

République algérienne démocratique et populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique
جامعة بلحاج بوشعيب عين تموشنت
Université-Ain Témouchent- Belhadj Bouchaib
Faculté des Sciences et de Technologie
Département de Biologie



Projet de Fin d'Etudes

Pour l'obtention du diplôme de Master en Biochimie

Thème

**Profil clinique et biologique des patients d'Ain
Témouchent hospitalisés pour COVID-19**

Présenté par :

- ✓ Melle. ONIEZ Amel
- ✓ Melle. KHEFIF Zahra

Devant le jury composé de :

Dr. Boudghene Stambouli A. (MCA) UAT.B.B (Ain-Témouchent) Présidente
Dr. Brixi Gormat N. (MCB) UAT.B.B (Ain-Témouchent) Examinatrice
Dr. Bentabet N. (MCA) UAT.B.B (Ain-Témouchent) Encadreur

Année universitaire : 2021-2022

Remerciements

Toute notre parfaite gratitude et remerciement à Allah le plus puissant qui nous a donné la force, le courage et la volonté pour élaborer ce travail.

C'est avec une profonde reconnaissance et considération particulière que je remercie notre encadreur Dr. Bentabet N, Maitre de conférences A, à l'université Belhadj Bouchaib, pour son soutien, ses conseils judicieux et sa grande bienveillance durant l'élaboration de ce mémoire.

J'exprime ma reconnaissance à tous les membres de jury d'avoir accepté de lire ce manuscrit et d'apporter les critiques nécessaires à la mise en forme de cet ouvrage.

Je saisis également cette opportunité pour remercier les membres de service COVID-19 et le service de réanimation à l'hôpital Ahmed medaghri qui nous ont beaucoup aidé pour élaborer ce travail.

Enfin, à tous ceux qui m'ont aidé de près ou de loin pour la réalisation de ce projet de fin d'étude.



Dédicace

A ma chère Mère

Quoi que je fasse ou que je dise, je ne saurai point te remercier comme il se doit. Ton affection me couvre, ta bienveillance me guide et ta présence à mes cotes a toujours été ma source de force pour affronter les différents obstacles.

A mon très cher Père

Tu as toujours été à mes cotes pour me soutenir et m'encourager. Que ce travail traduit ma gratitude et mon affection.

A ma très chère sœur Bouchra et mes chers frères

Puisse dieu vous donner la santé, le bonheur, le courage et surtout la réussite

A toute la famille Khefif et Zitouni

A tous mes amies et amis qui me sont chers en souvenir des moments agréables passés ensemble, à tous ceux que j'aime et qui m'aiment : Sihem, Ikram et Fedoua qu'ils trouvent ici l'expression de mes sentiments les plus dévoués et mes vœux les plus sincères

Zahra



Dédicace

« وما توفيقى إلا بالله عليه توكلت و إليه أنيب »

Je dédie ce travail à :

*Mes chers parents, qui m'ont toujours encouragé et soutenu dans mes études jusqu'à
atteindre ce stade de formation.*

Mes sœurs : feryal et kawter.

Mes frères : Yousef et Ali chérif.

Toute la famille oneiz.

Ma chère amie Gadra hajer .

A toute la Promotion 2022.

A tous les enseignants qui m'ont dirigé vers la porte de la réussite.

Amel

Sommaire

Liste des figures

Liste des tableaux

Résumé

Synthèse bibliographique

Introduction générale.....01

Chapitre 01 : Généralités sur le COVID-19 et ces caractéristiques.....04

I. Les coronavirus (SARS-CoV-2)04

I.1. Phylogénie du SARS-CoV-2.....04

I.1.1. Structure et génome du virus.....04

I.1.2. Organisation génomique.....05

I.2. Pathogénie du SARS-CoV-2.....05

I.2.1. Modes de transmission du virus.....05

I.2.2. Une anthroponose06

I.2.3. Pénétration du virus dans la cellule hôte.....07

I.2.4. Le cycle de réplication.....07

I.2.5. Mutation sars-cov-2.....08

II. Stratégies antivirales.....10

II.1. Inhibition de l'entrée du SARS-CoV-2 dans la cellule.....11

II.2. Inhibition de la protéase du SARS-CoV-2.....11

II.3. Inhibition de la synthèse de l'ARN viral.....11

II.4. Autres stratégies antivirales.....11

Chapitre 2 : La maladie du SARS-Cov-2.....13

I. La réponse immunitaire à SARS-CoV-213

I.1. Mécanismes de la réponse antivirale immédiate.....13

I.2. Une réponse immunitaire amplifiée à la seconde phase15

I.2.1. Hypersécrétion cytokinique15

I.2.2. Signature interféron.....16

I.2.3. Lymphopénie et exhaustion lymphocytaire.....17

I.2.4. Réponse humorale17

II. Diagnostic.....18

II.1. Diagnostic clinique.....	18
II.1.1. Les différentes phases de l'infection au SARS-COV2.....	18
II.1.2. Les Formes symptomatiques.....	19
II.1.2.1. Diagnostic biologique.....	19
II.2. Trouble des organes et l'ACE2	21
II.2.1. Rôle paradoxale de l'ACE2.....	21
II.2.2. Tropisme respiratoire et lésions pulmonaires.....	22
II.2.3. Invasion hépatocytaire et lésions hépatiques.....	22
II.2.4. Tropisme rénal et néphropathie.....	23
II.2.5. Dérégulation glycémique.....	23
II.2.6. Tropisme et lésions du tube digestif.....	24
Matériel et méthodes.....	26
1. Objectifs.....	27
2. Type d'étude.....	27
3. Méthodologie de travail.....	27
4. Critères de sélection des patients.....	27
5. Considérations éthiques.....	27
6. Etude épidémiologique.....	28
7. Test RT-PCR et tests sérologiques de l'infection COVID-19.....	28
8. Données cliniques.....	28
9. Données biologiques et définitions appliquées.....	28
10. Analyses statistiques.....	29
Résultats et interprétation.....	30
1. Profil épