stabilité des plaques vasculaires, tandis que les maladies virales peuvent augmenter l'activité des cytokines et augmenter la demande cardiaque, similaires aux manifestations du système nerveux de la grippe. Le choc cardiogénique est la complication cardiaque la plus grave et peut survenir chez les personnes atteintes d'une maladie grave (Long et al., 2020).

Des arythmies cardiaques favorisées probablement par les troubles métaboliques, l'hypoxie, le stress neurohormonal et inflammatoire dans le contexte du SDRA ; des cardiomyopathies et l'AVC (Tran Van Nho et Pardo, 2020).

L'ACE2 est intrinsèquement impliquée dans la physiologie de la fonction cardiaque et dans le développement de l'hypertension et du diabète (Tran Van Nho et Pardo, 2020).

I.11.3. Système nerveux :

Décrire souvent des manifestations neurologiques centrales et périphériques chez les patients Covid-19, allant des encéphalites, des myélites et le syndrome de Guillain-Barré (une affection rare dans laquelle le système immunitaire du patient attaque les nerfs périphériques) (Eijk et al., 2021).

La présence du SRAS-CoV-2 a été démontrée dans le liquide céphalo-rachidien et le tissu cérébral post-mortem des patients Covid-19, indiquant qu'il a un potentiel neurotrope. Les virus peuvent pénétrer dans le SNC par des voies sanguines impliquant la réincarnation de cellules immunitaires ou pénétrant la barrière hémato-encéphalique, ainsi que par des voies neuronales. L'identification de particules virales dans le bulbe olfactif et l'apparition fréquente de troubles olfactifs indiquent que la voie olfactive est une voie possible pour l'invasion nerveuse du SRAS-CoV-2 (Eijk et al., 2021).

L'ACE2 et la protéase TMPRSS2 sont exprimées dans les cellules de Sertoli, des cellules épithéliales olfactives, mais pas dans la plupart des neurones récepteurs olfactifs, ou moins. Ces données indiquent que les cellules de Sertoli sont impliquées dans l'entrée du

CHAPITRE I Le virus Covid 19

virus SARS-CoV-2 et le changement d'odeur chez les patients Covid-19 (Bilinska et al., 2020).

Au lieu de cela, la neuropathologie observée dans Covid-19 peut impliquer d'autres facteurs, tels qu'une réponse immunitaire surstimulée. Une étude d'autopsie des tissus cérébraux de 9 patients décédés du Covid-19 a signalé une neuroinflammation étendue, y compris une infiltration de lymphocytes T et une activation massive de la microglie et la formation de nodules, tandis que le SRAS-CoV-ARN n'a pas pu être détecté (Eijk et al., 2021).

Les organes sont principalement affectés par l'inflammation. Des changements inflammatoires importants dans le cerveau, en particulier dans le bulbe olfactif et la moelle allongée, peuvent provoquer des troubles olfactifs et un amortissement respiratoire (Schurink et al., 2020).

Un mécanisme potentiel de l'ARN du SRAS-CoV-2 dans le SNC est la destruction de la BHE due à la tempête de cytokines associée à l'infection virale périphérique. Il est bien connu que les cytokines pro-inflammatoires liées à l'inflammation et/ou à l'infection virale du SRAS-CoV-2, telles que le facteur de nécrose tumorale (TNF) et l'interleukine 1 β (IL-1beta), interfèrent avec la dégradation de la BHE. Cette dégradation peut être à long terme, similaire à une maladie neurodégénérative, permettant aux cellules immunitaires et aux particules virales de s'infiltrer, ou elle peut être de courte durée, conduisant à une encéphalite (Sulzer et al., 2020).

I.11.4. Atteinte rénale :

Le développement d'une lésion rénale aiguë (IRA) est courant chez les patients Covid-19 et est associé à de mauvais résultats cliniques. La Covid-19 peut affecter les tubules rénaux, les glomérules et les tissus des vaisseaux sanguins, entraînant une lésion tubulaire aiguë, une glomérulopathie effondrée et une microangiopathie thrombotique (Eijk et al., 2021).

Les patients infectés par le SRAS-CoV-2 avaient une protéinurie, une hématurie, une créatinine sérique plus élevée et une albuminurie massive (Eijk et al., 2021).

L'expression de l'ACE2 a été confirmée sur la bordure en brosse des cellules tubulaires rénales proximales et des podocytes, ce qui est compatible avec la distribution tissulaire de l'ACE2 dans le rein, des particules de type coronavirus ont été trouvées dans l'épithélium et

CHAPITRE I Le virus Covid 19

les podocytes. Il est suggéré que le SRAS-CoV-2 cible directement le parenchyme rénal, en particulier l'épithélium tubulaire rénal et les podocytes. Une lésion endothéliale secondaire peut induire une insuffisance rénale aiguë et provoquer une protéinurie et une augmentation des taux de créatinine sérique chez ces patients. De plus, l'infection par le SARS-CoV-2 semble être plus souvent associée à l'IRA que le SARS-CoV-1. L'affinité de liaison accrue du SARS-CoV-2 et de l'ACE2 peut expliquer ce phénomène, car il provoque une plus grande infectiosité rénale (Bourgonje et al., 2020).

I.11.5. Système hépatique et biliaire :

Les patients atteints de Covid-19 sont à risque de lésions hépatiques. Des signes biochimiques de lésions hépatiques légères à modérées sont généralement observés, notamment des tests de fonction hépatique élevés (ASAT, ALAT, γ -GT et PAL), une hypoalbuminémie, un temps de Quick prolongé et une CRP, une LDH sanguine et une hyperferritinémie accrue, qui peuvent être des signes révélateurs d'inflammation aiguë. La présence d'acide nucléique du virus du SRAS dans le tissu hépatique confirme que le foie est directement infecté par le coronavirus (Gu et al., 2020).

L'ACE2 est exprimé dans le foie, principalement sur les cellules des voies biliaires plutôt que sur les hépatocytes, et il a été suggéré que l'ACE2 pourrait être régulée à la hausse par la prolifération compensatoire des hépatocytes lors d'une lésion des cellules des voies biliaires. Une récente étude de transcriptomique unicellulaire a montré que l'expression de l'ACE2 sur les cellules des voies biliaires augmentait, indiquant que le SRAS-CoV-2 peut également endommager les voies biliaires intrahépatiques (Bourgonje et al., 2020).

I.11.6. Système digestif :

Les symptômes gastro-intestinaux (GI) sont fréquents chez les patients atteints de Covid-19. Ils comprennent l'anorexie, la diarrhée, les vomissements et les douleurs abdominales (Eijk et al., 2021).

En théorie, le SRAS-CoV-2 peut envahir directement l'épithélium du tractus gastro-intestinal via l'ACE2 ; il est exprimé dans l'épithélium supérieur et stratifié de l'œsophage et les cellules intestinales absorbantes de l'iléon et du côlon. De plus, l'ACE2 et la protéine principale TMPRSS2 sont co-exprimées dans les cellules intestinales absorbantes et les cellules épithéliales de l'œsophage. Il a été démontré que l'ACE2 est abondamment présent sur la bordure en brosse des cellules intestinales absorbantes dans l'intestin grêle et le gros

intestin, fournissant une condition préalable à l'infection par le SRAS-CoV-2 et une voie potentielle de transmission fécale-orale (Eijk et al., 2021).

Une fois le virus entré, l'ARN et la protéine spécifiques du virus sont synthétisés dans le cytoplasme pour assembler de nouvelles particules virales qui peuvent être libérées dans le tractus gastro-intestinal 7. La détection positive continue de l'ARN viral dans les selles indique que des particules virales infectieuses sont sécrétées par les cellules gastro-intestinales infectées par le virus, de sorte que la transmission fécale-orale peut être un autre moyen de transmission du virus. La prévention de la transmission fécale-orale doit être envisagée pour contrôler la propagation du virus (F. Xiao et al., 2020).

I.11.7. Une aggravation de la coagulopathie :

La coagulopathie associée au Covid-19 est caractérisée par une thrombocytopénie légère, un temps de Quick légèrement prolongé, des taux élevés de D-dimères et des taux élevés de fibrinogène, de facteur VIII et de facteur vonWillebrand. Le niveau de D-dimère et le produit de dégradation de la fibrine réticulée sont en corrélation avec la gravité de la maladie et prédisent le risque de thrombose, la nécessité d'une assistance ventilatoire et la mortalité (Huizheng Zhang et al., 2020).

Une diminution des taux d'ACE2 augmente les taux d'angiotensine et d'aldostérone. L'angiotensine peut activer la prothrombine conduisant à un état procoagulant, donc en baisse de l'ACE2 par le SRAS-CoV-2 peut provoquer une thrombose accrue (Abdelhafiz et al., 2020).

La charge inflammatoire élevée et l'inflammation du système vasculaire associées au Covid-19 peuvent également entraîner des complications cardiovasculaires avec de multiples manifestations cliniques. La première étude a signalé des anomalies de la coagulation et une coagulopathie chez les patients Covid-19, qui ont un phénotype assez sujet à la thrombose (Nopp et Ay, 2021).

I.11.8. Diabète :

L'hyperglycémie est un problème courant pour les patients hospitalisés, en particulier pour les patients gravement malades et ceux qui souffrent de diabète.

La présence d'ACE2 dans la partie endocrine du pancréas indique que le coronavirus du SRAS utilise l'ACE2 pour entrer dans les îlots, agit comme un récepteur et endommage les îlots pancréatiques qui causent le diabète aigu (Yang et al., 2010).

L'augmentation de l'ACE2 chez les patients diabétiques, à la fois le type 1 que le type 2, il sera prioritaire par le SRAS-CoV-2 peut expliquer des dommages plus graves dans certains groupes de patients. De plus, l'hyperglycémie, qu'elle soit aiguë ou chronique, connue pour altérer la réponse du système immunitaire et conduit à des réactions pro-inflammatoires excessives (Kosinski et Zanchi, 2020).

En 2013, l'équipe de Chhabra a montré que l'ACE2 régule la glycémie en améliorant la tolérance au glucose et favorise la sécrétion d'insuline. Par conséquent, la réduction de l'expression de l'ACE2 induite par le SRAS-CoV-2 peut également être conduite à un déséquilibre de la glycémie (Bonny et al., 2020).

I.11.9. Obésité :

Les personnes obèses dans le monde sont déjà à risque d'infection et de complications graves du Covid-19, en raison d'un risque accru de maladies chroniques causées par l'obésité (Ryan et al., 2020).

Bien que les patients obèses apparaissent souvent une ventilation mécanique insuffisante (provoquant une insuffisance respiratoire hypercapnique), ceux avec la Covid-19 présentent une respiration hypoxique. Cela a suscité une discussion sur le rôle potentiel du tissu adipeux dans la pathogenèse du Covid-19 et l'expression d'ACE2. Les patients Covid-19 atteint d'une maladie grave ont un IMC significativement plus élevé, nécessitant une hospitalisation par rapport aux cas moins graves. L'inflammation causée par le tissu adipeux dans l'obésité provoque de graves troubles métaboliques, éventuellement elle peut entraîner des complications telles que la dyslipidémie, l'hypertension artérielle, diabète, maladie cardiovasculaire (syndrome métabolique ou syndrome X) et insuffisance respiratoire chronique. L'ACE2 sur les cellules graisseuses à un effet systémique sur les maladies cardiovasculaires et les études expérimentales ont montré des interactions entre le sexe, l'ACE2 adipocytaire et les complications de l'obésité, comme l'hypertension (Bourgonje et al., 2020).

I.11.10. Grossesse :

La grossesse est un état physiologique unique dans lequel un fœtus semi-allogénique (et un placenta) est accepté par le système immunitaire maternel, qui doit également maintenir une protection contre les agents pathogènes (Bourgonje et al., 2020).

Des effets physiologiques et immunitaires se produisent pendant la grossesse. Le cœur, les poumons et le système immunitaire de la mère rendent les femmes enceintes plus sensibles aux infections respiratoires virales et sujettes à l'hypoxie. Cela augmentera le risque de transmission et la gravité des symptômes, mais cela ne retardera également qu'un légères voies respiratoires supérieures de diagnostic des symptômes chez la femme enceinte, tels que maux de gorge et nez bouché (Guenot & Baud, s. d.).

En raison de l'augmentation du métabolisme maternel et de la croissance fœtale, les femmes enceintes au troisième trimestre de la grossesse connaîtront un essoufflement dû à l'augmentation des besoins maternels et fœtaux en oxygène. Cette dyspnée physiologique doit être distinguée de l'essoufflement pathologique qui survient chez les patients Covid-19 (*12.Covid-19-et-grossesse.pdf*, s. d.).

De plus, la rhinite gestationnelle, congestion nasopharyngéemédiée par les œstrogènes pendant la grossesse, affecte généralement 1 femme sur 5. Finalement, la grossesse est en bonne santé et provoque une congestion nasale et un écoulement nasal, qui peuvent masquer les symptômes de la rhinite Covid-19 (*12.Covid-19-et-grossesse.pdf*, s. d.).

L'expression placentaire de l'ACE2 soit trouvée dans les sites fœtaux (cordon ombilical, syncytiotrophoblaste, cytotrophoblaste, endothélium vasculaire et villosités placentaires dans les cellules musculaires lisses) et les sites maternels (par exemple, trophoblaste et cellules déciduales invasifs et intravasculaires). L'expression placentaire liée à l'infection par le SRAS-CoV-2 n'a pas été décrite (Bourgonje et al., 2020).

I.11.11. Autres complications :

Les manifestations dermatologiques des patients Covid-19, notamment inflammatoires (érythème, cloques, urticaire) et vasculaires (purpura, leucoplasie, hémangiome) (Bonny et al., 2020).

L'anxiété associée à l'infection réelle au Covid-19, ainsi que l'isolement et la distanciation sociale que les gens doivent vivre en raison de la pandémie, peuvent être la

CHAPITRE I Le virus Covid 19

cause sous-jacente de l'exacerbation de nombreuses maladies inflammatoires chroniques de la peau, en particulier celles causées par le stress, telles que le psoriasis, dermatite atopique, rosacée et urticaire. L'observance du traitement, en particulier le psoriasis, a été difficile et pourrait s'aggraver avec la panique continue et la désinformation de Covid-19 sur les réseaux sociaux (Tsamakis et al., 2020).

Dans la peau, l'ACE2 a été exprimé sur l'épiderme basal et les sécrétions extra-sudorales (y compris la couche cornée), qui peuvent former une barrière contre les virus. Cependant, l'expression claire de l'ACE2 dans la peau indique que si le SARS-CoV-2 a une chance d'y atteindre les récepteurs, par exemple à travers une peau endommagée, il peut devenir un canal dans la peau, à savoir les kératinocytes. Étant donné que le SARS-CoV-1 a été trouvé dans la sueur, cela soulève la question de savoir si le SARS-CoV-2 peut être excrété par la sueur pour augmenter son potentiel de transmission (Bourgonje et al., 2020).

Des manifestations ophtalmologiques : le SARS-CoV-2 a été détecté dans des échantillons de larmes. Les manifestations oculaires sont principalement de type inflammatoire (conjonctivite, kératite), mais des atteintes vasculaires oculaires semblent possibles (Bonny et al., 2020).

Le risque de propagation du SARS-CoV-2 par les larmes est très faible (Seah et al., 2020).

Contrairement à l'ACE1, qui est presque omniprésent dans les tissus oculaires, il est intéressant de noter que l'ACE2 n'est présente que dans la rétine et est aqueuse. Par conséquent, il n'est pas clair si un contact oculaire unique avec le SARS-CoV 2 se manifesterait par une infection. En général, l'atteinte oculaire semble être rare (Siedlecki et al., 2020).

CHAPITRE II
Méthodologie

CHAPITRE II Méthodologie

1. Types d'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective analytique qui a été menée entre le 28 février 2021 et le 07 Juin 2021, sur 508 dossiers de malade atteints du Covid-19 qui ont été hospitalisés. L'objectif principale de cette étude est de comparer l'état inflammatoire chez les différents sujets atteints du Covid-19 au niveau du service de la médecine interne de trois établissements de la ville de Constantine (Hôpital El-Bir, hôpital El-Khroub et Centre Hospitalier Universitaire BEN BADIS).

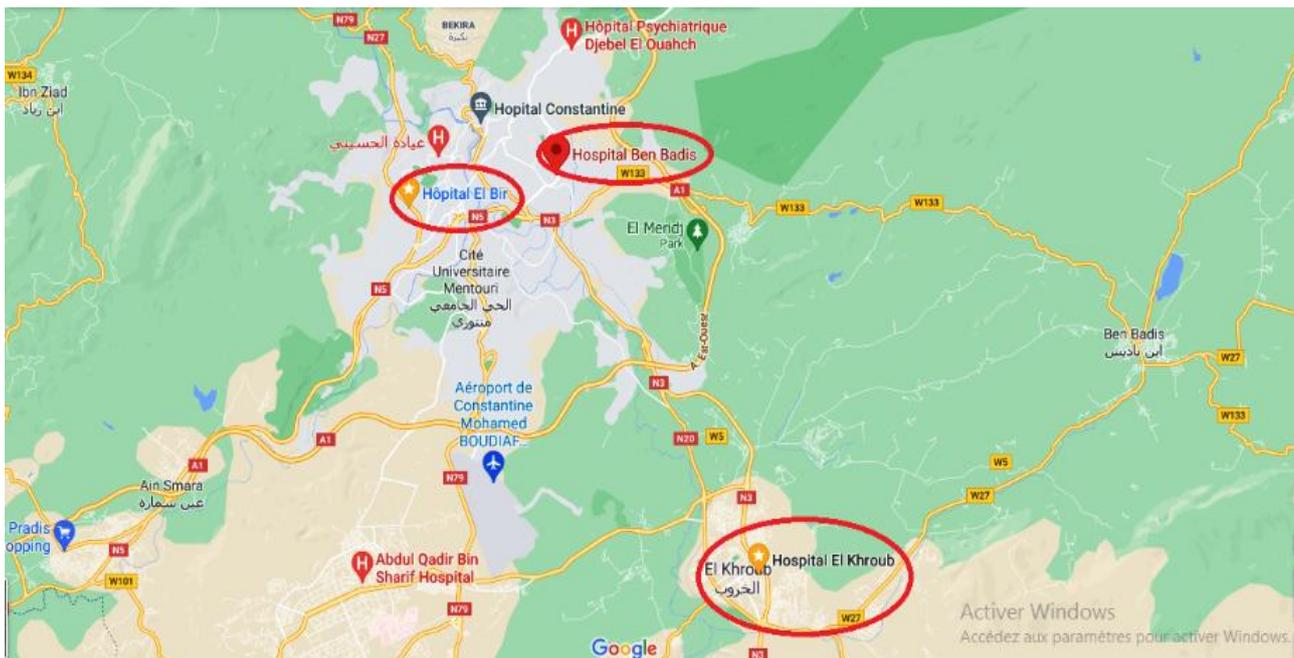


Figure.13: La localisation des trois établissements de Constantine.

A cause de la contagiosité du virus, les conditions dans lesquelles nous avons travaillé étaient difficiles, et malgré ça nous avons mené notre échantillonnage avec le respect des normes préventives porté les gants d'usage permanent de masques et des gants, vêtements de protection et la désinfection avec gel hydroalcoolique et le respect de la distanciation social.

2. La sélection des dossiers :

a- Critères d'inclusion :

Les critères de sélection des dossiers étaient comme suivis :

- Des patients atteints par la Covid-19 qui ont été hospitalisés.
- Les dossiers contenant tous les paramètres biologiques.
- L'identification des valeurs des marqueurs d'inflammation.

CHAPITRE II Méthodologie

- La présence du test PCR et du scanner.
- Les cas suspects et les cas qui ont un PCR positif et négatif.

b- Critères d'exclusion :

Nous avons exclus :

- Les dossiers incomplets (manque des bilans sanguins).
- Les paramètres biologiques non clairs.
- Manque du test PCR ou scanner.
- Les antécédents non mentionnés.
- Histoire de la maladie non détaillée.
- les décès.

3. Déroulement de l'étude :

Dans un premier lieu nous avons fait une liste des établissements dans lesquels nous souhaitons travailler. Malheureusement les chefs de service de chaque établissement avaient peur de prendre une telle responsabilité car c'est notre santé qui était mise en cause. Après avoir insisté et persister à notre demande ils ont fini par accepter, Nous avons travaillé uniquement sur des anciens dossiers.

Après avoir signé l'engagement et l'autorisation d'entrer au service et respecter les hygiènes (nous avons pris toutes les mesures préventives) on a commencé l'extraction des données.

Nous avons commencé par EPH El-Bir le 28 février 2021, où nous avons collecté 115 dossiers dans 10 jours, mais la majorité des dossiers étaient incomplets, dont nous n'avons pas trouvé tous les paramètres énumérer ci-dessous.

Le 21 avril 2021, nous sommes allés à l'EPH d'El-Khroub, où nous avons pu avoir 240 dossiers complets dans un délai de 15 jours.

Le 27 mai 2021, nous avons commencé la collecte des données à partir des archives de la médecine interne CHU BEN BADIS où nous avons pris seulement les dossiers complets en termes de paramètres sélectionnée. Nous avons pu collecter 152 dossiers pendant une durée de 5 jours.

4. Processus d'extraction des données :

Nous avons choisi les dossiers des patients en fonction de la date de leur admission à l'hôpital. Depuis le début de l'apparition de la pandémie en Algérie, Les cas n'étaient pas nombreux (le mois de Mars et Avril 2020), puis la crise s'est intensifiée dans le mois de Mai, et le nombre des patients infectés par le virus commence à augmenter.

Nous avons commencé par les dossiers des patients du mois de Juin 2020 dans chaque établissement, nous les avons trouvés organisé par un ordre chronologique de mois au sein de secrétariat des services, donc on a pris :

- EPH El-Bir : les dossiers du Juin 2020 jusqu'à Février 2021.
- EPH El-Khroub : les dossiers du Juin 2020 jusqu'à Avril 2021.
- Centre Hospitalier Universitaire BEN BADIS : les dossiers du Juin 2020 jusqu'à Décembre 2020.

Les dossiers ont été sélectionnés selon les critères décrits ci-dessus.

Nous avons collecté les variables de données suivantes :

- Type de l'étude, période de l'étude, lieu où l'étude a été réalisée, nombre de patients, le sexe, l'âge, la sévérité de l'atteinte, les comorbidités, le groupage sanguin, PCR, les bilans biochimiques (Na⁺, K⁺, glycémie, urée, créatinine), la CRP, la VS, TP et INR, ASAT, ALAT, D-Dimère, Troponine et Numération Formule Sanguine (le nombre des globules rouges ainsi que leur nature (volume, teneur en hémoglobine), des globules blancs plus le nombre des plaquettes), test d'IgM et IgG avec d'autres paramètres biologiques chez des patients qui ont des maladies chroniques trouvés dans des dossiers différent d'un patient à l'autre selon leur état ou selon la demande du médecin.
- Certain tests n'était pas réalisé pour tous les malades à cause de manque de réactif comme la CRP, l'urée, la glycémie, groupage sanguin, et certain d'autre comme la sérologie du Covid-19 n'est pas effectuée carrément au niveau de l'hôpital, le malade qui l'a fait en dehors de l'établissement dans des laboratoires d'analyses médicale privés.

Après avoir collecté tous les 508 dossiers, nous avons commencé à éliminer les dossiers qui ne contiennent pas les paramètres que nous avons identifiés, où il ne nous reste que 286 dossiers.

A la fin nous avons assemblé tous les paramètres collectés dans un fichier Excel.

5. L'analyse statistique :

Les résultats obtenus ont été codés et validés dans le logiciel IBM SPSS (version 25), puis analysés statistiquement comme suit:

- L'analyse descriptive de type fréquence a été utilisée pour comparer les paramètres entre le groupe grave et bénin. Dans cette analyse les résultats sont exprimés sous forme des effectifs et pourcentages, et les variables continues sous forme de moyennes \pm écarts types.
- L'odds ratios (OR) ainsi que leurs intervalles de confiance (IC) à 95% ont été utilisés pour quantifier l'association entre les différents variables.
- Les proportions des variables catégorielles ont été comparées à l'aide du test du Khi^2 . L'effet est considéré significatif lorsque la valeur de P-value est moins de 0.05.
- L'analyse de type tableau croisé a été utilisée pour examiner la relation de la sévérité de la maladie avec chacune des variables catégoriales : âge, sexe, symptômes et comorbidités, et avec les paramètres biologiques : PCR, groupage, les tests immunologiques et biochimiques.

6. La recherche bibliographique :

La recherche bibliographique a été effectuée à l'aide de bases de données uniquement les données électroniques les plus réputées (PubMed, NCBI, Nature, Google Scholar, OMS, OWID, MSPRH).

La base de données électronique est un ensemble d'informations organisées par thème ou par activité, enregistrées dans le mémoire à un accès direct du centre informatique, et accessibles à tout moment via le terminal de consultation et le réseau de transmission.

CHAPITRE III
Résultats et
discussion

Dans la présente étude, nous avons d'abord analysé la différence entre les caractéristiques de bases, les tests biochimiques, sérologiques et immunologiques chez 286 patients atteints d'une infection Covid-19. Selon l'analyse, les patients ont été regroupés en deux groupes, groupe avec la forme grave de la Covid-19 (n°=165) et groupe avec la forme bénigne (n°=121). Nous avons exclu les cas de décès et tous les patients qui n'ont pas les résultats des tests et biomarqueurs de l'infection Covid-19. Les résultats des tests des patients affectés par la Covid-19 ont été utilisés pour comparer l'état inflammatoire des patients atteints du Covid-19 ayant la forme grave et bénigne :

1. La sévérité :

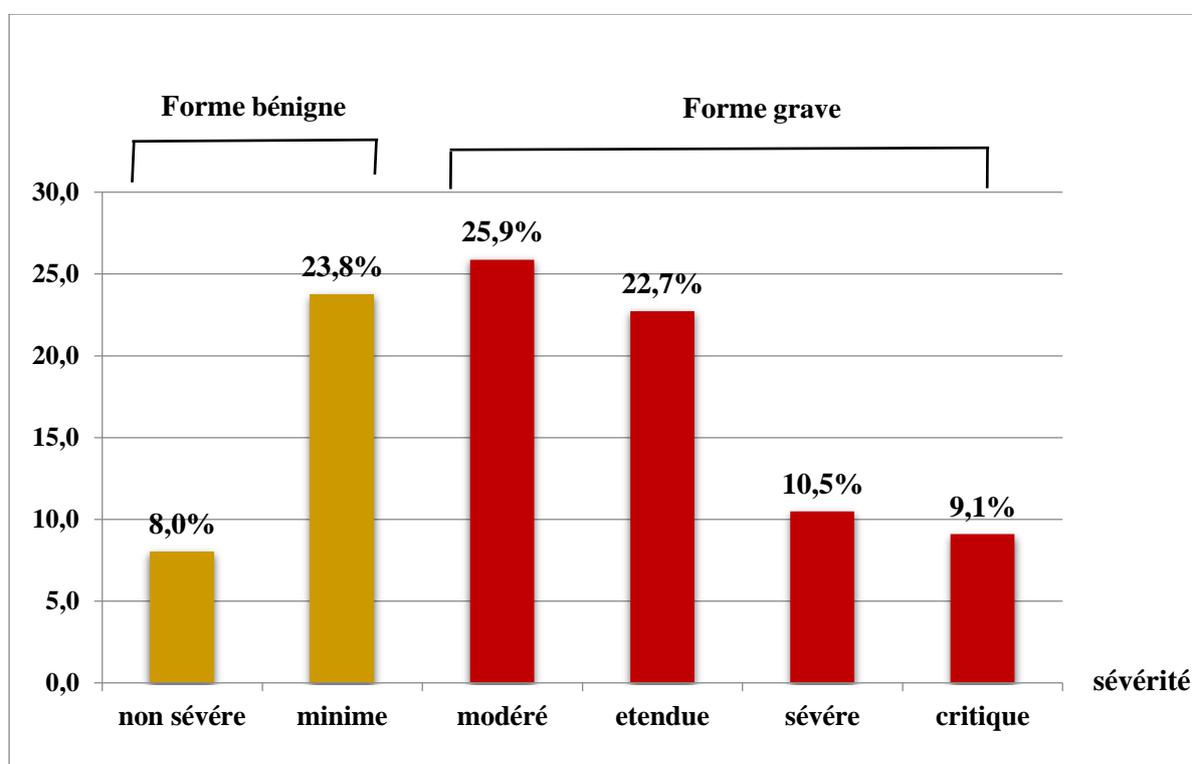


Figure.14: La répartition des patients selon le degré la sévérité de la Covid-19.

Cette figure représente la répartition des patients selon le degré la sévérité de la Covid-19. Dans cet histogramme nous avons répartie la population sous l'étude en deux groupes : le premier est représenté par la forme bénigne, alors que le deuxième représente la forme grave de la Covid-19. Le premier groupe en lui-même est subdivisé en deux sous-groupes qui sont le groupe minime avec une fréquence (23,8%) et le sous-groupe non sévère qui est représenté par une fréquence de 23 (8,0%). Le deuxième groupe est divisé en quatre stade modéré (25,9%), étendu (22,7%), sévère (10,5%) et critique (9,1%).

2. Le sexe :

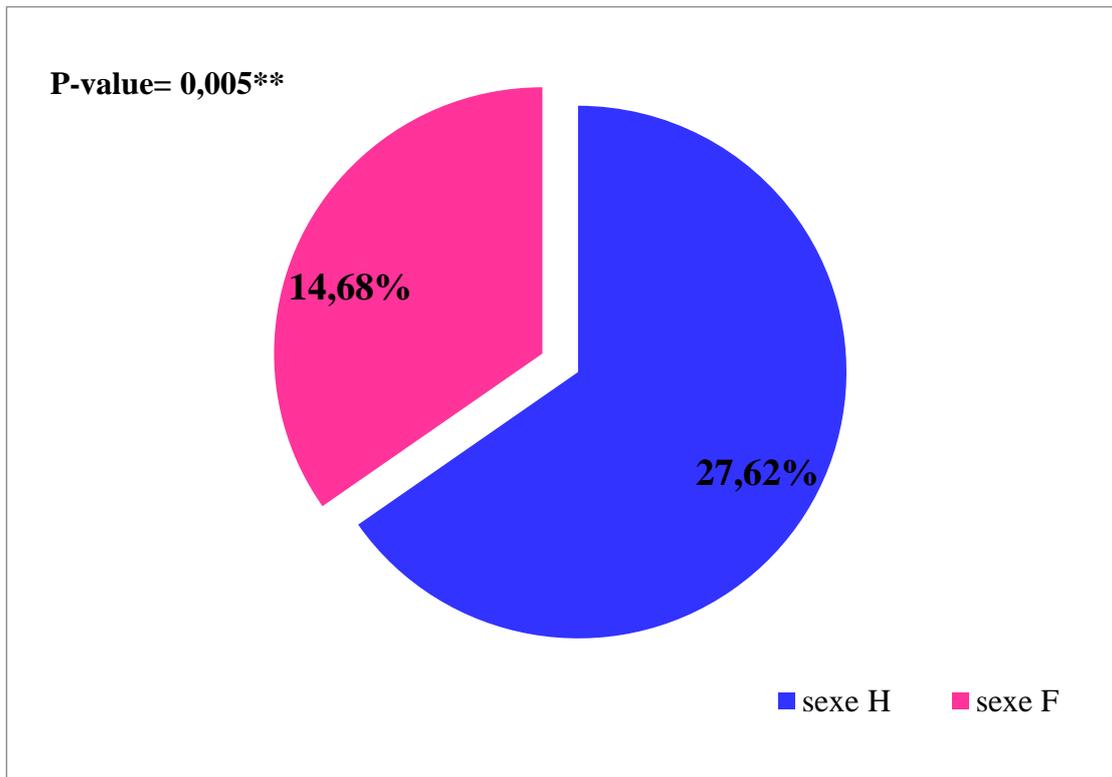


Figure.15: Répartition du sexe des cas Covid-19 atteints d'une forme bénigne.

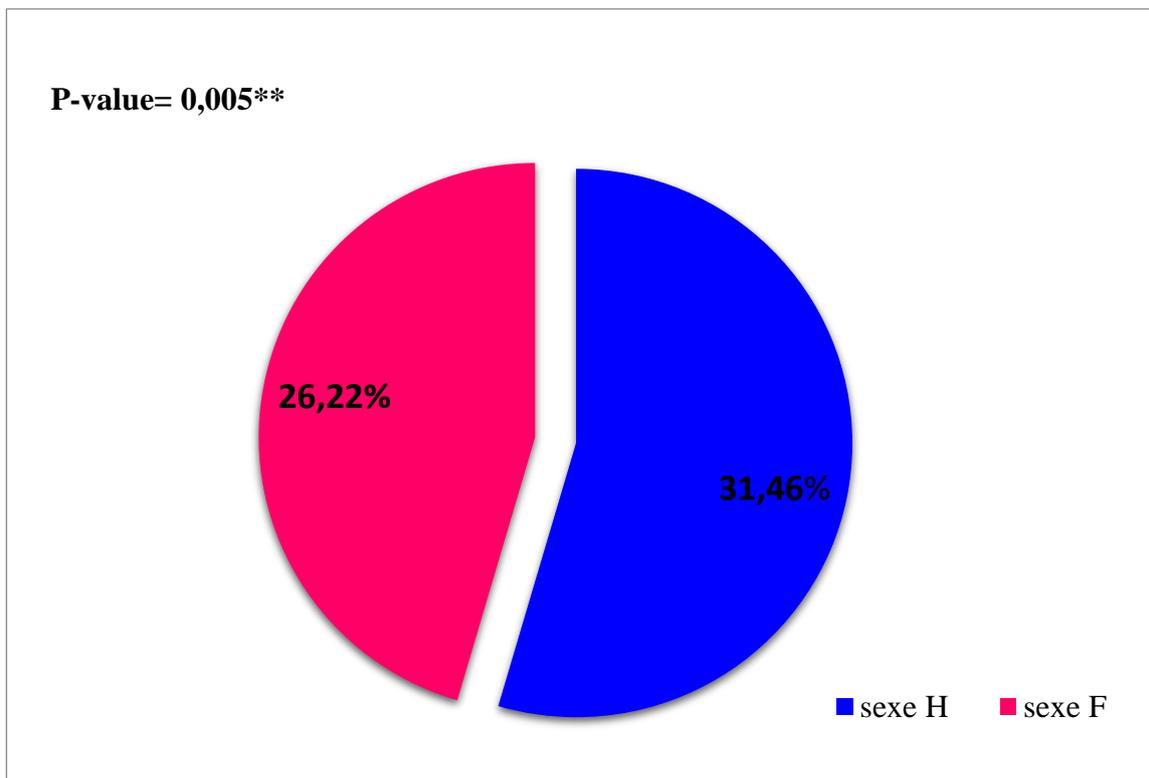


Figure.16: Répartition du sexe des cas Covid-19 atteints d'une forme grave.

CHAPITRE III Résultat Et Discussion

Les figures 15 et 16 représentent la répartition des patients Covid-19 selon le sexe et le degré de la sévérité de la maladie, pour cela nous avons observé que 14,68% des femmes représentent une forme bénigne et 26,22% d'entre elles ont une forme grave ; alors que pour les hommes nous avons 27,62% des patients infectés qui représentent la forme bénigne et 31,46% ayant la forme grave. Il existe une différence significative entre le sexe et la sévérité (P-value=0,005).

3. L'âge :

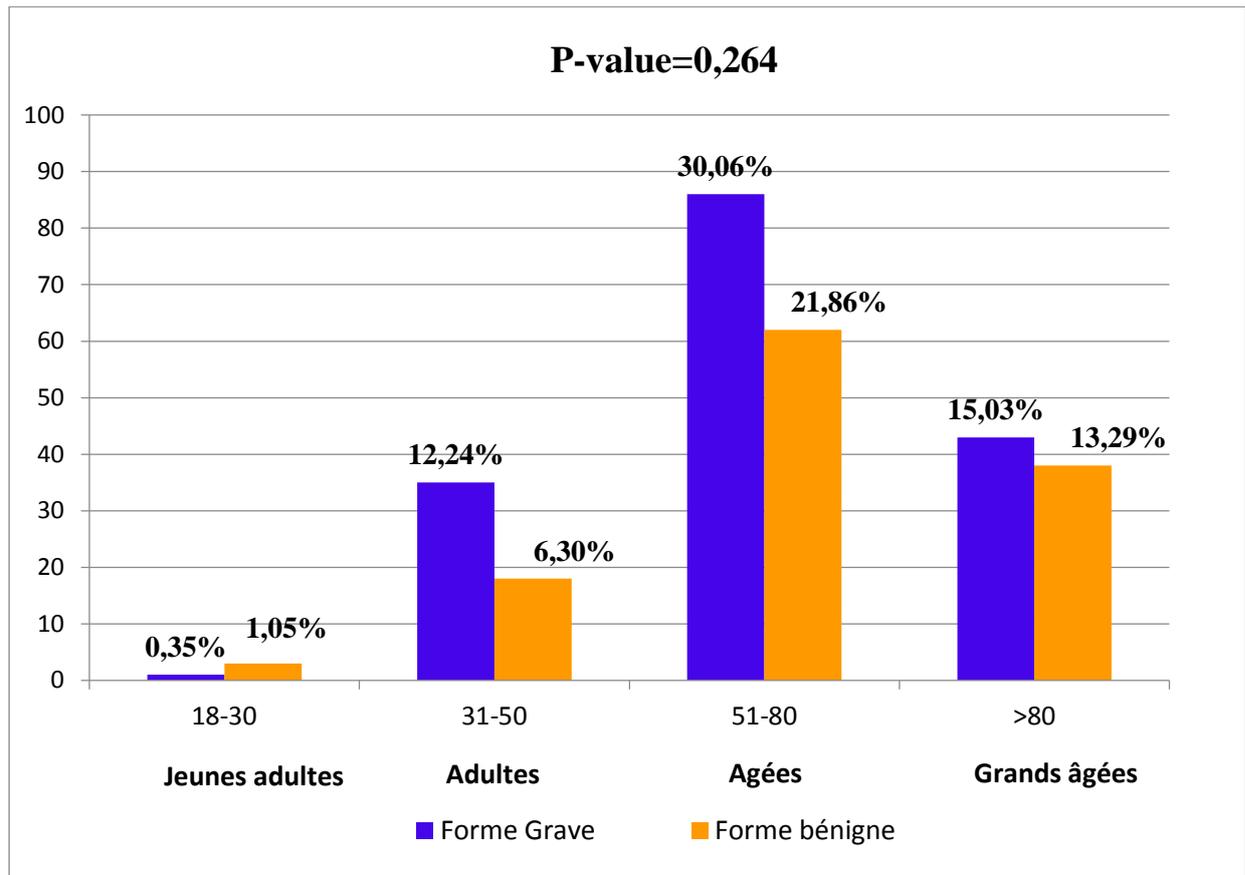


Figure.17: La répartition des patients infectés par la Covid-19 selon les tranches d'âge en fonction de la sévérité de la maladie.

Cet histogramme montre la répartition des patients admis à l'hôpital suite à une atteinte par la Covid-19 en fonction de l'âge et de la sévérité. Nos résultats montrent que les sujets âgés de [51 à 80 ans] représentent la catégorie la plus admise à l'hôpital, dont 21,56% représente la forme bénigne vs 30,06 % ayant la forme grave ; suivis par la catégorie des patients les grands âgées [> 80 ans] dont 13,29% ayant une forme bénigne et 15,03% ayant la forme grave. En revanche nous avons remarqué que les adultes et les jeunes adultes la catégorie la moins admise à l'hôpital, pour cela les fréquences étaient comme suit : pour les adultes de [31 à 50 ans] nous avons (6,3% avec une forme bénigne, vs 12,24% avec une

CHAPITRE III Résultat Et Discussion

forme grave), alors que pour les jeunes adultes [18 à 30 ans] les fréquences sont presque nuls de (1,05% avec une forme bénigne vs 0,35% une forme grave).

4. Les comorbidités :

Tableau.3 : La répartition des patients infectés par la Covid-19 selon la sévérité et les comorbidités.

		Tous les patients N=286		Patients atteint d'une forme Grave N=165	Patients atteint d'une forme Bénigne N=121	P-value	[OR ; IC]
Comorbidités	Diabète	Oui	239 (83,56%)	120 (41,95%)	119 (41,6%)	0,000**	[OR, 0,04 ; IC 95% : 0,01 à 0,18]
		Non	47 (16,43%)	45 (16,78%)	2 (0,69%)		
	HTA	Oui	138 (48,25%)	116 (40,55%)	22 (7,69%)	0,000**	[OR, 0,18 ; IC 95% : 0,06 à 0,50]
		Non	148 (51,74%)	143 (1,74%)	5 (50%)		
	Asthme	Oui	42 (15%)	22 (7,69%)	20 (6,99%)	0,451	[OR, 0,77 ; IC 95% : 0,40 à 1,49]
		Non	244 (85%)	143 (50%)	101 (35,31%)		
	Cardiopathies	Oui	117 (40,9%)	84 (29,37%)	33 (11,53%)	0,000**	[OR, 9,08 ; IC 95% : 5,27 à 15,63]
		Non	169 (59,09%)	37 (12,93%)	132 (46,15%)		
	Embolie pulmonaire	Oui	26 (9,4%)	13 (4,54%)	13 (4,54%)	0,405	[OR, 0,71 ; IC 95% : 0,31 à 1,59]
		Non	260 (90,6%)	152 (53,14%)	108 (37,76%)		
	Insuffisance rénale	Oui	36 (12,9%)	23 (8,04%)	13 (4,54%)	0,421	[OR, 1,34 ; IC 95% : 0,65 à 2,77]
		Non	250 (78,1%)	142 (49,65%)	108 (37,76%)		
	Atteints hépatique	Oui	33 (11,5%)	21 (7,34%)	12 (4,19%)	0,462	[OR, 1,32 ; IC 95% : 0,62 à 2,80]
		Non	253 (88,5%)	144 (50,34%)	109 (38,11%)		
	Anémie	Oui	34 (12,2%)	15 (5,24%)	19 (6,64%)	0,088	[OR, 0,53 ; IC 95% : 0,26 à 1,10]
		Non	252 (87,8%)	150 (52,44%)	102 (35,66%)		
Non		32 (11,1%)	13 (4,54%)	19 (6,64%)			
Non		10 (3,5%)	4 (1,39%)	6 (2,09%)			

N (%) : l'effectif suivi du pourcentage ; [OR : odds ratio ; IC : intervalle de confiance] * : différence significative ($p < 0,05$) ; ** différence hautement significative ($p < 0,01$) ; HTA : hypertension artérielle.

CHAPITRE III Résultat Et Discussion

Parmi les 286 patients hospitalisés atteints de Covid-19, il y avait 165 patients qui avaient une forme grave et 121 ayant la forme bénigne.

Sur les 286 patients atteints de Covid-19, 275 (96,9%) patients avaient des maladies chroniques, les comorbidités les plus courants selon notre population étaient :

- **Les patients diabétiques** qui présentent 239 (83,56%) de la population, répartie en deux groupes 120 (41,95%) qui avaient la forme grave de la Covid-19 et 119 (41,6%) ayant la forme bénigne (OR, 0,04 ; IC 95% : 0,01 à 0,18 ; P-value=0,000).
- **Les patients atteints de l'HTA** qui représentent 138 (48,25%) de la population générale dont 116 (40,55%) ayant une forme grave et 22 (7,69%) avec une forme bénigne (OR, 0,18 ; IC 95% : 0,06 à 0,50 ; P-value=0,000).
- **Les patients atteints de cardiopathies** nous avons 117 (40,9%) patients étaient parmi dont 84 (29,37%) avec une forme grave et 33 (11,53%) avec une forme bénigne (OR, 9,08 ; IC 95% : 5,27 à 15,63 ; P-value=0,000).

Selon le tableau 3 nous avons remarquez que les comorbidités les moins fréquentes dans notre échantillon étaient :

- **Les asthmatiques** représentés par une fréquence 42 (15%) répartie en deux groupes avec une forme grave et bénigne 22 (7,69%) vs 20 (6,99%) respectivement (OR, 0,77 ; IC 95% : 0,40 à 1,49 ; P-value=0,451).
- **L'embolie pulmonaire** qui touchait 26 (9,08%) de la population, ces derniers sont répartis d'une façon équitable entre les deux groupes étudié grave 13 (4,54%) et bénin 13 (4,54%) (OR, 0,71 ; IC 95% : 0,31 à 1,59 ; P-value=0,405).
- **Les maladies ayant une atteinte hépatique** 33 (11,5%) dont 21 (7,34%) avaient la forme grave contre 12 (4,19%) avec la forme bénigne (OR, 1,32 ; IC 95% : 0,62 à 2,80 ; P-value=0,462).
- **L'insuffisance rénale** présente chez 36 (12,9%) de la population étudiée répartie en 23 (8,04%) chez le groupe ayant la forme grave et 13 (4,54%) chez le groupe ayant la forme bénigne (OR, 1,34 ; IC 95% : 0,65 à 2,77 ; P-value=0,421).
- **L'anémie** présente chez 34 (12,2%) parmi nous 15 (5,24%) avec une forme grave et 19 (6,64%) avec une forme bénigne (OR, 0,53 ; IC 95% : 0,26 à 1,10 ; P-value=0,088).

CHAPITRE III Résultat Et Discussion

Nous observons qu'il y a une différence significative chez les patients diabétiques, les patients atteints de l'HTA et de cardiopathies (P-value <0,05). Pour les autres comorbidités aucune différence significative entre les patients atteints d'une la forme grave et bénigne n'a été observé.

5. Les symptômes :

Tableau.4 : Comparaison des symptômes chez des patients infectés par Covid-19.

		Tous les patients N=286		Une forme grave N=165	Une forme bénigne N=121	P- value	[OR ; IC]
Symptômes	Toux	Oui	270 (94,4%)	156 (54,54%)	114 (39,86%)	0,904	[OR, 1,06 ; IC 95% : 0,38 à 2,94]
		Non	16 (5,6%)	9 (3,14%)	7 (2,44%)		
	Fièvre	Oui	254 (88,9%)	152 (53,14%)	102 (35,66%)	0,038*	[OR, 2,17 ; IC 95% : 1,03 à 4,60]
		Non	32 (11,1%)	13 (4,54%)	19 (6,64%)		
	Diarrhée	Oui	156 (54,7%)	89 (31,11%)	67 (23,42%)	0,810	[OR, 0,94 ; IC 95% : 0,58 à 1,51]
		Non	130 (45,3%)	76 (26,57%)	54 (18,88%)		
	Courbatures	Oui	180 (63,1%)	99 (34,61%)	81 (28,32%)	0,230	[OR, 0,74 ; IC 95% : 0,45 à 1,20]
		Non	106 (36,9%)	66 (23,07%)	40 (13,98%)		
	Asthénie	Oui	166 (58,2%)	95 (33,21%)	71 (24,82%)	0,852	[OR, 0,95 ; IC 95% : 0,59 à 1,53]
		Non	120 (41,8%)	70 (24,47%)	50 (17,48%)		
	Agueusie	Oui	264 (92,3%)	156 (54,54%)	108 (37,76%)	0,097	[OR, 2,08 ; IC 95% : 0,86 à 5,05]
		Non	22 (7,7%)	9 (3,14%)	13 (4,54%)		
	Anosmie	Oui	276 (96,5%)	161 (56,29%)	115 (40,20%)	0,249	[OR, 2,10 ; IC 95% : 0,57 à 7,61]
		Non	10 (3,5%)	4 (1,39%)	6 (2,09%)		

N (%) : l'effectif suivi du pourcentage ; [OR : odds ratio ; IC : intervalle de confiance] * : différence significative (p<0,05) ; ** différence hautement significative (p<0,01) ; HTA : hypertension artérielle.

Nous observons que les symptômes communs dans notre échantillon étaient la toux 270 (94,4%), l'anosmie 276 (96,5%) l'agueusie 264 (92,3%) et la fièvre 254 (88,9%). En revanche les symptômes les moins courants étaient la diarrhée 156 (54,7%), courbatures 180 (63,1%) et asthénie 166 (58,2%).

Nos résultats montrent que les patients ayant la forme grave étaient plus susceptibles d'avoir la fièvre (OR, 2,17 ; IC 95% : 1,03 à 4,60 ; P-value=0.038) que les patients avec une forme bénigne (53,14% contre 35,66%).

Nos résultats ne montrent aucune différence significative pour la toux (OR, 1,06 ; IC 95% : 0,38 à 2,94 ; P-value=0,904), la diarrhée (OR, 0,94 ; IC 95% : 0,58 à 1,51 ; P-value=0,810), l'asthénie (OR, 0,95 ; IC 95% : 0,59 à 1,53 ; p=0,852), les courbatures (OR, 0,74 ; IC 95% : 0,45 à 1,20 ; P-value=0,230), l'anosmie (OR, 2,10 ; IC 95% : 0,57 à 7,61 ; p=0,249) et l'agueusie (OR, 2,08 ; IC 95% : 0,86 à 5,05 ; P-value=0,097).

6. Test PCR :

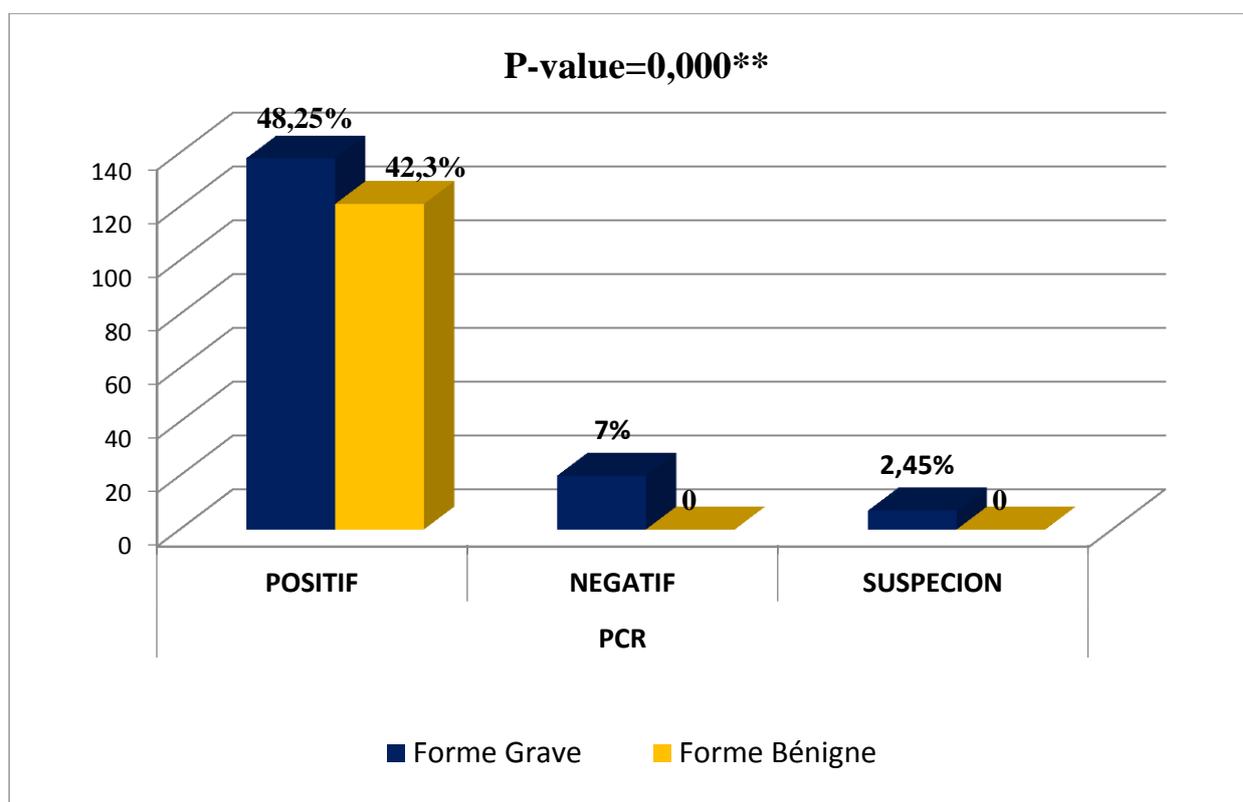


Figure.18: la répartition des patients selon la sévérité de la maladie et les résultats de la PCR.

CHAPITRE III Résultat Et Discussion

La figure 18 représente la répartition des résultats du test PCR en fonction de la sévérité de la maladie. Nos données révèlent une différence significative avec une P-value=0,000 dont la majorité des patients avaient des tests PCR positifs chez les deux formes grave et bénigne (48,25% contre 42,3% respectivement). Les résultats négatifs et les cas suspects présentent des fréquences faibles (7% et 2,45% respectivement) et aucun sujet avec la forme bénigne pour les deux groupes.

7. Les cellules sanguines :

Tableau.5: La comparaison des cellules sanguines entre les différentes formes du Covid-19.

	Plage normal	Tous les patients N=286	Une forme grave N=165	Une forme bénigne N=121	P-value
GB	(4.3–5.8)	9,38±5,59	9,69±5,89	8,94±5,14	0,040*
GR	(3,5–9,5)	4,37±0,94	4,39±1,03	4,34±0,81	0,250
HB	(13-17,5)	13,25±2,46	13,40±2,44	13,03±2,48	0,392
PLT	(125–350)	235,50±115,8 0	245,37±124,5 9	222,02±101,5 5	0,414

($\sigma \pm x$) : moyenne \pm écart type ; * : différence significative ($p < 0,05$) ; GB ($\times 10^9/L$) : globules blancs ; GR ($\times 10^{12}/L$) : globules rouges ; HB (g/dL) : hémoglobine ; PLT ($\times 10^9/L$) : plaquettes.

Par rapport à la plage normale, le nombre de globules blancs chez les patients atteints de forme grave du Covid-19 est significativement plus important ($9,69 \pm 5,89 \times 10^9 /L$; P-value=0,040 ; plage normale 4,3 à $5,8 \times 10^9 /L$) que celui des patients la forme bénigne ($8,94 \pm 5,14 \times 10^9 /L$).

Pour le nombre de globules rouges, hémoglobines et les plaquettes aucune différence significative n'a été observé leurs valeurs étaient dans la plage normale chez les deux groupes de patients que ça soit avec la forme grave ou bénigne. Pour les globules rouges ($4,37 \pm 0,94 \times 10^{12}/L$; P-value=0,250 ; plage normale de 3,5 à $5,5 \times 10^{12}/L$), l'hémoglobine ($13,25 \pm 2,46$ g/dL ; $p=0,392$; plage normale de 12 à 16 g/dL) et les plaquettes ($235,50 \pm 115,80 \times 10^9/L$; P-value=0,414 ; plage normale de 150 à $450 \times 10^9/L$).

8. Les indicateurs de coagulation sanguine :

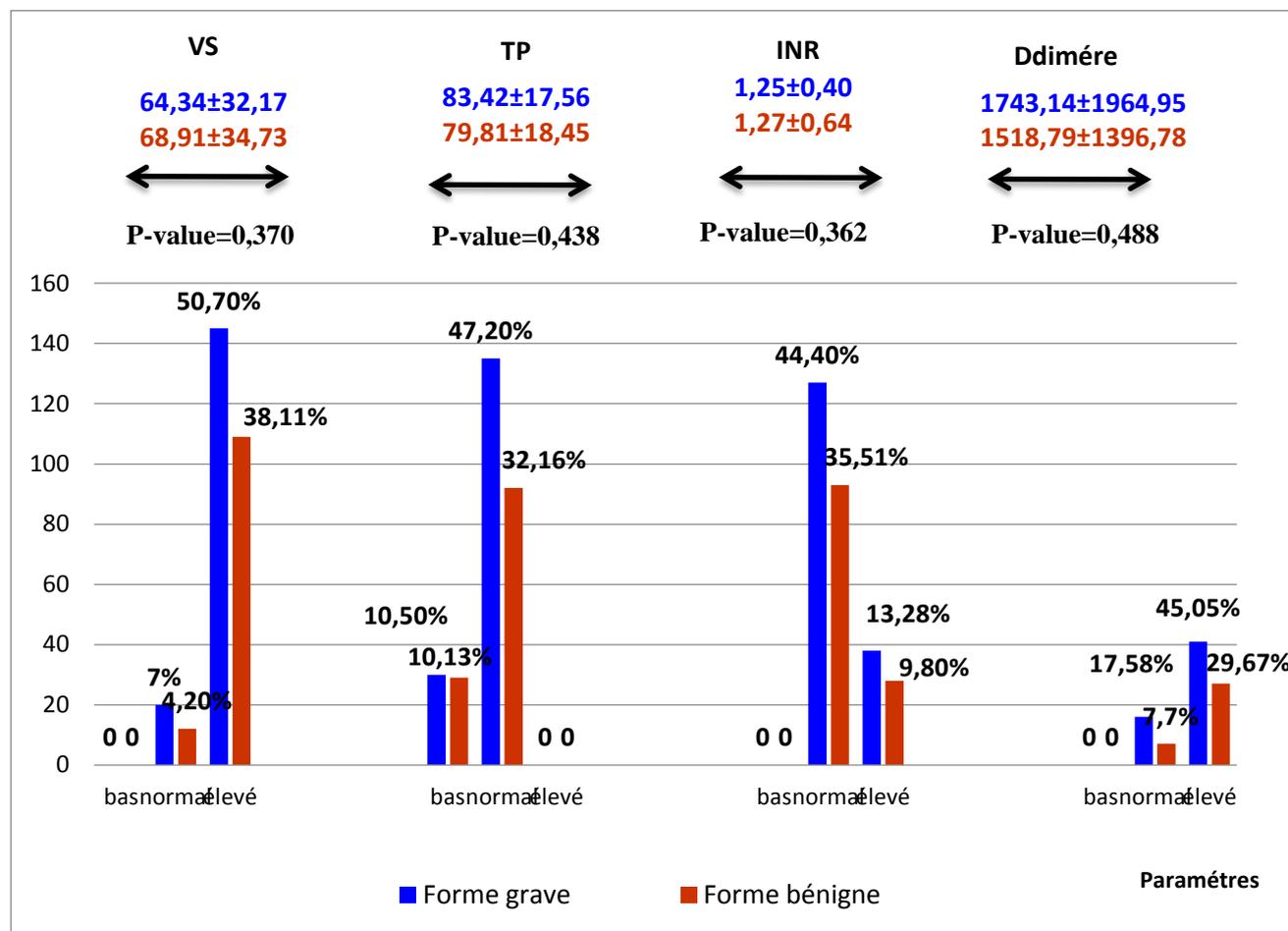


Figure.19: Distribution des indicateurs de coagulation sanguine entre les patients infectés par Covid-19 selon la sévérité de la maladie.

La figure 19 représente un histogramme qui désigne la distribution des facteurs de la coagulation en fonction de la sévérité de la maladie.

Nous avons classé les paramètres biologiques en bas, normal et élevé par rapport à les normes de chaque paramètre. Toute valeur inférieure aux normes est considérée comme basse et la valeur qui en est supérieure est considérée comme élevée.

Pour la VS nous avons (50,7%) patients présentent une forme grave et (38,11%) patients ayant la forme bénigne avec un taux élevé. En revanche nous avons (7%) des patients ayant la forme grave contre (4,20%) des patients ayant la forme bénigne qui présente un taux normal. Il est à noter que la moyenne dans le groupe de la forme bénigne est de (68,91±34,73) qui est plus élevée par rapport au groupe ayant la forme grave (64,34±32,17). Pour ce paramètre il y a aucune différence significative n'a été révélé ; (P-value=0,370).

CHAPITRE III Résultat Et Discussion

Chez les deux groupes de patients étudié, nous avons observé que les taux normaux du TP et INR sont présent chez (47,2%) patients avec la forme grave vs (32,16%) patients avec la forme bénigne pour le TP et (44,4%) avec la forme grave vs (32,51%) avec la forme bénigne pour l'INR. Pour ces deux paramètres nous n'avons trouvé aucune différence significative (P-value=0,438 ; P-value=0,362 ; respectivement).

En outre nous avons (10,49%) contre (10,13%) des patients avec la forme grave et forme bénigne respectivement qui avaient taux bas du TP. Dont la moyenne du groupe grave ($83,42 \pm 17,56$) est plus élevée que la moyenne du groupe bénin ($79,81 \pm 18,45$). Cependant pour INR nous avons (13,28%) ayant une forme grave contre (9,8%) avec une forme bénigne, la moyenne de l'INR chez la forme grave était ($1,25 \pm 0,40$) presque similaire celle du forme bénigne ($1,27 \pm 0,64$).

Le test des D-dimères a été effectué chez 91 (31,81%) patients, parmi eux nous avons 57 (19,93%) patients qui avaient la forme grave et 34 (11,88%) patients qui ont d'une maladie bénigne.

Nous observons que les taux des D-dimères étaient élevés chez les patients ayant la forme grave (45,05%) comparativement à ceux avec la forme bénigne (29,67%) de même pour ce paramètre aucune différence significative n'a été observé (P-value=0,488).

9. Le groupage :

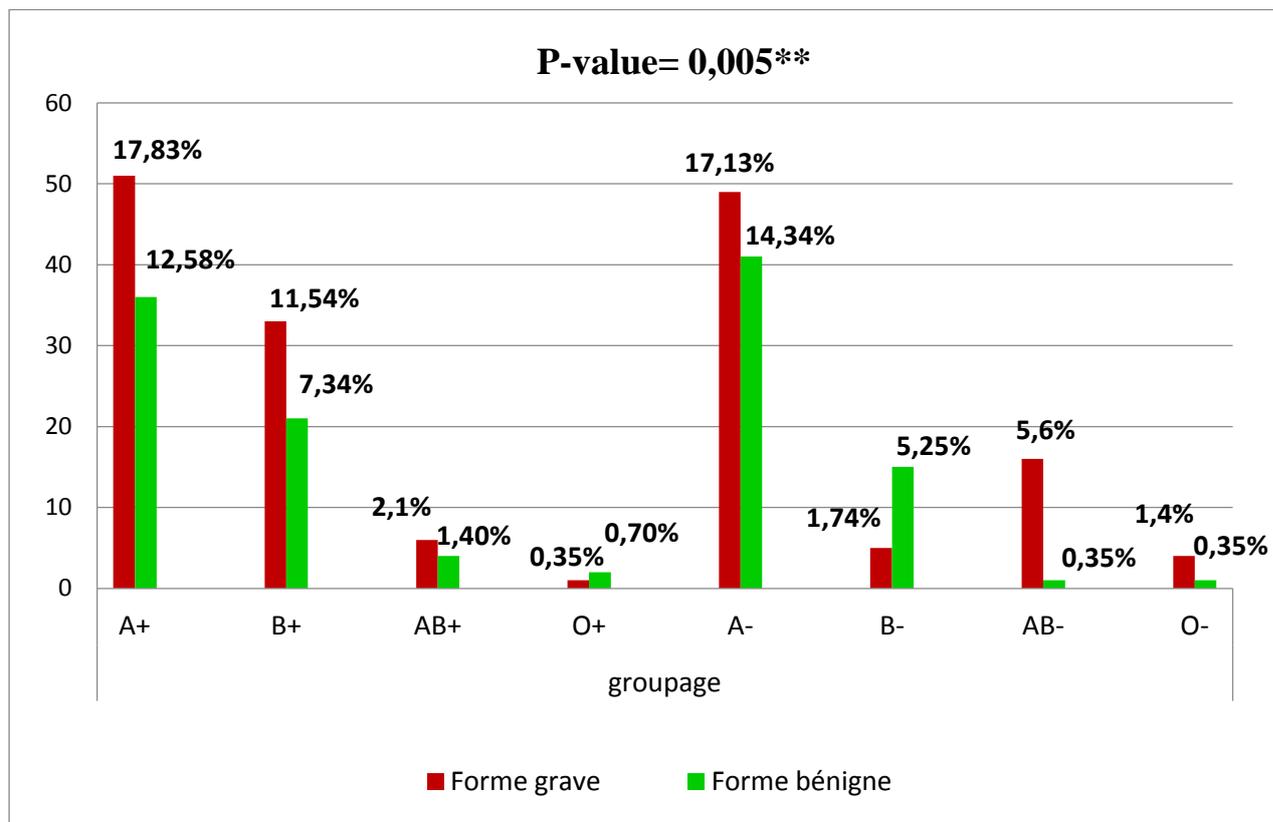


Figure.20: Distribution de groupe sanguin des cas Covid-19 en fonction de la sévérité de la maladie.

Cette figure 20 exprime la répartition des cas Covid-19 selon le groupe sanguin en fonction de la sévérité de la maladie, nous observons qu'il y a une différence significative (P-value=0,005), et que parmi les groupes sanguins les plus touchés, sont des patients ayant un groupage A+,A- et B+ répartie en deux formes de sévérité grave et bénin, les pourcentages sont mentionnés respectivement, le groupe A+ (17,83% vs 12,58%), le groupe A- (17,13% vs 14,34%) et le groupe B+ (11,54% vs 7,34%).

L'histogramme de la figure 20 montre que les personnes les moins touchées sont des patients des groupes sanguins AB+ AB- B-, dans les deux groupes bénin et grave. En revanche les patients de groupe sanguin O- et O+ montre des pourcentages presque nuls, sont classés respectivement (0,35% vs 1,4%) et (0,70% vs 0,35%).

10. Le nombre de cellules sanguines : lymphocytes, neutrophiles et monocytes :

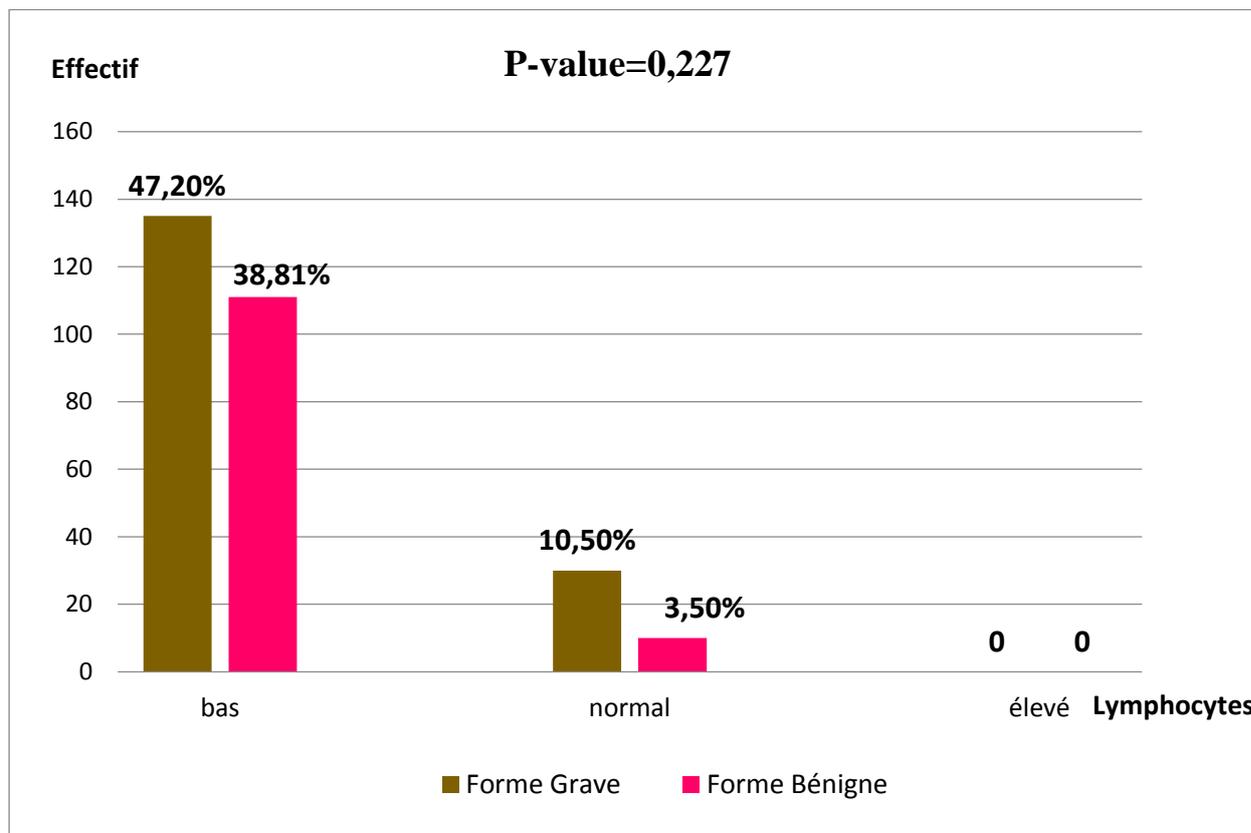


Figure.21: La comparaison des taux des lymphocytes des patients atteints par Covid-19 en fonction de la sévérité.

Cette figure représente un histogramme qui consiste à la comparaison des taux de lymphocytes chez le patient atteint de la Covid-19 admis à l'hôpital selon la sévérité de la maladie. Dont aucune différence significative n'a été observée ($P\text{-value}=0,227$).

Ces résultats montrent que des taux bas des lymphocytes chez les patients qui avaient une forme grave (47,20%) et la forme bénigne (38,81%) sont presque similaires et que la fréquence des patients ayant des taux de lymphocytes normaux est moins importante dans les deux groupes grave et bénin, les fréquences sont comme suivies pour les deux groupes (10,50% vs 3,50%) respectivement. En revanche aucun patient n'avait un taux élevé de lymphocytes.

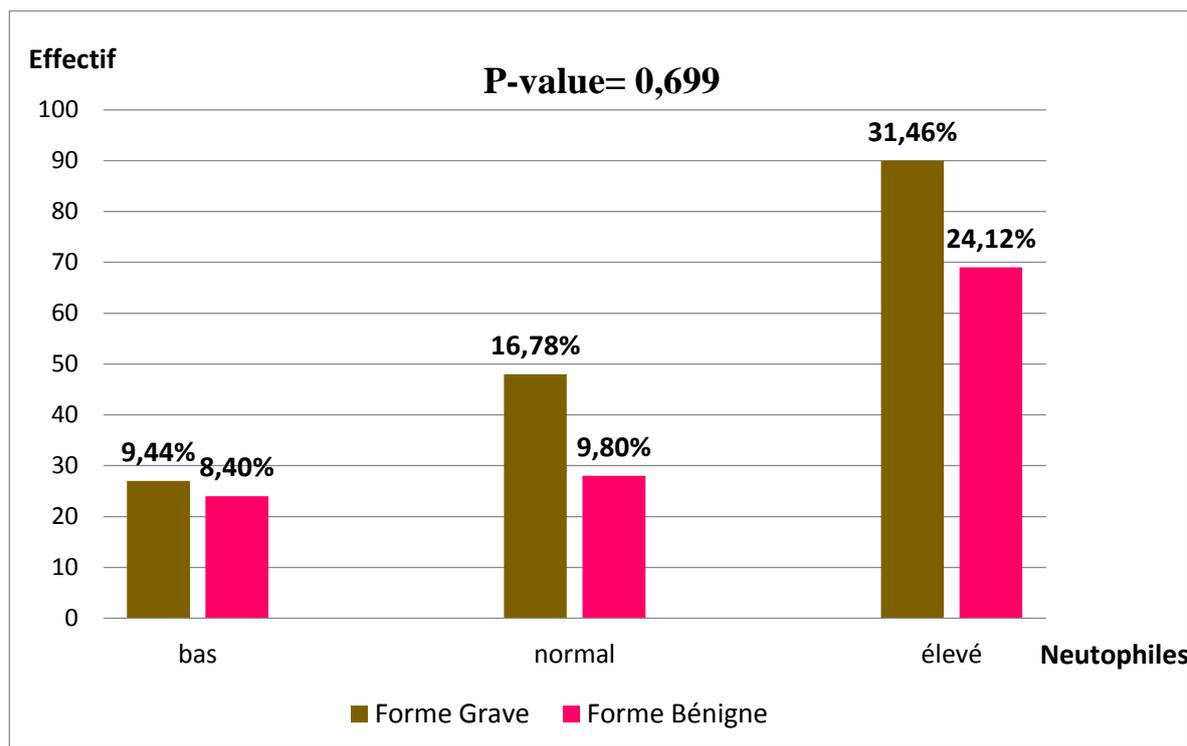


Figure.22: La comparaison des taux des neutrophiles des patients atteint par Covid-19 en fonction de la sévérité.

Cet histogramme représente les taux des neutrophiles des patients atteint par Covid-19 en fonction de la sévérité. Nous avons observé que (31,46%) des patients ayant la forme grave ainsi que (24,12%) avec la forme bénigne avaient des taux élevés de neutrophiles.

Or, pour les mêmes groupes étudiés nous révélerons que la fréquence des patients ayant les taux de neutrophiles normaux et bas est très faible dans les deux groupes comme le montre la figure 22. Pour les neutrophiles aucune différence significative n'a été signalé (P-value=0,699).

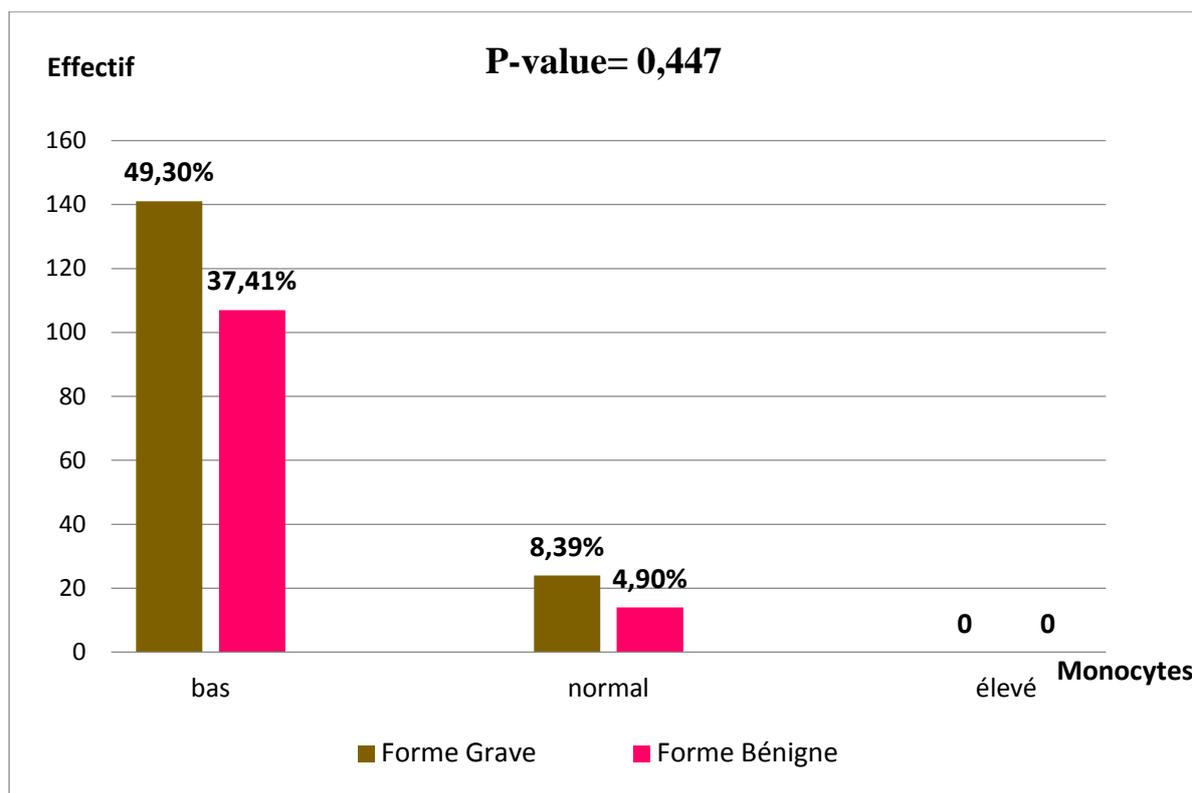


Figure.23: La comparaison des taux des monocytes des patients atteint par Covid-19 en fonction de la sévérité.

Cette figure correspond à un histogramme qui dénombre les monocytes chez les patients atteints de la Covid-19 en fonction de la sévérité.

Nos résultats révèlent que (49,30%) des patients ayant une forme grave du Covid-19 et (37,41%) avec la forme bénigne avaient des taux bas des monocytes.

En contrepartie, la fréquence des patients qui avaient des taux normaux de monocytes était très faible dans les deux groupes grave et bénin, les valeurs sont décrites sur l'histogramme avec les fréquences (8,39% vs 4,9%) respectivement. Pour ce paramètre il n'y a pas une différence significative (P-value=0,447).

11. CRP :

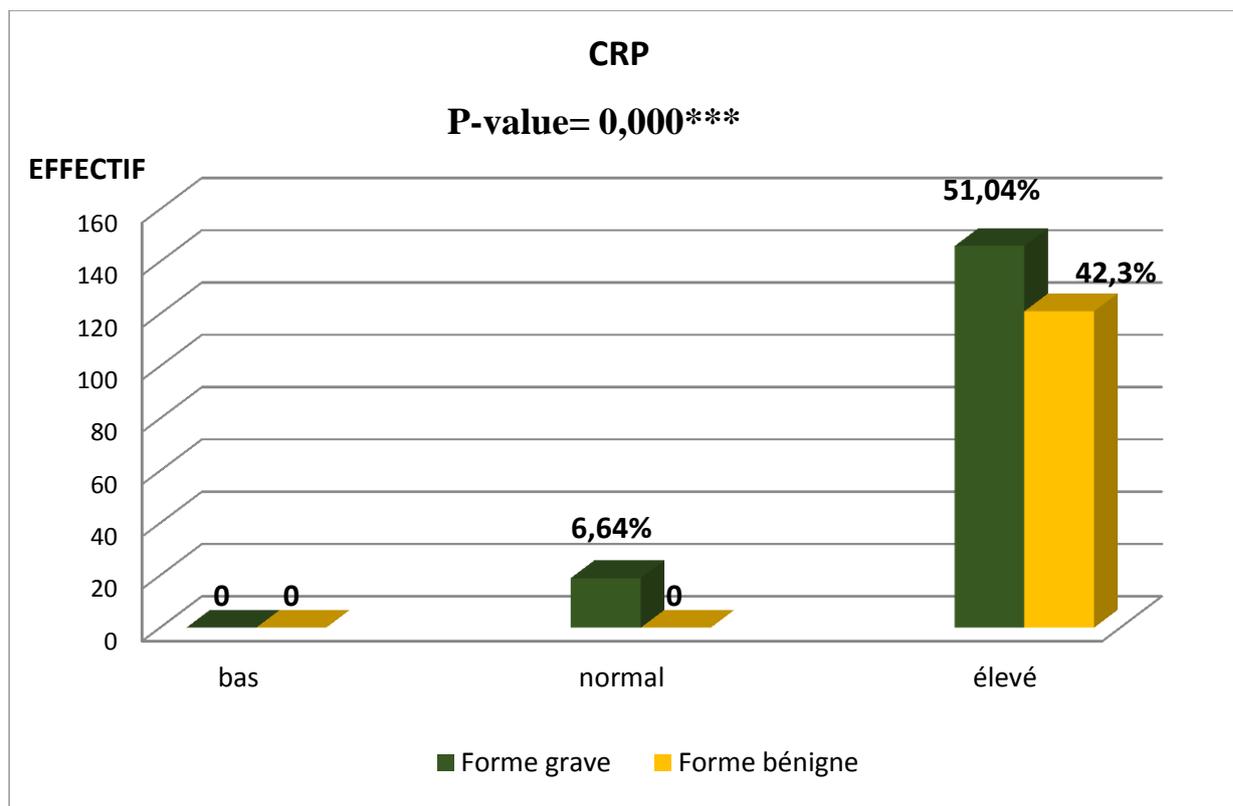


Figure.24: Distribution du taux de la CRP chez les patients Covid-19 en fonction de la sévérité.

Cette figure représente la distribution du taux de la CRP des patients atteints Covid-19 en fonction de la sévérité de la maladie.

Selon la figure 24 le taux de la CRP est significativement ($P\text{-value}=0.000$) plus élevé dans les deux groupes étudiés grave (51,04%) et bénin (42,3%). De surcroit nous avons (6,64%) des patients avec la forme grave avaient un taux normal.

12. Les IgM et IgG :

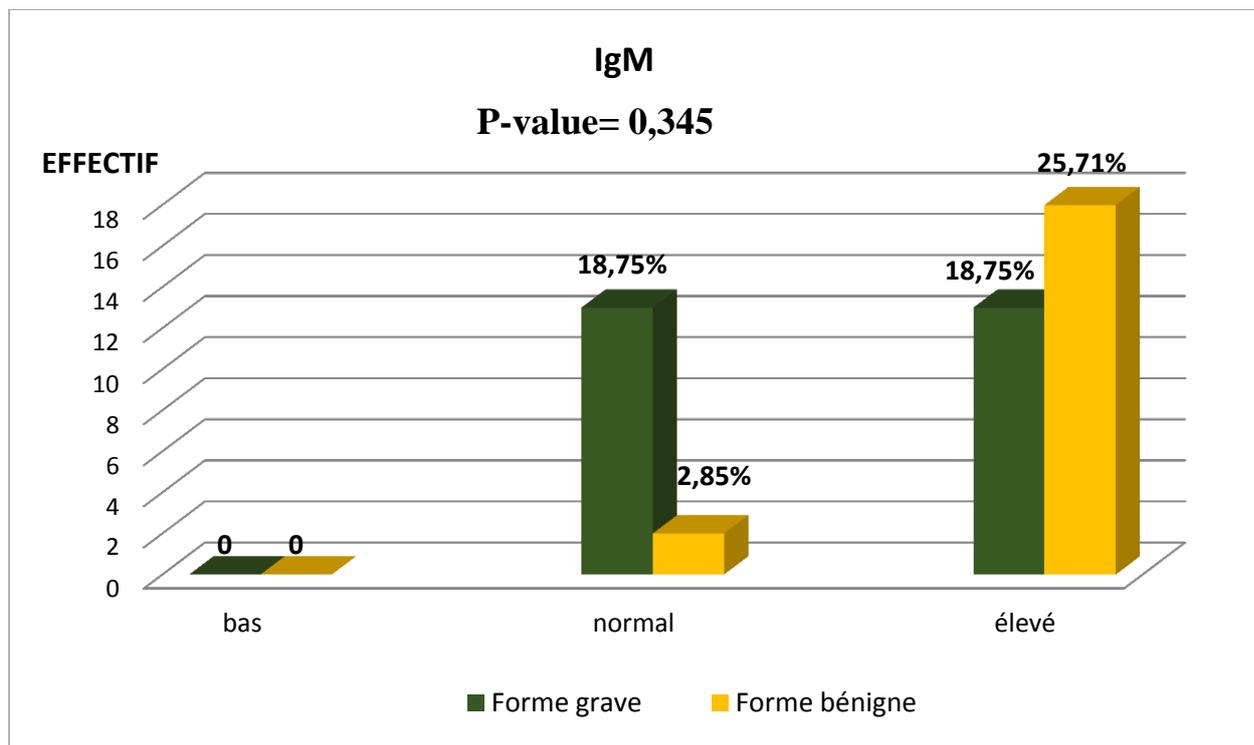


Figure.25 : Distribution du taux IgM chez les cas Covid-19 en fonction de la sévérité.

Cet histogramme représente la distribution des IgM chez les patients atteints du Covid-19 en fonction de la sévérité de la maladie. Pour cela aucune différence significative n'a été observé pour les IgM (P-value=0,345).

Il est à noter que parmi les dossiers sélectionnés nous avons seulement 70 (24,47%) patients qui avaient les tests IgM et IgG, dont 40 (13,98%) patients avaient la forme grave et 30 (10,48%) patients avec la forme bénigne pour les IgM.

D'après l'histogramme de la figure 25 nous avons observé que la fréquence des patients qui avaient un taux élevée IgM est assez importantes comparativement à ceux qui avaient un taux normal. Et que le taux des IgM est beaucoup plus élevé chez les sujets ayant une forme bénigne du Covid-19 avec une fréquence de 25,71%.

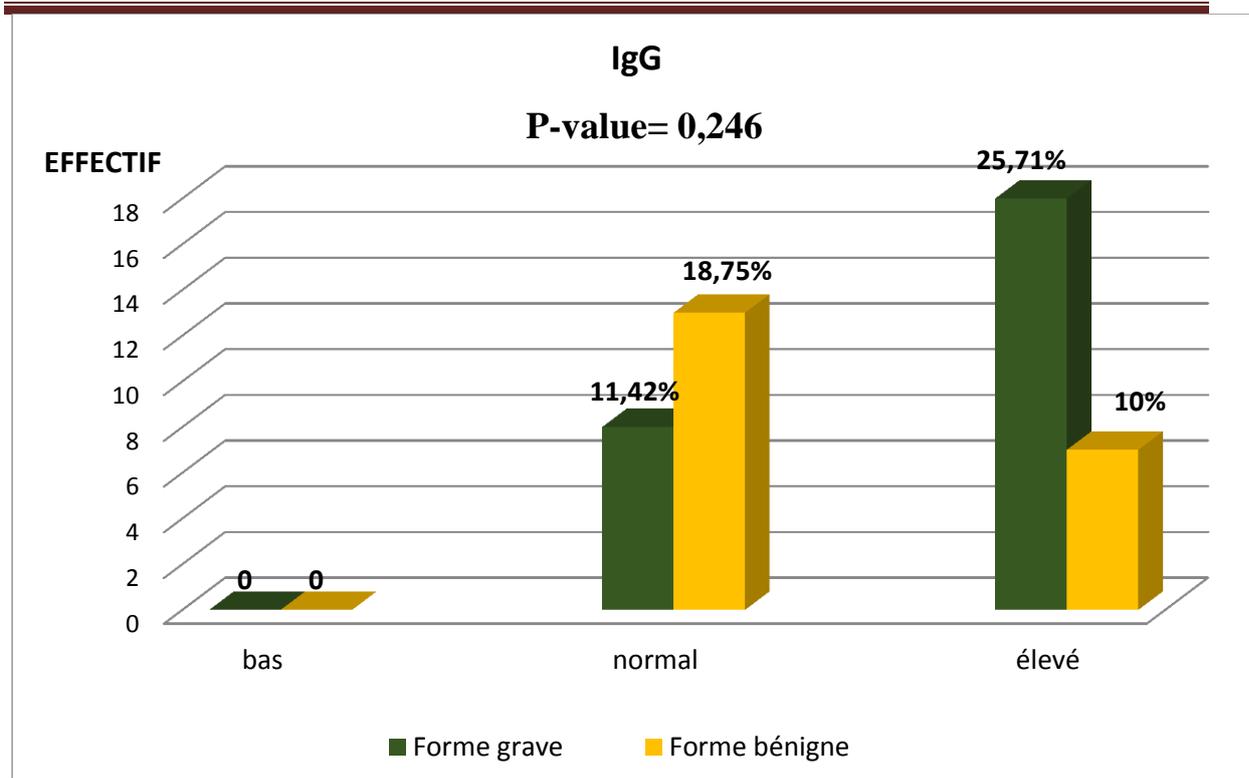


Figure.26 : Distribution du taux IgG chez les cas Covid-19 en fonction de la sévérité.

Cette figure représente la distribution du taux des IgG chez les patients atteints Covid-19 selon la sévérité de la maladie.

Nous observons que les fréquences des patients qui avaient des taux normaux et élevés sont approximativement proches. Dont (11,42%) des patients avaient la forme grave et (18,75%) patients avaient la forme bénigne pour le taux IgG normal et (25,71%) vs (10%) respectivement pour le taux élevé. Aucune différence significative n'a été observé pour les IgG (P-value=0,246).

CHAPITRE III Résultat Et Discussion

13. Les tests biochimiques :

Tableau.6 : Comparaison des tests biochimiques et des électrolytes sériques des patients atteints Covid-19.

		Plage normal	Tous les patients N=286	Une forme grave N=165	Une forme bénigne N=121	P-value
Glycémie		(0,70-1,20)	1,92±1,06	1,93±1,06	1,90±1,06	0,016*
Lié au foie	ASAT (N=75)	(5-37)	42,38±33,78	45,90±39,66 (N=44)	37,38±22,73 (N=31)	0,253
	ALAT (N=75)	(5-40)	32,69±22,45	35,43±26,06 (N=43)	29,01±16,09 (N=32)	0,453
Lié au rein	Urée	(0,10-0,45)	0,67±1,05	0,71±1,33	0,62±0,46	0,043*
	Créatinine	(6-14)	13,91±12,57	13,54±12,70	14,42±12,47	0,455
En rapport avec le cœur	Troponine (N=61)	(< 26)	155,50±465,36	251,86±653,69 (N=26)	83,91±235,78 (N=35)	0,010*
Electrolytes sériques	Na+	(135-145)	137,53±5,30	137,05±4,50	138,18±6,19	0,138
	K+	(3,5-5,5)	4,00±0,57	4,01±0,53	3,99±0,61	0,187

($\sigma \pm x$) : moyenne \pm écart type ; * : différence significative ($p < 0,05$) ; ASAT (UI/L) : aspartateaminotransférase ; ALAT (UI/L) : alanine aminotransférase ; Na⁺ (mEq/l) ou (mmol/L) : Sodium ; K⁺ (mEq/l) ou (mmol/L) : Potassium ; Glycémie (g/l) ; Urée (g/l) ; Créatinine (mg/l) ; Troponine (ng/l).

Le tableau 6 montre le profil biochimique chez les patients atteints du Covid-19 sous ses deux formes bénignes et grave un déséquilibre dans un de ces paramètres pourra induire un trouble métabolique et des tests biochimiques anormaux.

La glycémie était extrêmement élevée chez les patients atteints d'une forme grave et bénigne (1,93±1,06 g/l ; 1,90±1,06 g/l, plage normale de 0,70 à 1,20 g/l ; respectivement) ; avec une différence significative qui a été observé (P-value= 0,016).

CHAPITRE III Résultat Et Discussion

Pour les indices de la fonction hépatique qui sont l'ASAT et l'ALAT retrouvé dans le dossier de 75 (26,22%) patients, Le taux de l'ASAT était augmenté dans le sang des patients présentant la forme graves ($45,90 \pm 39,66$), tandis que chez les patients présentant forme bénigne ($37,38 \pm 22,73$) était presque dans la plage normale 5 à 37 UI/L. Aucune différence significative n'a été observé pour ce paramètre ($P= 0,616$). Pour le niveau de l'ALAT était dans la plage normale dans les deux groupes grave et bénin ($35,43 \pm 26,06$ contre $29,01 \pm 16,09$), plage normale de 5 à 40 UI/L ; respectivement) ; aucune différence significatif n'a été observé ($P\text{-value}= 0,453$).

Pour la fonction rénale, les patients atteints d'une forme grave et bénigne présentaient des niveaux significativement augmenté d'urée ($0,71 \pm 1,33$ contre $0,62 \pm 0,46$; plage normale de 0,10 à 0,45 g/l) ; il existe une différence significative qui a été observé ($P\text{-value}=0,043$).

Il convient de noter que la créatinine ($14,42 \pm 12,47$ mg/l, était augmentée chez les patients qui avaient une forme bénigne, par rapport ceux ayant la forme grave ($13,54 \pm 12,70$), plage normale de 6 à 14 mg/l) ; aucune différence significatif n'a été observé ($P\text{-value}= 0,455$).

Dans cette partie nous voulons mettre l'accent sur à la fonction cardiaque des patients atteints d'une forme bénigne et grave au Covid-19. Pour cela nous avons exploité le taux de la troponine chez ses derniers. Il est à signalé que la troponine était dosée chez 61 (21,32%) sujets. Le taux de la troponine était fortement augmenté et dépassé la plage normale chez les deux groupes étudiés et particulièrement chez le groupe des patients qui avaient la forme grave ($251,86 \pm 653,29$ contre $83,91 \pm 235,78$, plage normale de < 26 ng/l ; respectivement) ; avec une différence significative qui a été observé ($P\text{-value}=0,010$).

Pour les électrolytes, les niveaux de Na^+ et K^+ dans les deux groupes étudiés grave et bénigne étaient toujours dans les normes; le niveau de Na^+ ($137,05 \pm 4,50$ contre $138,18 \pm 6,19$; plage normale de 135 à 145 mmol/L ; respectivement), aucun différence significatif n'a été observé ($P\text{-value}=0,138$) ; idem pour le taux de K^+ ($4,01 \pm 0,53$ vs $3,99 \pm 0,61$; plage normale de 3,5 à 5,5 mmol/L; respectivement), aucun différence significatif n'a été observé ($P\text{-value}=0,187$).

Discussion

1. Le sexe :

Dans un premier lieu nous avons comparé le sexe avec la sévérité de la maladie. Dans le même contexte plusieurs études ont trouvé que la Covid-19 affecte plus les hommes que les femmes (Sharma et al., 2020). L'étude de Jin et al., a montré que les hommes ont plus du double du taux de mortalité des femmes (70,3% contre 29,7%, P-value=0,016), indépendamment de l'âge (Jin et al., 2020). Une autre étude portant sur 425 patients atteints de Covid-19 a indiqué que 56% des patients atteints du Covid-19 étaient du sexe masculin étaient des hommes (Q. Li et al., 2020a). Corrélativement, à notre étude, le sexe masculin (P-value=0,005) était le plus touché par rapport au sexe féminin dans les deux sujets ayant la forme grave et bénigne (figure 15).

Chez les patients atteints du SRAS-CoV-2, le rôle du sexe dans la sévérité a été observé, donc être un homme double le risque de développer une infection par la Covid-19. Des études ont expliqué l'effet de la différence de sexe dans la mortalité par la Covid-19 par une expression plus élevée du récepteur ACE2 chez les hommes (Y. Zhang et al., 2021). La sensibilité réduite des femmes aux infections virales pourrait être attribuée à la protection contre le chromosome X et les hormones sexuelles, qui jouent un rôle important dans l'immunité innée et adaptative (T. Chen et al., 2020). Le récepteur de type Toll 7 (TLR7) est essentiel à l'induction de l'immunité antivirale, il est présent sur le chromosome X. Par rapport aux hormones sexuelles, la protéine ACE2 est exprimée dans de nombreux tissus dont le testicule, ces pistes pourraient être explorées pour mieux identifier l'influence des hormones sexuelles sur la capacité de se défendre contre les maladies virales (Pugeat et al., 2020).

2. L'âge :

Nous avons observé que les patients âgés représentent la catégorie la plus sensible à l'infection (figure 16), ce qui est cohérent avec une étude antérieure menée par (T. Chen et al., 2020) qui montre que l'âge moyen des patients était de 55,5 ans. Le pourcentage des patients âgés ayant de la forme grave (30,06%) était plus que les patients âgés ayant de la forme bénigne (21,86%). Ainsi, les personnes âgées ont un risque élevé de présenter des complications du Covid-19. Les personnes âgées avaient des réponses innées de l'hôte plus fortes à l'infection virale avec une augmentation de l'expression différentielle des gènes associés à l'inflammation, ils ont un risque élevé de présenter des complications du Covid-19. Les patients avec un âge avancé ont une réponse immunitaire probablement plus faible ;

CHAPITRE III Résultat Et Discussion

par conséquent, ils sont plus susceptibles de développer un syndrome de détresse respiratoire aiguë et la mortalité (Albitar et al., 2020).

3. Les comorbidités :

Des études antérieures ont décrit que la présence des comorbidités fréquentes augmentent le risque des patients atteints de Covid-19 (Wang et al., 2020). Ceci est en accord avec notre étude (tableau 4), les comorbidités étaient présentes chez la moitié des patients. Le diabète est la comorbidité la plus courante (239 [83,56%]) avec (OR, 0,04 ; IC 95% : 0,01 à 0,18 ; P-value=0,000), suivie d'hypertension (138 [48,25%]) avec (OR, 0,18 ; IC 95% : 0,06 à 0,50 ; P-value=0,000), des maladies cardiovasculaires (117 [40,9%]) avec (OR, 9,08 ; IC 95% : 5,27 à 15,63 ; P-value=0,000), ce qui est similaire avec l'étude de Wang et al., qui a été sur 1558 patients atteints de Covid-19 parmi eux y'avait des sujets avec des comorbidités dont l'hypertension (OR : 2,29, P-value< 0,001), le diabète (OR : 2,47, P < 0,001), maladie pulmonaire obstructive (OR : 5,97, P-value< 0,001), les maladies cardiovasculaires (OR : 2,93, P-value< 0,001) (Wang et al., 2020).

Cependant pour les maladies pulmonaires y compris l'asthme qui était moins fréquent chez notre population (42 [15%]) avec (OR, 0,77 ; IC 95% : 0,40 à 1,49 ; P-value=0,451), dans ce contexte plusieurs études épidémiologiques montrent que les patients asthmatiques ne semblent pas présenter de risque accru de formes graves de Covid-19, contrairement à d'autres pathologies chroniques (Underner et al., 2021).

L'étude de Zhang et al., et Guan et al rejoint nos constatations dont aucune de différence significative n'a été observé entre la prévalence de l'asthme et la sévérité de la maladie Covid-19, ils ont trouvé que l'asthme n'était pas retrouvé comme étant un facteur de risque (Y. Zhang et al., 2021) (Guan et al., 2020).

Peters et al., ont montré que l'expression du récepteur ACE2 est également diminuée dans les cellules épithéliales des voies aériennes chez des patients traités par corticostéroïdes (traitement de l'asthme), ce qui pourrait éventuellement conférer aux corticoïdes inhalés un effet protecteur vis-à-vis du virus (Peters et al., 2020).

Les comorbidités sont donc associées à un risque plus élevé du Covid-19. En effet, la Covid-19 et une mortalité élevée sont associés au diabète. Cela pourrait être attribué à une immunité innée altérée qui est la première ligne de défense contre le SRAS-CoV-2, à une inflammation chronique ou à une coagulopathie chez les patients atteints de diabète. Il a été démontré que les traitements du diabète et de l'hypertension avec des inhibiteurs de l'enzyme

CHAPITRE III Résultat Et Discussion

de conversion de l'angiotensine et des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II de type I augmentent l'expression de l'ACE2, ce qui augmente par conséquent le risque de développer un Covid-19 sévère et mortel (Albitar et al., 2020).

4. Les symptômes :

Les résultats du tableau 4, montrent les symptômes les plus courants chez les groupes étudiés au début de la maladie qui étaient la toux sèche (270 [94,4%]), la fièvre (254 [88,9%]), l'anosmie (276 [96,5%]) et l'agueusie (264 [92,3%]), par contre les symptômes les moins courants étaient la diarrhée (156 [54,7%]), les courbatures (180 [63,1%]) et l'asthénie (166 [58,2%]). Ce qui est en désaccord avec l'étude de Wang et al., qui déterminent les symptômes les plus courants au début de la maladie étaient la fièvre (136 [98,6 %]), la fatigue (96 [69,6 %]), la toux sèche (82 [59,4 %]), la myalgie (48 [34,8 %]) et la dyspnée (43 [31,2 %]) et les symptômes moins courants étaient les maux de tête, les étourdissements, les douleurs abdominales, la diarrhée, les nausées et les vomissements. En revanche, il y a une différence significative ($P\text{-value}=0,038$) pour la fièvre dans notre étude cela qui montre que la réponse systémique de la phase aiguë de l'inflammation se caractérise par un certain nombre de signes cardinaux dont le principal symptôme est la fièvre (Engler, 1996).

5. Test PCR :

Les tests RT-PCR utilisés pour détecter l'ARN du SARS-CoV-2 dans les échantillons cliniques, ils sont parmi les tests moléculaires utilisés pour le diagnostic de laboratoire standard pour confirmer l'infection par le SRAS-CoV-2. Les résultats du test PCR montrent que la majorité de notre population avait ($P\text{-value}=0,000$) un test PCR positif (figure 18), les patients qui avaient la forme grave (48,25%) présentent une fréquence plus importante que les patients qui ayant la forme bénigne (42,3%), les cas suspects (2,45%) et négatif (7%) présentaient une fréquence très faible. Les cas suspects et les patients qui ont des résultats négatifs du test PCR mais ils ont les symptômes de la Covid-19, ils ont peut-être été infectés par une grippe saisonnière ou bien son test PCR était un test faux négatif. Au total, le diagnostic de certitude repose sur l'identification du virus par le test PCR effectuée sur prélèvements respiratoires. Cependant, devant l'accessibilité à la PCR parfois limitée et la fréquence élevée de faux négatifs de cette technique, le diagnostic de Covid-19 peut être porté par l'association de signes cliniques évocateurs, d'une image scannographique compatible et des tests immunologiques (test rapide d'IgM et IgG).

CHAPITRE III Résultat Et Discussion

6. Les cellules sanguines :

En outre le tableau 5 représente différents sous-ensembles de cellules sanguines, y compris les globules blancs, les globules rouges, l'hémoglobine et les plaquettes. Cependant notre étude montre que le niveau de globules blancs a augmenté significativement chez les patients atteints de la forme grave ($9,69 \pm 5,89 \times 10^9 /L$, plage normale $4,3$ à $5,8 \times 10^9 /L$; P-value=0,04) que chez les patients atteints de la forme bénigne ($8,94 \pm 5,14 \times 10^9 /L$; P-value=0,04). Ces résultats sont cohérents avec l'étude de Qi et al., ou les résultats montrent que le nombre de globules blancs chez les patients atteints de la forme grave au Covid-19 a augmenté de manière significative par rapport à la plage normale ($7,69 \pm 1,61 \times 10^9 /L$, plage normale $4,3$ à $5,8 \times 10^9 /L$), tandis que les globules blancs des patients présentant une infection légère ($4,98 \pm 0,55 \times 10^9 /L$) étaient toujours dans la plage normale. Cela pourrait être attribué à une immunité innée altérée qui est la première ligne de défense contre le SRAS-CoV-2. Il est bien connu que les globules blancs jouent un rôle important dans la défense de l'organisme contre les pathogènes, une augmentation de globules blancs est souvent due à la réponse normale de l'organisme pour combattre une infections (Mary Territo, 2020). (*Présentation des maladies des globules blancs - Troubles du sang*, s. d.)

Par rapport au niveau des autres cellules n'était pas significativement différent entre les patients atteints d'une infection Covid-19 grave et bénigne, elles sont tous dans la plage normale.

7. Les indicateurs de coagulation sanguine :

Plusieurs études ont rapporté des paramètres de coagulation anormaux, notamment chez des patients atteints de pneumonie associée au Covid-19. Dans la figure 19, les études ont rapporté des données de dosage des D-dimères, la vitesse de sédimentation, TP et INR chez les patients atteints de la forme grave et bénigne. La vitesse de sédimentation était extrêmement élevée chez 50,70% des patients qui avaient la forme grave ($64,34 \pm 32,17$ mm, plage normale de 3 à 7 mm) que chez 38,11% des patients qui avaient la forme bénigne ($68,91 \pm 34,73$ mm). Notamment, le dosage des D-dimères qui a été effectué chez 91 (31,81%) patients, nous avons observé que les taux élevés des D-dimères étaient plus élevées chez 45,05% des patients ayant la forme grave ($1743,14 \pm 1964,95$ ng/ml, plage normale ≤ 500 ng/ml) que 29,67% des patients avec la forme bénigne ($1518,79 \pm 1396,78$ ng/ml). Nos résultats statistiquement parlant ne sont pas significatifs car l'échantillon n'est pas aussi important mais les constatations sont similaire à celles de Chen et al., qui ont trouvé une augmentation d'environ sept fois des valeurs des D-dimères chez

CHAPITRE III Résultat Et Discussion

les cas graves de Covid-19 à l'hôpital (la médiane est égale à 4,6 ug / ml, IQR: 1,3-21,0 ug / ml) par rapport aux cas bénins (la médiane est égale à 0,6 ug / ml, IQR: 0,3-1,3 ug / ml), et les résultats de Qi et al., qui suggèrent que le taux des D-dimères chez les patients atteints de la forme grave du Covid-19 marquent une augmentation anormale voir une dizaines de fois plus supérieures à la plage normale ($5,54 \pm 2,36$ mg/L, plage normale 0-1,5 mg/L). Ces patients ont un risque élevé de développer une coagulopathie, qui est caractérisée par des élévations des D-dimères, est associée à la sévérité et à la mortalité chez les patients atteints de Covid-19. Ceci peut être expliqué, d'une part, par un déséquilibre entre la coagulation et l'inflammation qui peut entraîner une hyper coagulation (Colling & Kanthi, 2020).

L'élévation des D-dimères a indiqué un état d'hypercoagulabilité chez les patients atteints de Covid-19, qui pourrait être attribué à plusieurs raisons : les infections virales s'accompagnent généralement d'une réponse pro-inflammatoire agressive et d'un contrôle insuffisant d'une réponse anti-inflammatoire, cela pourrait induire le dysfonctionnement des cellules endothéliales, entraînant une génération excessive de thrombine (Y. Zhang et al., 2021).

En revanche, le taux de la prothrombine (TP) et l'INR chez les patients qui avaient la forme grave et bénigne étaient dans la plage normale, ce qui est contradictoire avec l'étude de Qi et al., qui montre que les patients ayant la forme grave ont marqué une augmentation du taux de TP ($74,23 \pm 9,19$ % contre $95,59 \pm 12,08$ %).

La comparaison des indicateurs liés à la fonction de coagulation des patients atteints de la forme grave et bénigne au Covid-19 dans notre étude a révélé que les patients atteints d'une maladie grave avaient des taux des D-dimères et la vitesse de sédimentation extrêmement élevés, sauf que le taux de la prothrombine était dans les normes.

8. Le groupage sanguin :

Nous avons constaté que les groupes sanguins ABO présentaient une association avec l'infection par le SRAS-CoV-2, Une étude de Zhao et al., sur la distribution des groupes sanguins chez 1775 patients atteints de la maladie Covid-19 de l'hôpital de Wuhan Jinyintan montre que le groupe sanguin A était associé à un risque plus élevé de contracter le Covid-19 par rapport aux autres groupes sanguins, la proportion de groupe sanguin A chez les patients atteints de Covid-19 était significativement plus élevée que celle des personnes normales, étant de 37,75 % chez les premiers contre 32,16 % chez les seconds (P-value < 0,001). Ces résultats sont cohérents avec les notre qui suggèrent que le groupe sanguin le plus touché significativement (P-value=0,005) chez les patients atteints de la

CHAPITRE III Résultat Et Discussion

forme grave et bénigne est le groupe A+ (17,83% et 12,58% ; respectivement) parmi les groupes du rhésus positif et A- (5,6% et 0,35% ; respectivement) parmi les groupes du rhésus négatif (figure 20). Plusieurs études ont montré que le groupe sanguin A peut avoir une plus grande sensibilité à la maladie, que le groupe sanguin O peut être associés à un risque légèrement plus faible d'infection par le SRAS-CoV-2 et de maladie grave au Covid-19, donc il est considéré comme un facteur de protection contre l'infection (protecteur) (Solmaz & Araç, 2021) (Y. Zhang et al., 2021) (Zaidi et al., 2020). Ces résultats sont similaires à nos résultats qui montrent un faible pourcentage du groupe sanguin O positif (0,35% contre 0,70%) et O négatif (1,4% contre 0,35%) chez les deux formes grave et bénigne respectivement.

Une autre étude montre qu'il y a une association de la protéine S du virus avec le récepteur cellulaire ACE2, préalable à l'infection, est inhibée par l'anticorps anti-A, ces anticorps peuvent bloquer l'interaction entre le virus et son récepteur, assurant ainsi une protection (Guillon et al., 2008).

9. Le nombre de cellules sanguines lymphocytes, neutrophiles et monocytes :

Il est important de rappeler les concepts de base de la réponse immunitaire pour bien comprendre l'immunité vis-à-vis du SRAS-CoV-2, l'immunité innée est la première ligne de défense contre les agents pathogènes et provient de la lignée germinale à travers les neutrophiles, les monocytes et les macrophages, et les cellules tueuses naturelles (NK). Alors que l'immunité adaptative principalement via les cellules T et les cellules B (dos Santos, 2021). Comme il est connu que les neutrophiles, lymphocytes et monocytes sont parmi les types de cellules de globules blancs, donc ils sont à la première ligne de défense contre les infections (Mary Territo, 2020). (*Présentation des maladies des globules blancs - Troubles du sang*, s. d.).

Nous rapportons ici que le système immunitaire a été dérégulé (figures 21, 22 et 23) ceci est traduit par le fait que les lymphocytes et les monocytes ont des taux extrêmement élevé que le taux normal chez les patients atteints de la forme grave comparativement à ceux ayant la forme bénigne. Ainsi que les neutrophiles avaient un taux plus élevé que le taux normal chez les patients avec la forme grave par rapport à ceux avec la forme bénigne. Nos résultats cohérent avec ceux de Qui et al., et Qi et al., qui montrent que la plupart des patients avaient tendance à avoir une lymphopénie (la diminution des taux de lymphocytes), des pourcentages plus faibles de monocytes et des taux élevés de neutrophiles. Cette diminution de nombre total de lymphocytes indique que le coronavirus consomme de

CHAPITRE III Résultat Et Discussion

nombreuses cellules immunitaires et inhibe la fonction immunitaire cellulaire du corps (Qui et al., 2020 ; Qi et al., 2021). Sur la base de ces données, nous suggérons qu'une réponse inflammatoire très prononcée s'est produite dans l'organisme des patients atteints d'une forme grave au Covid-19 et que le système immunitaire subit des dommages sur les cellules immunitaires.

Nos résultats soutient ceux de Elshazli et al., qu'un nombre élevé de globules blancs avec lymphopénie pourrait être considéré comme un critère de diagnostic différentiel pour Covid-19 (Elshazli et al., 2020).

Les neutrophiles soient un effecteur majeur de l'inflammation aiguë, plusieurs éléments indiquent qu'ils contribuent également aux états inflammatoires chroniques et aux réponses immunitaires adaptatives (Kolaczowska & Kubes, 2013). Les neutrophiles et les monocytes/macrophages sont recrutés sur le site de l'infection et peuvent provoquer une surproduction de cytokines pro-inflammatoires impliqués dans l'immunopathologie du Covid-19 connu sous le nom de tempête de cytokines, la lymphocytopénie T a été inversement corrélée à une augmentation des cytokines pro-inflammatoires périphériques chez les patients Covid-19 (dos Santos, 2021).

Une chute soudaine des lymphocytes T est présente comme une réponse de phase aiguë du SRAS-CoV-2, qui revient à la normale plus tard tout au long de la maladie (Nasab et al., 2020), elle peuvent facilement conduire à des infections microbiennes, qui favorisent davantage l'activation et le recrutement des neutrophiles dans le sang des patients (J.-K. Yang et al., 2010).

10. Les facteurs de l'inflammation :

Nous avons observé que les niveaux d'indicateur d'inflammation chez les patients gravement infectés par le Covid-19, y compris la protéine C-réactive (CRP) était significativement ($P\text{-value}=0,000$) augmenté chez les patients atteints de la forme grave (51,04%) que chez les patients atteints de la forme bénigne (42,3%) (Figure 24). Ces changements dans l'indicateur d'inflammation de la CRP ont également été rapportés par d'autres études de (Chuan Qui et al., 2020) (Qi et al., 2021a).

La protéine C-réactive est une protéine de phase aiguë responsable de l'élimination des agents pathogènes par le système du complément et de l'amélioration de la phagocytose, elle est rapidement synthétisée par les hépatocytes lorsqu'elle est stimulée par l'inflammation. Elle se lie à une variété d'agents pathogènes eucaryotes et procaryotes, facilitant l'activation

CHAPITRE III Résultat Et Discussion

du complément par la voie classique, indiquant une activation immunitaire, une infiltration lymphocytaire, une consommation de molécules immunitaires et une épidémie d'inflammation (Chen et al., 2020). Le système immunitaire a réagi plus vigoureusement en produisant diverses molécules immunitaires et la production de la CRP au-delà de la limite seuil peut entraîner un dysfonctionnement de divers systèmes organiques chez les patients infectés par la Covid-19 (Sahu et al., 2020).

Le test de CRP peut être utile comme indicateur précoce de maladie grave et aider les médecins à stratifier les patients pour le transfert en unité de soins intensifs (N. Chen et al., 2020).

Chez 70 (24,47%) patients, les taux élevés des IgM chez les patients qui avaient la forme bénigne est plus élevé que chez les patients ayant la de la forme grave, par contre les taux élevés des IgG chez les patients atteints de la forme grave est plus élevé que la forme bénigne. Nos données statistiquement parlant ne sont pas significatifs car l'échantillon n'est pas aussi important mais les résultats sont similaires à l'étude précédente de Xie et al qui montrent que les IgM étaient plus faibles tandis que les IgG étaient plus élevées chez les patients présentant une forme grave. Ces résultats indiquent uniquement la présence du virus SRAS-CoV-2 chez les patients et suggèrent que les patients ayant la forme grave pourraient subir un temps d'exposition au virus plus long et développer une réponse inflammatoire plus sévère.

11. Les tests biochimiques :

Les données des patients atteints d'une forme grave ou bénigne au Covid-19 accompagnée de diabète, d'hypertension ou des maladies cardiovasculaires ont également été collectées, nos résultats révèlent qu'il y a une hyperglycémie chez les patients atteints de la forme grave ($1,93 \pm 1,06$ g/l, plage normale de 0,70 à 1,20 g/l ; P-value=0,016) plus que chez les patients atteints de la forme bénigne ($1,90 \pm 1,06$ g/l), ce qui similaire avec l'étude précédente (Q. Li et al., 2020b). L'augmentation de la glycémie lors de l'admission à l'hôpital était associée à de moins bons résultats chez les patients atteints de Covid-19 léger, modéré et sévère, ainsi, une suractivation du système immunitaire inné peut être responsable de moins bons résultats chez les patients hyperglycémiques touchés par Covid-19 (Sardu et al., 2020).

Cependant, la localisation de l'expression de l'ACE 2 dans le pancréas chez les patients atteints du SRAS-CoV-2 a été signalée comme endommageant les îlots, entraînant une

CHAPITRE III Résultat Et Discussion

hyperglycémie, cette découverte suggère que l'hyperglycémie peut également être un indicateur de Covid-19 sévère (Q. Li et al., 2020b).

L'hyperglycémie elle peut être expliquée par l'hypersécrétion de glucocorticoïdes endogènes secondaire dans le contexte de stress induit par l'infection ou par l'utilisation de corticoïdes à visée thérapeutique (Plaçaïsa et Richier, 2020).

L'infection au Covid-19 provoque des réponses systémiques dans le corps, y compris le foie, les reins, le cœur. Dans la présente étude, nous avons constaté que les patients atteints de la forme bénigne au Covid-19 ont considérablement des taux normaux d'ALAT et créatinine, le taux d'ASAT est un peu élevé chez les patients qui ont de la forme grave, Nos résultats statistiquement parlant ne sont pas significatifs car l'échantillon n'est pas aussi important mais les constatations sont cohérent à celles de (Qi et al., 2021a).

En particulier les niveaux d'urée sont significativement plus élevés que la plage normale chez les patients qui avaient la forme grave ($0,71 \pm 1,33$ g/l, plage normale de 0,10 à 0,45 g/l ; P-value=0,043) comparativement à ceux qui avaient la forme bénigne.

Notre recherche bibliographique a attiré notre attention aux lésions cardiaques chez les patients infectés par Covid-19 à cause des niveaux élevés de la troponine chez les patients atteints de la forme grave d'une manière significative ($251,86 \pm 653,69$ ng/l, plage normale < 26 ng/l ; P=0,010), ce qui est similaire à l'étude de Qi et al qui ont constaté que les niveaux des enzymes myocardiques y compris CK, LDH, CK-MB, proBNP et Myo (en particulier LDH et proBNP) qui sont des enzymes spécifiques à la fonction cardiaque, sont extrêmement élevés chez les patients atteints de graves infection par Covid-19. Ce résultat suggère que les patients atteints d'une infection grave au Covid-19 ont une fonction cardiaque anormale et peuvent même avoir une insuffisance cardiaque. Pour cela il est indispensable de signaler que la troponine cardiaque est le principal biomarqueur pour le diagnostic de nécrose myocardique dans un syndrome coronarien aigu, un niveau élevé de troponine peut être trouvé dans l'insuffisance cardiaque aiguë et chronique et sa présence serait due à de multiples processus physiopathologiques différents (Wettersten et Maisel, 2015).

Dans l'ensemble, ces données reflètent comment les patients atteints d'une infection grave au Covid-19 ont un phénotype de dysfonctionnement métabolique systémique et peuvent avoir des dommages au foie, aux reins et au cœur. (Qi et al., 2021b).

CHAPITRE III Résultat Et Discussion

Lors des tests d'électrolytes sériques, nous avons constaté que les niveaux de Na⁺ et K⁺ étaient tous normaux chez les patients infectés par Covid-19, ce qui est cohérent avec l'étude précédente (Qi et al., 2021b).

Autrement dit que l'ACE2 étant le principal récepteur cellulaire du SRAS-CoV-2, il a été suggéré qu'une forte expression d'ACE2 conduisait à une susceptibilité accrue à l'infection. Tandis que l'ACE2 est fortement exprimé dans les poumons, le cœur, le tube digestif, les reins, le foie, le pancréas, le cerveau, etc. La Covid-19 va provoquer des atteintes respiratoires, cardiologiques, digestives, rénales, hépatiques, neurologiques, etc (Bonny et al., 2020). C'est pourquoi nous constatons des niveaux élevés et bas dans les paramètres biochimiques.

CONCLUSION

CONCLUSION

La connaissance des profils des formes modérées et sévères du Covid-19 contribuerait à faire progresser les stratégies de contrôle de l'infection en Algérie. Les patients infectés par Covid-19 peuvent développer une pneumonie grave et bénigne, dans notre étude rétrospective analytique nous avons analysé les données de laboratoire de 286 patients hospitalisés au niveau de trois établissements de Constantine, 165 patients avec la forme grave et 121 patients avec une forme bénigne.

Ce travail a pour but d'exploiter les bilans biologiques et immunologiques chez des différents groupes de sujets atteints du Covid-19 de forme bénigne et grave.

Dans la présente étude, nous avons d'abord analysé la différence entre les caractéristiques cliniques et la classification des cellules sanguines des patients atteints d'une infection Covid-19 légère et sévère. Nos résultats montrent qu'il est plus susceptible d'infecter les hommes plus âgés avec le groupe sanguin le plus touché était le groupe sanguin A, ainsi que le groupe O était défini comme un groupe sanguin protecteur contre l'infection. 90,55% de la population avait un PCR positif, dont 48,25% qui ont d'une forme grave et 42,3% de la forme bénigne.

Cette étude suggère que le diabète, l'hypertension, les maladies cardiovasculaires et l'asthme sont des facteurs de risque importants pour les patients Covid-19. Les symptômes les plus courants étaient la toux sèche, la fièvre, l'anosmie et l'agueusie chez les patients qui ont une forme grave plus que chez les patients qui ont la forme bénigne.

Divers paramètres de laboratoire anormaux, notamment des paramètres hématologiques, inflammatoires et immunologiques, qui auraient été en augmentation ou diminution tout au long de l'épidémie de Covid-19.

Nous avons également étudié les réponses immunitaires chez les patients atteints de Covid-19, nos données montrent que les résultats du nombre des globules blancs chez les patients atteints de la forme grave du Covid-19 est significativement plus important que celui des patients ayant la forme bénigne. Aussi que les taux bas des lymphocytes et des monocytes étaient presque similaire chez les patients qui ont une maladie grave et bénigne, alors que les patients atteints d'une forme grave avaient des taux élevés des neutrophiles plus que les patients atteints de la forme bénigne, ce qui confirme que les patients atteints d'une infection Covid-19 ont un système immunitaire un peu dérégulé.

CONCLUSION

Nos résultats montrent également que les patients atteints d'une infection Covid-19 grave présentent des dysfonctionnements de coagulation importants, une augmentation de la vitesse de sédimentation et les D-Dimères par contre le temps de prothrombine et l'INR étaient dans la plage normale, le dysfonctionnement de la coagulation peut-être la raison pour laquelle des dommages au cœur, aux reins et au foie se produisent.

Une association significative de la CRP avec la sévérité de la maladie avec des taux extrêmement élevés chez les patients atteints d'une maladie grave et bénigne, ainsi que des faibles taux des IgM et des taux élevés des IgG, le dérèglement de ces facteurs de l'inflammation indiquent uniquement la présence du virus SARS-CoV-2 chez les patients.

Des anomalies au niveau des paramètres biochimiques ont été rapportées dans cette étude, une hyperglycémie était courante chez les patients qui ont la forme grave et bénigne, une élévation significative de l'urée et troponine, des niveaux d'ASAT élevé chez les patients atteints d'une forme grave. Ces résultats confirment que l'entrée du SRAS-CoV dans les cellules hôtes humaines est principalement médiée par le récepteur cellulaire ACE2 qui est exprimé dans divers organes humains (le cœur, les vaisseaux sanguins, les intestins, les poumons, les reins, le cerveau...) l'expression élevée de l'ACE2 au niveau des organes augmente la susceptibilité à l'infection et laisse des dommages et dysfonctionnement au niveau de ces organes.

Cette étude a déterminé, dans le contexte pandémique actuel, le profil clinique et biologique des patients Constantinois hospitalisés atteints au Covid-19.

*Références
bibliographiques*

Référence bibliographiques

Références bibliographiques:

12. *Covid-19-et-grossesse.pdf*. (s. d.). Consulté 7 septembre 2021, à l'adresse <https://el-hakim.net/images/Covid19/12.Covid-19-et-grossesse.pdf>
- Abdelhafiz, A. S., Mohammed, Z., Ibrahim, M. E., Ziady, H. H., Alorabi, M., Ayyad, M., & Sultan, E. A. (2020). Knowledge, Perceptions, and Attitude of Egyptians Towards the Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Journal of Community Health, 45*(5), 881- 890. <https://doi.org/10.1007/s10900-020-00827-7>
- Aérosol et stabilité de surface du SARS-CoV-2 par rapport au SARS-CoV-1 | NEJM*. (s. d.). Consulté 6 septembre 2021, à l'adresse <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmc2004973>
- Akira, S., Taga, T., & Kishimoto, T. (1993). Interleukin-6 in biology and medicine. *Advances in Immunology, 54*, 1- 78. [https://doi.org/10.1016/s0065-2776\(08\)60532-5](https://doi.org/10.1016/s0065-2776(08)60532-5)
- Albitar, O., Ballouze, R., Ooi, J. P., & Sheikh Ghadzi, S. M. (2020). Risk factors for mortality among COVID-19 patients. *Diabetes Research and Clinical Practice, 166*, 108293. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108293>
- Astuti, I. & Ysrafil. (2020). Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) : An overview of viral structure and host response. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews, 14*(4), 407- 412. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.020>
- Aymen, B., & Hichem, B. (2020). *Prévalence des mesures de protection personnelle, des problèmes potentiels et des symptômes associés au COVID-19 pendant le confinement en Algérie*. [Thesis]. <https://dspace.univ-bba.dz:443/xmlui/handle/123456789/346>
- Bar-On, Y. M., Flamholz, A., Phillips, R., & Milo, R. (2020). SARS-CoV-2 (COVID-19) by the numbers. *eLife, 9*, e57309. <https://doi.org/10.7554/eLife.57309>
- Bianchi, M., Benvenuto, D., Giovanetti, M., Angeletti, S., Ciccozzi, M., & Pascarella, S. (2020). Sars-CoV-2 Envelope and Membrane Proteins : Structural Differences Linked to Virus Characteristics? *BioMed Research International, 2020*, e4389089. <https://doi.org/10.1155/2020/4389089>

Référence bibliographiques

- Bikdeli, B., Madhavan, M. V., Jimenez, D., Chuich, T., Dreyfus, I., Driggin, E., Nigoghossian, C. D., Ageno, W., Madjid, M., Guo, Y., Tang, L. V., Hu, Y., Giri, J., Cushman, M., Quéré, I., Dimakakos, E. P., Gibson, C. M., Lippi, G., Favaloro, E. J., ... Lip, G. Y. H. (2020). COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease : Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up. *Journal of the American College of Cardiology*, 75(23), 2950- 2973. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.031>
- Bilinska, K., Jakubowska, P., Von Bartheld, C. S., & Butowt, R. (2020). Expression of the SARS-CoV-2 Entry Proteins, ACE2 and TMPRSS2, in Cells of the Olfactory Epithelium : Identification of Cell Types and Trends with Age. *ACS Chemical Neuroscience*, aacschemneuro.0c00210. <https://doi.org/10.1021/acschemneuro.0c00210>
- Bonny, V., Maillard, A., Mousseaux, C., Plaçais, L., & Richier, Q. (2020). COVID-19 : Physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages. *La Revue De Medecine Interne*, 41(6), 375- 389. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2020.05.003>
- Bourgonje, A. R., Abdulle, A. E., Timens, W., Hillebrands, J., Navis, G. J., Gordijn, S. J., Bolling, M. C., Dijkstra, G., Voors, A. A., Osterhaus, A. D. M. E., van der Voort, P. H. J., Mulder, D. J., & van Goor, H. (2020). Angiotensin-converting enzyme-2 (ACE2), SARS-CoV-2 and pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *The Journal of Pathology*, 10.1002/path.5471. <https://doi.org/10.1002/path.5471>
- Bourouiba, L. (2020). Turbulent Gas Clouds and Respiratory Pathogen Emissions : Potential Implications for Reducing Transmission of COVID-19. *JAMA*, 323(18), 1837- 1838. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4756>
- Brugère-Picoux, J. (2020, mars 17). *Covid-19 : Origine de la zoonose et modes de contamination*. La Fondation Droit Animal, Ethique et Sciences. <https://www.fondation-droit-animal.org/105-covid-19-origine-animale-et-modes-de-contamination/>
- Callaway, E. (2021). Coronavirus variants get Greek names—But will scientists use them? *Nature*, 594(7862), 162- 162. <https://doi.org/10.1038/d41586-021-01483-0>

Référence bibliographiques

- Canada, A. de la santé publique du. (2020, décembre 1). *Dépistage de la COVID-19 : Diagnostic et méthodes de dépistage* [Éducation et sensibilisation]. <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/maladies/2019-nouveau-coronavirus/symptomes/tests-depistage/diagnostic.html>
- Cao, X. (2020). COVID-19 : Immunopathology and its implications for therapy. *Nature Reviews Immunology*, 20(5), 269- 270. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0308-3>
- Casella, M., Rajnik, M., Aleem, A., Dulebohn, S. C., & Di Napoli, R. (2021). Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>
- CDC. (2020, février 11). *Cases, Data, and Surveillance*. Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/covid-data/investigations-discovery/assessing-risk-factors.html>
- Channappanavar, R., & Perlman, S. (2017). Pathogenic human coronavirus infections : Causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Seminars in Immunopathology*, 39(5), 529- 539. <https://doi.org/10.1007/s00281-017-0629-x>
- Chen, L., Li, X., Chen, M., Feng, Y., & Xiong, C. (2020). The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. *Cardiovascular Research*, 116(6), 1097- 1100. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa078>
- Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., Han, Y., Qiu, Y., Wang, J., Liu, Y., Wei, Y., Xia, J., Yu, T., Zhang, X., & Zhang, L. (2020). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China : A descriptive study. *Lancet (London, England)*, 395(10223), 507- 513. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
- Chen, T., Wu, D., Chen, H., Yan, W., Yang, D., Chen, G., Ma, K., Xu, D., Yu, H., Wang, H., Wang, T., Guo, W., Chen, J., Ding, C., Zhang, X., Huang, J., Han, M., Li, S., Luo, X., ... Ning, Q. (2020). Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019 : Retrospective study. *The BMJ*, 368, m1091. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1091>

Référence bibliographiques

Colling, M. E., & Kanthi, Y. (2020). COVID–19-associated coagulopathy : An exploration of mechanisms. *Vascular Medicine (London, England)*, 25(5), 471- 478.
<https://doi.org/10.1177/1358863X20932640>

Comprendre la différence entre les tests COVID-19 | Biron. (s. d.). Consulté 15 septembre 2021, à l'adresse <https://www.biron.com/fr/actualites/sante-a-a-z/les-multiples-facons-de-depister-la-covid-19/>

Conti, P., Ronconi, G., Caraffa, A., Gallenga, C., Ross, R., Frydas, I., & Kritas, S. (2020). Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVID-19 or SARS-CoV-2) : Anti-inflammatory strategies. *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents*, 34(2), 327- 331. <https://doi.org/10.23812/CONTI-E>

Coronavirus. (s. d.). Consulté 10 septembre 2021, à l'adresse <https://www.who.int/westernpacific/health-topics/coronavirus>

Coronavirus et Covid-19 · Inserm, La science pour la santé. (s. d.). Inserm. Consulté 5 septembre 2021, à l'adresse <https://www.inserm.fr/dossier/coronavirus-sars-cov-et-mers-cov/>

Covid-19 : Ce que l'on sait sur ce virus qui intrigue toujours. (s. d.). Consulté 6 septembre 2021, à l'adresse <https://www.la-croix.com/Sciences-et-ethique/Covid-19-lon-sait-virus-intrigue-toujours-2020-11-17-1201124995>

COVID-19 : Durée des symptômes, contagion et durée d'isolement. (s. d.). *Qare.* Consulté 6 septembre 2021, à l'adresse <https://www.qare.fr/sante/coronavirus/duree/>

COVID-19 morphologie des structures virales, avec : Image vectorielle de stock (libre de droits) 1682974321. (s. d.). Shutterstock.com. Consulté 6 septembre 2021, à l'adresse <https://www.shutterstock.com/image-vector/covid19-morphology-virus-structures-labels-spike-1682974321>

CoVid-19 : Une réponse immunitaire forte pendant 5 mois. (s. d.). France Culture. Consulté 6 septembre 2021, à l'adresse <https://www.franceculture.fr/emissions/le-journal-des-sciences/le-journal-des-sciences-du-lundi-02-novembre-2020>

Référence bibliographiques

COVID-19—OIE - World Organisation for Animal Health. (s. d.). Consulté 10 septembre 2021, à l'adresse <https://www.oie.int/en/what-we-offer/emergency-and-resilience/covid-19/>

Cvc_908_dossier_i.pdf. (s. d.). Consulté 6 septembre 2021, à l'adresse https://aicvf.org/files/2020/07/cvc_908_dossier_i.pdf

Développement et application clinique d'un test rapide d'anticorps combinés IgM-IgG pour le diagnostic d'infection par le SRAS-CoV-2—Li—2020—Journal of Medical Virology—Wiley Online Library. (s. d.). Consulté 6 septembre 2021, à l'adresse <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jmv.25727>

Doctissimo. (s. d.). *CRP ou Protéine C réactive*. Doctissimo. Consulté 7 septembre 2021, à l'adresse https://www.doctissimo.fr/html/sante/analyses/ana_proteines07.htm

Donoghue, M., Hsieh, F., Baronas, E., Godbout, K., Gosselin, M., Stagliano, N., Donovan, M., Woolf, B., Robison, K., Jeyaseelan, R., Breitbart, R. E., & Acton, S. (2000). A Novel Angiotensin-Converting Enzyme-Related Carboxypeptidase (ACE2) Converts Angiotensin I to Angiotensin 1-9. *Circulation Research*, 87(5), e1- e9. <https://doi.org/10.1161/01.RES.87.5.e1>

dos Santos, W. G. (2021). Impact of virus genetic variability and host immunity for the success of COVID-19 vaccines. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 136, 111272. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111272>

Du, Z. S., Yanfeng Xu, Linlin Bao, Ling Zhang, Pin Yu, Yajin Qu, Hua Zhu, Wenjie Zhao, Yunlin Han and Chuan Qin; Fang Li, Lanying. (2019). *English : Schematic representation of the genome organization and functional domains of S protein for SARS-CoV and MERS-CoV. The single-stranded RNA genomes of SARS-CoV and MERS-CoV encode two large genes, the ORF1a and ORF1b genes, which encode 16 non-structural proteins (nsp1–nsp16) that are highly conserved throughout coronaviruses. The structural genes encode the structural proteins, spike (S), envelope (E), membrane (M), and nucleocapsid (N), which are common features to all coronaviruses. The accessory genes (shades of green) are unique to different*

Référence bibliographiques

coronaviruses in terms of number, genomic organization, sequence, and function. The structure of each S protein is shown beneath the genome organization. The S protein mainly contains the S1 and S2 subunits. The residue numbers in each region represent their positions in the S protein of SARS and MERS, respectively. The S1/S2 cleavage sites are highlighted by dotted lines. SARS-CoV, severe acute respiratory syndrome coronavirus; MERS-CoV, Middle East respiratory syndrome coronavirus; CP, cytoplasm domain; FP, fusion peptide; HR, heptad repeat; RBD, receptor-binding domain; RBM, receptor-binding motif; SP, signal peptide; TM, transmembrane domain.

<https://www.mdpi.com/books/pdfview/book/1893> Zhiqi Song, Yanfeng Xu, Linlin Bao, Ling Zhang, Pin Yu, Yajin Qu, Hua Zhu, Wenjie Zhao, Yunlin Han and Chuan Qin From SARS to MERS, Thrusting Coronaviruses into the Spotlight Received: 16 December 2018; Accepted: 9 January 2019; Published: 14 January 2019 // Fang Li, Lanying Du (Eds.) MERS-CoV ISBN 978-3-03921-850-9 (Pbk); ISBN 978-3-03921-851-6 (PDF)

<https://doi.org/10.3390/books978-3-03921-851-6> © 2019 by the authors; CC BY licence Pages: 274 Published: December 2019. https://commons.wikimedia.org/wiki/File:SARS-CoV_MERS-CoV_genome_organization_and_S-protein_domains.png#/media/File:SARS-CoV_MERS-CoV_genome_organization_and_S-protein_domains.png

Eijk, L. E. van, Binkhorst, M., Bourgonje, A. R., Offringa, A. K., Mulder, D. J., Bos, E. M., Kolundzic, N., Abdulle, A. E., Voort, P. H. van der, Rikkert, M. G. O., Hoeven, J. G. van der, Dunnen, W. F. den, Hillebrands, J.-L., & Goor, H. van. (2021). COVID-19 : Immunopathology, pathophysiological mechanisms, and treatment options. *The Journal of Pathology*, 254(4), 307- 331. <https://doi.org/10.1002/path.5642>

Elshazli, R. M., Toraih, E. A., Elgaml, A., El-Mowafy, M., El-Mesery, M., Amin, M. N., Hussein, M. H., Killackey, M. T., Fawzy, M. S., & Kandil, E. (2020). Diagnostic and prognostic value of hematological and immunological markers in COVID-19 infection : A meta-analysis of 6320 patients. *PLoS ONE*, 15(8), e0238160. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0238160>

Référence bibliographiques

Engler, R. (1996). Concept moderne de la réponse systémique de la phase aiguë de l'inflammation.

Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique, 36(8), 903- 913.

[https://doi.org/10.1016/S0335-7457\(96\)80111-0](https://doi.org/10.1016/S0335-7457(96)80111-0)

Fears, A. C., Klimstra, W. B., Duprex, P., Hartman, A., Weaver, S. C., Plante, K. S., Mirchandani, D.,

Plante, J. A., Aguilar, P. V., Fernández, D., Nalca, A., Totura, A., Dyer, D., Kearney, B.,

Lackemeyer, M., Bohannon, J. K., Johnson, R., Garry, R. F., Reed, D. S., & Roy, C. J. (s. d.).

Persistence of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in Aerosol Suspensions—

Volume 26, Number 9—September 2020—Emerging Infectious Diseases journal—CDC.

<https://doi.org/10.3201/eid2609.201806>

Fiche_pedago_tests_serologiques.pdf. (s. d.). Consulté 15 septembre 2021, à l'adresse

<https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020->

[05/fiche_pedago_tests_serologiques.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-05/fiche_pedago_tests_serologiques.pdf)

Fonctionnement et fiabilité des tests RT-PCR pour la détection du SARS-CoV-2. (2020, novembre 16).

Institut Pasteur. <https://www.pasteur.fr/fr/espace-presse/documents->

[presse/fonctionnement-fiabilite-tests-rt-pcr-detection-du-sars-cov-2](https://www.pasteur.fr/fr/espace-presse/documents-presse/fonctionnement-fiabilite-tests-rt-pcr-detection-du-sars-cov-2)

Framarin, A., Boughrassa, F., Québec (Province), Comité d'experts sur la pertinence-OPTILAB, &

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (Québec). (2014). *Usage*

judicieux de 14 analyses biomédicales : Outil pratique : rapport. INESSS.

Fu, L., Wang, B., Yuan, T., Chen, X., Ao, Y., Fitzpatrick, T., Li, P., Zhou, Y., Lin, Y.-F., Duan, Q., Luo, G.,

Fan, S., Lu, Y., Feng, A., Zhan, Y., Liang, B., Cai, W., Zhang, L., Du, X., ... Zou, H. (2020).

Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China : A systematic

review and meta-analysis. *The Journal of Infection*, 80(6), 656- 665.

<https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.041>

Full article : Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection—a review of immune

changes in patients with viral pneumonia. (s. d.). Consulté 10 septembre 2021, à l'adresse

<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/22221751.2020.1746199>

Référence bibliographiques

- Gao, G. F. (2018). From « A »IV to « Z »IKV : Attacks from Emerging and Re-emerging Pathogens. *Cell*, 172(6), 1157- 1159. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.02.025>
- Ge, H., Wang, X., Yuan, X., Xiao, G., Wang, C., Deng, T., Yuan, Q., & Xiao, X. (2020). The epidemiology and clinical information about COVID-19. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 39(6), 1011- 1019. <https://doi.org/10.1007/s10096-020-03874-z>
- Gorbalenya, A. E., Baker, S. C., Baric, R. S., de Groot, R. J., Drosten, C., Gulyaeva, A. A., Haagmans, B. L., Lauber, C., Leontovich, A. M., Neuman, B. W., Penzar, D., Perlman, S., Poon, L. L. M., Samborskiy, D. V., Sidorov, I. A., Sola, I., Ziebuhr, J., & Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. (2020). The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus : Classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nature Microbiology*, 5(4), 536- 544. <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z>
- Gordon, D. E., Jang, G. M., Bouhaddou, M., Xu, J., Obernier, K., White, K. M., O'Meara, M. J., Rezelj, V. V., Guo, J. Z., Swaney, D. L., Tummino, T. A., Hüttenhain, R., Kaake, R. M., Richards, A. L., Tutuncuoglu, B., Foussard, H., Batra, J., Haas, K., Modak, M., ... Krogan, N. J. (2020). A SARS-CoV-2 protein interaction map reveals targets for drug repurposing. *Nature*, 583(7816), 459- 468. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2286-9>
- Gu, J., Han, B., & Wang, J. (2020). COVID-19 : Gastrointestinal Manifestations and Potential Fecal-Oral Transmission. *Gastroenterology*, 158(6), 1518- 1519. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.02.054>
- Guan, W., Ni, Z., Hu, Y., Liang, W., Ou, C., He, J., Liu, L., Shan, H., Lei, C., Hui, D. S. C., Du, B., Li, L., Zeng, G., Yuen, K.-Y., Chen, R., Tang, C., Wang, T., Chen, P., Xiang, J., ... Zhong, N. (2020). Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*, 382(18), 1708- 1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
- Guenot, C., & Baud, D. (s. d.). *CÉCILE GUENOT, DAVID BAUD. 4.*

Référence bibliographiques

- Guillon, P., Clément, M., Sébille, V., Rivain, J.-G., Chou, C.-F., Ruvoën-Clouet, N., & Le Pendu, J. (2008). Inhibition of the interaction between the SARS-CoV Spike protein and its cellular receptor by anti-histo-blood group antibodies. *Glycobiology*, *18*(12), 1085- 1093. <https://doi.org/10.1093/glycob/cwn093>
- Guo, J., Huang, Z., Lin, L., & Lv, J. (2020). Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Cardiovascular Disease : A Viewpoint on the Potential Influence of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors/Angiotensin Receptor Blockers on Onset and Severity of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. *Journal of the American Heart Association: Cardiovascular and Cerebrovascular Disease*, *9*(7), e016219. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.016219>
- Han, H., Yang, L., Liu, R., Liu, F., Wu, K.-L., Li, J., Liu, X.-H., & Zhu, C.-L. (2020). Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, *58*(7), 1116- 1120. <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0188>
- HCSP. (2020). Covid-19 : Actualisation de la liste des facteurs de risque de forme grave. In *Rapport de l'HCSP*. Haut Conseil de la Santé Publique. <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=942>
- Henderson, L. A., Canna, S. W., Schulert, G. S., Volpi, S., Lee, P. Y., Kernan, K. F., Caricchio, R., Mahmud, S., Hazen, M. M., Halyabar, O., Hoyt, K. J., Han, J., Grom, A. A., Gattorno, M., Ravelli, A., De Benedetti, F., Behrens, E. M., Cron, R. Q., & Nigrovic, P. A. (2020). On the Alert for Cytokine Storm : Immunopathology in COVID-19. *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, N.J.)*, *72*(7), 1059- 1063. <https://doi.org/10.1002/art.41285>
- Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Krüger, N., Herrler, T., Erichsen, S., Schiergens, T. S., Herrler, G., Wu, N.-H., Nitsche, A., Müller, M. A., Drosten, C., & Pöhlmann, S. (2020). SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*, *181*(2), 271-280.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>

Référence bibliographiques

In-Depth | COVID-19 : Decoding The Delta Variant Of Coronavirus And Growing Concerns Around It.

(s. d.). Moneycontrol. Consulté 13 septembre 2021, à l'adresse

<https://www.moneycontrol.com/news/trends/health-trends/covid-19-delta-variant-coronavirus-vaccine-india-concerns-explained-in-depth-7027751.html>

Inglesby, T. V. (2020). Public Health Measures and the Reproduction Number of SARS-CoV-2. *JAMA*, 323(21), 2186. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.7878>

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (Québec), Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (Québec), & Direction des services de santé. (2020). *COVID-19, anomalies et analyses de laboratoire chez l'adulte*. <http://collections.banq.qc.ca/ark:/52327/4086257>

Jiang, S., Hillyer, C., & Du, L. (2020). Neutralizing Antibodies against SARS-CoV-2 and Other Human Coronaviruses. *Trends in Immunology*, 41(5), 355- 359. <https://doi.org/10.1016/j.it.2020.03.007>

Jin, J.-M., Bai, P., He, W., Wu, F., Liu, X.-F., Han, D.-M., Liu, S., & Yang, J.-K. (2020). Gender Differences in Patients With COVID-19 : Focus on Severity and Mortality. *Frontiers in Public Health*, 8, 152. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00152>

Jin, Y., Yang, H., Ji, W., Wu, W., Chen, S., Zhang, W., & Duan, G. (2020). Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses*, 12(4), 372. <https://doi.org/10.3390/v12040372>

Jones, S. A., & Jenkins, B. J. (2018). Recent insights into targeting the IL-6 cytokine family in inflammatory diseases and cancer. *Nature Reviews. Immunology*, 18(12), 773- 789. <https://doi.org/10.1038/s41577-018-0066-7>

Kam, K., Yung, C. F., Cui, L., Tzer Pin Lin, R., Mak, T. M., Maiwald, M., Li, J., Chong, C. Y., Nadua, K., Tan, N. W. H., & Thoon, K. C. (2020). A Well Infant With Coronavirus Disease 2019 With High Viral Load. *Clinical Infectious Diseases*, 71(15), 847- 849. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa201>

Référence bibliographiques

- Kang, S., Tanaka, T., Narazaki, M., & Kishimoto, T. (2019). Targeting Interleukin-6 Signaling in Clinic. *Immunity*, 50(4), 1007- 1023. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.03.026>
- Kaushik, P., Kaushik, M., Parveen, S., Tabassum, H., & Parvez, S. (2020). Cross-Talk Between Key Players in Patients with COVID-19 and Ischemic Stroke : A Review on Neurobiological Insight of the Pandemic. *Molecular Neurobiology*, 57(12), 4921 - 4928. <https://doi.org/10.1007/s12035-020-02072-4>
- Klimek, L., Pfaar, O., Worm, M., Eiwegger, T., Hagemann, J., Ollert, M., Untersmayr, E., Hoffmann-Sommergruber, K., Vultaggio, A., Agache, I., Bavbek, S., Bossios, A., Casper, I., Chan, S., Chatzipetrou, A., Vogelberg, C., Firinu, D., Kauppi, P., Kolios, A., ... Jutel, M. (2020). Use of biologicals in allergic and type-2 inflammatory diseases during the current COVID-19 pandemic. *Allergologie Select*, 4, 53- 68. <https://doi.org/10.5414/ALX02166E>
- Kolaczowska, E., & Kubes, P. (2013). Neutrophil recruitment and function in health and inflammation. *Nature Reviews Immunology*, 13(3), 159- 175. <https://doi.org/10.1038/nri3399>
- Kosinski, D. C., & Zanchi, A. (2020). Diabète et infection à COVID-19. *REVUE MÉDICALE SUISSE*, 5.
- Kumar, S., Nyodu, R., Maurya, V. K., & Saxena, S. K. (2020). Morphology, Genome Organization, Replication, and Pathogenesis of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). In S. K. Saxena (Éd.), *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) : Epidemiology, Pathogenesis, Diagnosis, and Therapeutics* (p. 23- 31). Springer. https://doi.org/10.1007/978-981-15-4814-7_3
- Le ressortissant italien atteint du coronavirus transféré vers son pays.* (s. d.). Consulté 10 septembre 2021, à l'adresse <https://www.aps.dz/algerie/102314>
- Les tests pour le diagnostic des infections par le SARS-CoV-2.* (2020, avril 17). Institut Pasteur. <https://www.pasteur.fr/fr/espace-presse/documents-presse/tests-diagnostic-infections-sars-cov-2>

Référence bibliographiques

Li, G., Fan, Y., Lai, Y., Han, T., Li, Z., Zhou, P., Pan, P., Wang, W., Hu, D., Liu, X., Zhang, Q., & Wu, J.

(2020). Coronavirus infections and immune responses. *Journal of Medical Virology*, 92(4), 424- 432. <https://doi.org/10.1002/jmv.25685>

Li, Q., Guan, X., Wu, P., Wang, X., Zhou, L., Tong, Y., Ren, R., Leung, K. S. M., Lau, E. H. Y., Wong, J.

Y., Xing, X., Xiang, N., Wu, Y., Li, C., Chen, Q., Li, D., Liu, T., Zhao, J., Liu, M., ... Feng, Z.

(2020a). Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia. *The New England Journal of Medicine*, 382(13), 1199- 1207.

<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001316>

Li, Q., Guan, X., Wu, P., Wang, X., Zhou, L., Tong, Y., Ren, R., Leung, K. S. M., Lau, E. H. Y., Wong, J.

Y., Xing, X., Xiang, N., Wu, Y., Li, C., Chen, Q., Li, D., Liu, T., Zhao, J., Liu, M., ... Feng, Z.

(2020b). Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia. *The New England Journal of Medicine*, 382(13), 1199- 1207.

<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001316>

L'Institut Pasteur. (2016, septembre 6). Institut Pasteur. <https://www.pasteur.fr/fr/institut-pasteur>

Lippi, G., Plebani, M., & Henry, B. M. (2020). Thrombocytopenia is associated with severe

coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections : A meta-analysis. *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry*, 506, 145- 148.

<https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.03.022>

Liu, P. P., Blet, A., Smyth, D., & Li, H. (2020). The Science Underlying COVID-19 : Implications for the

Cardiovascular System. *Circulation*, 142(1), 68- 78.

<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047549>

Long, B., Brady, W. J., Koyfman, A., & Gottlieb, M. (2020). Cardiovascular complications in COVID-

19. *The American Journal of Emergency Medicine*, 38(7), 1504- 1507.

<https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.04.048>

Ludwig, S., & Zarbock, A. (2020). Coronaviruses and SARS-CoV-2 : A Brief Overview. *Anesthesia &*

Analgesia, 131(1), 93- 96. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000004845>

Référence bibliographiques

Maladie Covid-19 (nouveau coronavirus). (2020, janvier 21). Institut Pasteur.

<https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/maladie-covid-19-nouveau-coronavirus>

Mortaz, E., Tabarsi, P., Varahram, M., Folkerts, G., & Adcock, I. M. (2020a). The Immune Response and Immunopathology of COVID-19. *Frontiers in Immunology*, *11*, 2037.

<https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.02037>

Mortaz, E., Tabarsi, P., Varahram, M., Folkerts, G., & Adcock, I. M. (2020b). The Immune Response and Immunopathology of COVID-19. *Frontiers in Immunology*, *11*, 2037.

<https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.02037>

Nasab, M. G., Saghazadeh, A., & Rezaei, N. (2020). SARS-CoV-2—A Tough Opponent for the Immune System. *Archives of Medical Research*, *51*(6), 589- 592.

<https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2020.05.020>

Nopp, S., & Ay, C. (2021). [Title : Covid-19-associated coagulopathy]. *Deutsche Medizinische Wochenschrift (1946)*, *146*(15), 944 - 949. <https://doi.org/10.1055/a-1497-9028>

Organisation mondiale de la santé (OMS), 2020b. Transmission of SARS-CoV-2: implications for infection prevention precautions. Consulté le: 26.08.2020

Peters, M. C., Sajuthi, S., Deford, P., Christenson, S., Rios, C. L., Montgomery, M. T., Woodruff, P. G., Mauger, D. T., Erzurum, S. C., Johansson, M. W., Denlinger, L. C., Jarjour, N. N., Castro, M., Hastie, A. T., Moore, W., Ortega, V. E., Bleecker, E. R., Wenzel, S. E., Israel, E., ... Seibold, M. A. (2020). COVID-19—related Genes in Sputum Cells in Asthma. Relationship to Demographic Features and Corticosteroids. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *202*(1), 83- 90. <https://doi.org/10.1164/rccm.202003-0821OC>

Présentation des maladies des globules blancs—Troubles du sang. (s. d.). Manuels MSD pour le grand public. Consulté 24 septembre 2021, à l'adresse

<https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles-du-sang/maladies-des-globules-blancs/pr%C3%A9sentation-des-maladies-des-globules-blancs>

Référence bibliographiques

- Pugeat, M., Chabre, O., & Van Tyghem, M.-C. (2020). Covid-19 : The challenges facing endocrinology. *Annales D'Endocrinologie*, 81(2), 61- 62.
<https://doi.org/10.1016/j.ando.2020.04.006>
- Qi, X., Kong, H., Ding, W., Wu, C., Ji, N., Huang, M., Li, T., Wang, X., Wen, J., Wu, W., Wu, M., Huang, C., Li, Y., Liu, Y., & Tang, J. (2021a). Abnormal Coagulation Function of Patients With COVID-19 Is Significantly Related to Hypocalcemia and Severe Inflammation. *Frontiers in Medicine*, 8, 638194. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.638194>
- Qi, X., Kong, H., Ding, W., Wu, C., Ji, N., Huang, M., Li, T., Wang, X., Wen, J., Wu, W., Wu, M., Huang, C., Li, Y., Liu, Y., & Tang, J. (2021b). Abnormal Coagulation Function of Patients With COVID-19 Is Significantly Related to Hypocalcemia and Severe Inflammation. *Frontiers in Medicine*, 8, 638194. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.638194>
- Qin, C., Zhou, L., Hu, Z., Zhang, S., Yang, S., Tao, Y., Xie, C., Ma, K., Shang, K., Wang, W., & Tian, D.-S. (2020). Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 71(15), 762- 768. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248>
- Ritchie, H., Mathieu, E., Rodés-Guirao, L., Appel, C., Giattino, C., Ortiz-Ospina, E., Hasell, J., Macdonald, B., Beltekian, D., & Roser, M. (2020). Coronavirus Pandemic (COVID-19). *Our World in Data*. <https://ourworldindata.org/covid-cases>
- Rotzinger, D. C., Beigelman-Aubry, C., von Garnier, C., & Qanadli, S. D. (2020). Pulmonary embolism in patients with COVID-19 : Time to change the paradigm of computed tomography. *Thrombosis Research*, 190, 58- 59. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.011>
- Ryan, D. H., Ravussin, E., & Heymsfield, S. (2020). COVID 19 and the Patient with Obesity – The Editors Speak Out. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 10.1002/oby.22808.
<https://doi.org/10.1002/oby.22808>

Référence bibliographiques

- Sahu, B. R., Kampa, R. K., Padhi, A., & Panda, A. K. (2020). C-reactive protein : A promising biomarker for poor prognosis in COVID-19 infection. *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry*, 509, 91- 94. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.06.013>
- Schurink, B., Roos, E., Radonic, T., Barbe, E., Bouman, C. S. C., de Boer, H. H., de Bree, G. J., Bulle, E. B., Aronica, E. M., Florquin, S., Fronczek, J., Heunks, L. M. A., de Jong, M. D., Guo, L., du Long, R., Lutter, R., Molenaar, P. C. G., Neefjes-Borst, E. A., Niessen, H. W. M., ... Bugiani, M. (2020). Viral presence and immunopathology in patients with lethal COVID-19 : A prospective autopsy cohort study. *The Lancet. Microbe*, 1(7), e290- e299. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(20\)30144-0](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30144-0)
- Science, ibs, 기초과학연구원, ibs Institute for Basic. (s. d.). *New Coronavirus (SARS-CoV-2) Mapped Out*. Consulté 10 septembre 2021, à l'adresse https://www.ibs.re.kr/cop/bbs/BBSMSTR_000000000738/selectBoardArticle.do?nttId=18344
- Seah, I. Y. J., Anderson, D. E., Kang, A. E. Z., Wang, L., Rao, P., Young, B. E., Lye, D. C., & Agrawal, R. (2020). Assessing Viral Shedding and Infectivity of Tears in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Patients. *Ophthalmology*, 127(7), 977- 979. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2020.03.026>
- Sharma, G., Volgman, A. S., & Michos, E. D. (2020). Sex Differences in Mortality From COVID-19 Pandemic. *JACC Case Reports*, 2(9), 1407- 1410. <https://doi.org/10.1016/j.jaccas.2020.04.027>
- 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. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2020.03.005>
- Siedlecki, J., Brantl, V., Schworm, B., Mayer, W. J., Gerhardt, M., Michalakis, S., Kreutzer, T., & Priglinger, S. (2020). COVID-19 : Ophthalmological Aspects of the SARS-CoV 2 Global

Référence bibliographiques

Pandemic. *Klinische Monatsblätter Fur Augenheilkunde*, 237(5), 675- 680.

<https://doi.org/10.1055/a-1164-9381>

Silva, T. F., Tomiotto-Pellissier, F., Sanfelice, R. A., Gonçalves, M. D., da Silva Bortoleti, B. T., Detoni, M. B., Rodrigues, A. C. J., Carloto, A. C. M., Concato, V. M., Siqueira, E. da S., Costa, I. N., Pavanelli, W. R., Conchon-Costa, I., & Miranda-Sapla, M. M. (2020). A 21st Century Evil : Immunopathology and New Therapies of COVID-19. *Frontiers in Immunology*, 11, 562264.

<https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.562264>

Sinha, P., Matthay, M. A., & Calfee, C. S. (2020). Is a “Cytokine Storm” Relevant to COVID-19? *JAMA Internal Medicine*, 180(9), 1152- 1154. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.3313>

Situation Report—51. (s. d.). Consulté 15 octobre 2021, à l’adresse

<https://www.who.int/publications/m/item/situation-report---51>

Solmaz, İ., & Araç, S. (2021). ABO blood groups in COVID-19 patients; Cross-sectional study.

International Journal of Clinical Practice, 75(4), e13927. <https://doi.org/10.1111/ijcp.13927>

South Korean city shows SARS-CoV-2 clade shift from V to GH over time. (2020, décembre 21).

News-Medical.net. <https://www.news-medical.net/news/20201221/South-Korean-City-Shows-SARS-CoV-2-Clade-Shift-from-V-to-GH-over-time.aspx>

Sulzer, D., Antonini, A., Leta, V., Nordvig, A., Smeyne, R. J., Goldman, J. E., Al-Dalahmah, O., Zecca, L., Sette, A., Bubacco, L., Meucci, O., Moro, E., Harms, A. S., Xu, Y., Fahn, S., & Ray Chaudhuri, K. (2020). COVID-19 and possible links with Parkinson’s disease and parkinsonism : From bench to bedside. *NPJ Parkinson’s Disease*, 6, 18.

<https://doi.org/10.1038/s41531-020-00123-0>

Tests de dépistage de la Covid-19 - Questions fréquentes - Une question en santé ? - Cité de la santé - Lieux ressources - Au programme - Cité des sciences et de l’industrie. (s. d.). Consulté 15 septembre 2021, à l’adresse <https://www.cite-sciences.fr/fr/au-programme/lieux-ressources/cite-de-la-sante/une-question-en-sante/questions-frequentes/tests-de-depistage-de-la-covid-19/>

Référence bibliographiques

- Tout savoir sur le Coronavirus COVID-19.* (2020, juin 25). Santé.fr. <https://www.sante.fr/tout-savoir-sur-le-coronavirus-covid-19>
- Tran Van Nho, J., & Pardo, E. (2020). Complications cardiaques de la COVID-19 en réanimation. *Le Praticien En Anesthésie Réanimation*, 24(4), 212 - 217.
<https://doi.org/10.1016/j.pratan.2020.07.003>
- Tsamakis, K., Triantafyllis, A. S., Tsiptsios, D., Spartalis, E., Mueller, C., Tsamakis, C., Chaidou, S., Spandidos, D. A., Fotis, L., Economou, M., & Rizos, E. (2020). COVID-19 related stress exacerbates common physical and mental pathologies and affects treatment (Review). *Experimental and Therapeutic Medicine*, 20(1), 159- 162.
<https://doi.org/10.3892/etm.2020.8671>
- Underner, M., Taillé, C., Peiffer, G., Perriot, J., & Jaafari, N. (2021). COVID-19, asthme sévère et biothérapies. *Revue Des Maladies Respiratoires*, 38(4), 423 - 426.
<https://doi.org/10.1016/j.rmr.2021.03.002>
- Wang, D., Hu, B., Hu, C., Zhu, F., Liu, X., Zhang, J., Wang, B., Xiang, H., Cheng, Z., Xiong, Y., Zhao, Y., Li, Y., Wang, X., & Peng, Z. (2020). Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, 323(11), 1061 - 1069.
<https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
- Wettersten, N., & Maisel, A. (2015). Role of Cardiac Troponin Levels in Acute Heart Failure. *Cardiac Failure Review*, 1(2), 102 - 106. <https://doi.org/10.15420/cfr.2015.1.2.102>
- World Health Organization. (2020). *Origin of SARS-CoV-2, 26 March 2020* (WHO/2019-nCoV/FAQ/Virus_origin/2020.1). World Health Organization.
<https://apps.who.int/iris/handle/10665/332197>
- Wu, A., Peng, Y., Huang, B., Ding, X., Wang, X., Niu, P., Meng, J., Zhu, Z., Zhang, Z., Wang, J., Sheng, J., Quan, L., Xia, Z., Tan, W., Cheng, G., & Jiang, T. (2020). Genome Composition and Divergence of the Novel Coronavirus (2019-nCoV) Originating in China. *Cell Host & Microbe*, 27(3), 325- 328. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.02.001>

Référence bibliographiques

- Xiao, F., Tang, M., Zheng, X., Liu, Y., Li, X., & Shan, H. (2020). Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology*, *158*(6), 1831-1833.e3.
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.02.055>
- Xiao, X., Zhu, X., Fu, S., Hu, Y., Li, X., & Xiao, J. (2020). Psychological impact of healthcare workers in China during COVID-19 pneumonia epidemic : A multi-center cross-sectional survey investigation. *Journal of Affective Disorders*, *274*, 405- 410.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.05.081>
- Yang, J.-K., Lin, S.-S., Ji, X.-J., & Guo, L.-M. (2010). Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetologica*, *47*(3), 193- 199.
<https://doi.org/10.1007/s00592-009-0109-4>
- Yang, L., Liu, S., Liu, J., Zhang, Z., Wan, X., Huang, B., Chen, Y., & Zhang, Y. (2020). COVID-19 : Immunopathogenesis and Immunotherapeutics. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, *5*(1), 1- 8. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00243-2>
- Yang, X., Yu, Y., Xu, J., Shu, H., Xia, J., Liu, H., Wu, Y., Zhang, L., Yu, Z., Fang, M., Yu, T., Wang, Y., Pan, S., Zou, X., Yuan, S., & Shang, Y. (2020). Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China : A single-centered, retrospective, observational study. *The Lancet. Respiratory Medicine*, *8*(5), 475- 481.
[https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5)
- Zablon, F. M. (2020a, avril 18). *Remdesivir- Definition, Mechanism of Action, Uses, Synthesis*. The Biology Notes. <https://thebiologynotes.com/remdesivir/>
- Zablon, F. M. (2020b, juin 24). *Favipiravir- Definition, properties, uses, mechanism, side effects*. The Biology Notes. <https://thebiologynotes.com/favipiravir/>
- Zaidi, F. Z., Zaidi, A. R. Z., Abdullah, S. M., & Zaidi, S. Z. A. (2020). COVID-19 and the ABO blood group connection. *Transfusion and Apheresis Science*, *59*(5), 102838.
<https://doi.org/10.1016/j.transci.2020.102838>

Référence bibliographiques

- Zhang, H., Wang, X., Fu, Z., Luo, M., Zhang, Z., Zhang, K., He, Y., Wan, D., Zhang, L., Wang, J., Yan, X., Han, M., & Chen, Y. (2020). *Potential Factors for Prediction of Disease Severity of COVID-19 Patients* (p. 2020.03.20.20039818). <https://doi.org/10.1101/2020.03.20.20039818>
- Zhang, H., Zhou, P., Wei, Y., Yue, H., Wang, Y., Hu, M., Zhang, S., Cao, T., Yang, C., Li, M., Guo, G., Chen, X., Chen, Y., Lei, M., Liu, H., Zhao, J., Peng, P., Wang, C.-Y., & Du, R. (2020). Histopathologic Changes and SARS-CoV-2 Immunostaining in the Lung of a Patient With COVID-19. *Annals of Internal Medicine*, M20-0533. <https://doi.org/10.7326/M20-0533>
- Zhang, Y., Garner, R., Salehi, S., La Rocca, M., & Duncan, D. (2021). Association between ABO blood types and coronavirus disease 2019 (COVID-19), genetic associations, and underlying molecular mechanisms : A literature review of 23 studies. *Annals of Hematology*, 100(5), 1123- 1132. <https://doi.org/10.1007/s00277-021-04489-w>
- Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., Xiang, J., Wang, Y., Song, B., Gu, X., Guan, L., Wei, Y., Li, H., Wu, X., Xu, J., Tu, S., Zhang, Y., Chen, H., & Cao, B. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China : A retrospective cohort study. *The Lancet*, 395(10229), 1054- 1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
- Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X., Yang, B., Song, J., Zhao, X., Huang, B., Shi, W., Lu, R., Niu, P., Zhan, F., Ma, X., Wang, D., Xu, W., Wu, G., Gao, G. F., Tan, W., & China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. (2020). A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *The New England Journal of Medicine*, 382(8), 727- 733. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>

ANNEXE



**REPUBLIQUE ALGERINNE DEMOCRATIQUE ET
POPULAIRE**
Université frèreMentouri -Constantine
Faculté des sciences de la nature et de la vie
Département de biochimie et biologie cellulaire et moléculaire
Master 2 Physiologie cellulaire et physiopathologie

Centre hospitalo-universitaire Constantine-BENBADIS
Service de médecine interne
Médecin de coordination Dr. DEBBACHE

Le : 27/04/2021 CONSTANTINE

Adresse mail : deh.ines@hotmail.fr

Numéro : 0698519025

**AUTORISATION DE REALISATION D'UNE PARTIE DE MEMOIRE
DE MASTER**

Je suis l'enseignante encadreur Dr. DAHMANI encadrant des étudiantes Kaouther BOUDRAA et Dikra BECHLEM, autorise ces étudiantes à réaliser leur rmémoire de fin d'étude au sein du CHU-CONSTANTINE.

Le mémoire de master est intitulé l'état inflammatoire chez les sujets atteints le covide-19.

~~Je suis l'enseignante encadreur Dr. DAHMANI encadrant des étudiantes Kaouther BOUDRAA et Dikra BECHLEM, autorise ces étudiantes à réaliser leur rmémoire de fin d'étude au sein du CHU-CONSTANTINE.~~

~~Le mémoire de master est intitulé l'état inflammatoire chez les sujets atteints le covide-19.~~

~~Je sollicite votre haute bien vaillance de bien vouloir Dr. DEBBACHE accepter ce binôme et leurs permettre d'accéder aux dossiers de patients affectés par le COVID19 qui ont déjà passé un séjour au sein de votre service.~~

~~Nous souhaitons accéder aux données biologique comme (FNS CRP VS PCR ...) de 150 dossiers, notre étude et dont le but de faire une étude statistique.~~

~~Dans l'attente d'une suite favorable de votre part, veuillez croire Docteur à mes salutations, les plus distinguées.~~

~~Cette autorisation est délivrée à l'intéressée sur sa demande approuvée par la structure d'accueil pour servir et vouloir ce que le droit.~~

Cordialement.

Signature de l'encadreur :

Autorisation de réalisation d'une partie de mémoire
demaster par :

BECHLEM DIKRA et BOUDRAA KAOUTHER
L'enseignant encadreure Mme DEHMANI Ines

Moi Dr. DahmaniDahbia Ines encadrant du binôme **BOUDRAA KAOUTHER** et **BECHLEM DIKRA** je l'autorise à réaliser une partie de mémoire de master au sein du **centre hospitalo universitaire BENBADIS** au niveau du service médecine interne.

Cette autorisation est délivrée à l'intéressée sur sa demande approuvée par son responsable **Dr. DAHMANI** et sous la direction de médecin de coordination **Dr. DEBACHE** et par la structure d'accueil pour servir et valoir ce que le droit .

Cordialement.

Signature de l'encadreur :

Le chef de département :

Objet : Demande d'accéder aux fichiers des patients atteints le coronavirus

Nous avons l'honneur monsieur le directeur de l'établissement hospitalier EL BIR-CONSTANTIVE **M. BENDAOUED RAFIK**

Nous vous demandons d'accepter de consulter les dossiers des patients infectées par le covide-19, afin de préparer la mémoire de fin d'étude sous le titre : l'état inflammatoire chez les sujets atteints le covide-19.

Je vous informe que nous sommes Kaouther BOUDRAA et Dikra BECHLEM des étudiantes universitaire de master 2 en biologie, nous appartenons au département de biochimie et biologie cellulaire et moléculaire, spécialité physiologie cellulaire et physio pathologie.

En fin de compte, veuillez agréer monsieur l'expression de notre appréciation.

Cordialement

Signature :

Tableau 2.

Résultats de laboratoire des patients atteints de COVID-19

Résultats de laboratoire	Plage normale	Tous les patients (N = 452)	Non sévère (n = 166)	Sévère (n = 286)	P
Routine de sang					
Leucocytes, $\times 10^9$ /L	3,5–9,5	5,3 (3,9-7,5)	4,9 (3,7-6,1)	5,6 (4,3-8,4)	<.001
Neutrophiles, $\times 10^9$ /L	1,8–6,3	3,9 (2,6-5,8)	3,2 (2,1–4,4)	4,3 (2,9-7,0)	<.001
Pourcentage de neutrophiles, %	40,0–75,0	74,3 (64,3–83,9)	67,5 (57,8–75,8)	77,6 (68,9–86,5)	<.001
Lymphocytes, $\times 10^9$ /L	1,1–3,2	0,9 (0,6-1,2)	1,0 (0,7-1,3)	0,8 (0,6-1,1)	<.001
Pourcentage de lymphocytes, %	20,0 à 50,0	17,5 (10,7–25,1)	21,4 (15,3-32,5)	14,1 (8,8–21,4)	<.001
Rapport neutrophiles/lymphocytes	...	4,2 (2,5–7,7)	3,2 (1,8–4,9)	5,5 (3,3 à 10,0)	<.001
Monocytes, $\times 10^9$ /L	0,1–0,6	0,4 (0,3–0,5)	0,4 (0,3–0,5)	0,4 (0,3–0,5)	.395
Pourcentage de monocytes, %	3,0–10,0	7,1 (4,9-9,6)	8,4 (6,5 à 10,8)	6,6 (4,3-8,8)	<.001
Éosinophiles, $\times 10^9$ /L	0,02–0,52	0,0 (0,0–0,0)	0,0 (0,0–0,0)	0,0 (0,0–0,0)	<.001
Pourcentage d'éosinophiles, %	0,4–8,0	0,0 (0,0-0,4)	0,2 (0,0-0,7)	0,0 (0,0–0,2)	<.001
Basophiles, $\times 10^9$ /L	0,00–0,10	0,0 (0,0–0,0)	0,0 (0,0–0,0)	0,0 (0,0–0,0)	.747
Pourcentage de basophiles, %	0,0–1,0	0,1 (0,1–0,2)	0,2 (0,0–0,2)	0,1 (0,0–0,2)	.015

Biomarqueurs liés à l'infection

Procalcitonine, ng/mL	0,0–0,05	0,1 (0,0-0,2)	0,05 (0,03–0,09)	0,1 (0,0-0,2)	<.001
Vitesse de sédimentation des érythrocytes, mm/h	0,0–15,0	31,5 (17,0–58,0)	28,0 (14,0-50,0)	34,0 (19,0-60,0)	.123
Ferritine sérique, ng/mL	15,0–150,0	662,4 (380,9–1311,9)	523,7 (299,1–840,4)	800,4 (452,9–1451,6)	<.001
Protéine C réactive, mg/L	0,0-1,0	44,1 (15,5-93,5)	33,2 (8,2–59,7)	57,9 (20,9-103,2)	<.001

Cytokines inflammatoires

Facteur de nécrose tumorale- α , pg/mL	0,0–8,1	8,6 (6,9-10,9)	8,4 (6,9-10,4)	8,7 (7,1–11,6)	.037
Interleukine-1 β , pg/mL	0,0–5,0	5,0 (5,0 à 5,0)	5,0 (5,0 à 5,0)	5,0 (5,0 à 5,0)	.962
Interleukine-2R, U/mL	223,0–710,0	714,5 (514,5-1040,3)	663,5 (473,3–862,8)	757,0 (528,5–1136,3)	.001
Interleukine-6, pg/mL	0,0–7,0	21,0 (6,1–47,2)	13,3 (3,9–41,1)	25,2 (9,5-54,5)	<.001
Interleukine-8, pg/mL	0,0–62,0	16,7 (10,2–27,0)	13,7 (8,9–21,0)	18,4 (11,3–28,4)	<.001
Interleukine-10, pg/mL	0,0–9,1	5,4 (5,0-9,7)	5,0 (5,0 à 7,0)	6,6 (5,0–11,3)	<.001

Immunoglobulines

Immunoglobuline A, g/L	0,82–4,53	2,21 (1,65-2,79)	2,14 (1,66-2,71)	2,26 (1,57–2,89)	.285
------------------------	-----------	------------------	------------------	------------------	------

Tableau 2

Comparaison du nombre de cellules sanguines entre les patients atteints d'une infection COVID-19 légère et sévère.

	normale	d'une maladie bénigne (n = 30)	d'une maladie grave (n = 30)	valeur	
Globules blancs (10 ⁹ /L)	4.3–5.8	4,98 ± 0,55	7,69 ± 1,61	<0,001	58.146
Globules rouges (10 ¹² /L)	3,5–9,5	5,42 ± 2,49	5,95 ± 3,13	0,337	2.529
Hémoglobine (g/L)	130-175	152,34 ± 19,91	154,45 ± 20,64	0,595	0,015
Plaquettes (10 ⁹ /L)	125–350	184,36 ± 62,22	193,67 ± 64,4	0,453	1,279
Neutrophiles (10 ⁹ /L)	1,8–6,3	3,59 ± 2,53	5,72 ± 2,76	<0,001	0,771
Lymphocytes (10 ⁹ /L)	1.1–3.2	1,32 ± 0,57	1,03 ± 0,74	0,026	1.707
Monocytes (10 ⁹ /L)	0,1–0,6	0,42 ± 0,16	0,38 ± 0,14	0,251	1.479
Éosnophiles (10 ⁹ /L)	0,02– 0,52	0,02 ± 0,03	0,02 ± 0,06	0,914	0,120

Tableau 4

Comparaison des indicateurs de coagulation entre les patients avec des patients légers et sévères avec une infection COVID-19.

	Plage normale	Patients atteints d'une maladie bénigne (n = 30)	Patients atteints d'une maladie grave (n = 30)	p - valeur	F
TP(s)	10,5– 13,5	12,05 ± 0,63	13,3 ± 1,36	<0,001	59.902
TP (%)	75-125	74,23 ± 9,19	95,59 ± 12,08	<0,001	4.433
APTT(s)	21–37	26,96 ± 3,57	27,82 ± 3,72	0,228	0,141
TT(s)	13–21	16,62 ± 3,7	16,6 ± 3,24	0,967	1.793
INR	0,8-1,2	1 ± 0,12	1,02 ± 0,14	0,603	4.048
Fibrinogène (g/L)	2-4	3,35 ± 0,75	2,60 ± 0,59	<0,001	5.788
À 3 (%)	75-125	88,14 ± 4,29	73,73 ± 5,77	<0,001	6.226
D-dimères (mg/L)	0–1,5	2,43 ± 0,65	5,54 ± 2,36	<0,001	99.096
FDP (µg/ml)	0–5	2,37 ± 0,66	70,15 ± 30,47	<0,001	117.06

Tableau 1

Caractéristiques de base chez les patients atteints d'une infection COVID-19 légère et sévère.

	Tous les patients (n = 107)	Patients atteints d'une maladie bénigne (n = 56)	Patients atteints d'une maladie grave (n = 51)	p - valeur	F
Âge	48,86 ± 10,75	46,16 ± 10,48	51,82 ± 10,14	0,006	0,294
Le genre					
Homme	54 (50,46 %)	31 (55,35 %)	23 (45,09 %)		
Femme	53 (49,53 %)	25 (44,62 %)	28 (54,90 %)		
Hauteur (cm)	166,73 ± 8,08	165,73 ± 7,48	167,82 ± 8,47	0,182	1,409
poids (kg)	66,47 ± 11,43	66,95 ± 11,65	65,94 ± 11,05	0,652	0,964
Température d'admission (°C)	37,79 ± 1,08	37,88 ± 1,12	37,69 ± 1,01	0,363	1,481
Historique des contacts					
Oui	105 (98,13 %)	54 (96,42)	51 (100%)		
Non	2 (1,86 %)	2 (3,57 %)	0 (0%)		
Cours de maladie (jour)	11,11 ± 6,05	11,2 ± 6,09	11,02 ± 5,95	0,881	0,265
Complication					
Diabète	6 (5,60%)	4 (7,14 %)	2 (3,92 %)		
Hypertension	7 (6,54%)	2 (3,57 %)	5 (9,80 %)		

Tableau 5

Comparaison des facteurs inflammatoires, de la calcitonine et de la PCT chez les patients avec des patients légers et sévères infectés par COVID-19.

	Plage normale	Patients atteints d'une maladie bénigne (n = 30)	Patients atteints d'une maladie grave (n = 30)	p - valeur	F
ESR (mm/h)	0-20	31,96 ± 11,24	84,14 ± 34,08	<0,001	70,769
CRP (mg/L)	0-10	44,61 ± 13,99	68,17 ± 15,98	<0,001	1,433
IL-6 (pg/mL)	0-7	3,77 ± 1,69	8,66 ± 2,16	<0,001	6,231
PCT (ng/mL)	0-0,1	0,04 ± 0,02	1,17 ± 0,56	<0,001	208,606
Calcitonine (ng/mL)	0-0,028	0,04 ± 0,02	1,07 ± 0,58	<0,001	160,418

Tableau 3

Comparaison des tests biochimiques sanguins et des électrolytes sériques entre les patients légers et les patients atteints d'une infection COVID-19 sévère.

	Plage normale	Patients atteints d'une maladie bénigne (n = 30)	Patients atteints d'une maladie grave (n = 30)	p -valeur	F	
Lié au foie						
ALT (U/L)	0,0-40,0	22,2 ± 5,8	28,37 ± 9,18	<0,001	20.995	
AST (U/L)	0,0-37,0	20,45 ± 3,33	46,06 ± 11,59	<0,001	69.83	
ALP (U/L)	45-125	62,48 ± 11,19	77,29 ± 14,93	<0,001	9.462	
ALB (g/L)	40-55	44,64 ± 3,51	28,61 ± 5,83	<0,001	17.214	
TBIL (µmol/L)	5.13-22.24	10,49 ± 2,47	13,01 ± 3,28	<0,001	6.064	
DBIL (µmol/L)	1,70-8,55	3,67 ± 0,81	5,33 ± 1,39	<0,001	17.239	
Liés au rein						
BUN (mmol/L)	1,7-8,3	5,23 ± 1,48	6,32 ± 1,84	0,001	2,81	
Cr (µmol/L)	36-132	58,75 ± 8,27	61,31 ± 7,95	0,109	0,073	
En rapport avec le cœur						
TnT (ng/mL)	0-0,15	11,52 ± 5,68	13,69 ± 6,02	0,06	0,106	
CK (U/L)	30-170	61,09 ± 19,52	94,69 ± 30,91	<0,001	16.535	
LDH (U/L)	90-245	163,93 ± 34,48	520,78 ± 121,38	<0,001	53.866	
CK-MB (ng/mL)	0-5	0,72 ± 0,12	1,88 ± 0,51	<0,001	68.471	
proBNP (pg/mL)	0-125	52,95 ± 22,66	399,22 ± 184	<0,001	119.995	
Myo (ng/mL)	0-70	26,77 ± 3,34	48,55 ± 7,7	<0,001	25.186	
Électrolytes sériques						
Na ⁺ (mmol/L)	135-155	147,16 ± 10,23	145,46 ± 8,47	0,359	4.488	
K ⁺ (mmol/L)	3,5-5,5	4,3 ± 0,63	4,09 ± 0,61	0,079	0,033	
Autres paramètres						
Temps de céphaline activée, s		28-43,5	35,6 (32,90 à 38,45)	36 (34,05-39,85)	34,15 (32,48-36,95)	.0802
Temps de Quick, s		11-16,0	13,25 (12,80-13,78)	13,4 (12,68-13,9)	13,1 (12,8-13,6)	.3388
D-dimères, mg/L		<0,5	0,43 (0,22-0,80)	0,59 (0,22 à 1,0)	0,34 (0,22-0,54)	.1796
Fibrinogène, g/L		2,0-4,0	4,06 (3,13-5,25)	4,51 (3,39-5,45)	3,51 (2,90-4,39)	.0154*
Biochimie du sang						
Alanine aminotransférase, UI/L		8-40,0	30,5 (20-52,75)	33,5 (21-62,75)	26 (17,5-43,5)	.3974
Aspartate aminotransférase, UI/L		5-35,0	26,50 (21-39,25)	28 (22-40,75)	23,5 (18,75-36,75)	.1794
Créatinine sérique, mol/L		44-106,0	69,5 (62-79,75)	70,95 (60,75-84)	67,95 (62-77,5)	.4407
Créatine kinase, UI/L		22,0 à 269,0	52 (33,25-70,75)	50,5 (33-73,25)	52 (37-62,75)	.9635
Créatine kinase-MB, ng/mL		<6,6	0,5 (0,3-0,7)	0,45 (0,3-0,7)	0,5 (0,3-0,93)	.4376
Lactate déshydrogénase, U/L		109-245,0	194 (155-232,5)	200 (168-244)	188 (145,8-206,8)	.1223
Troponine I hypersensible, ng/L		<26,2	2,15 (1,2-4,38)	3 (1,2 à 5,9)	1,6 (1,08-3,43)	.0994
Biomarqueurs liés à l'infection						
Protéine C-réactive, mg/L		0-8,0	33,1 (11,83-67,45)	33,1 (15,40-80,20)	30,08 (8,26-51,9)	0,8235
Protéine C-réactive hypersensible, mg/L		<4,0	1,9 (0,98-3,31)	2,61 (1,56-3,69)	1,25 (0,08-2,5)	.147
Procalcitonine, ng/mL		0-0,5	0,2 (0,19-0,21)	0,2 (0,19-0,21)	<0,13	/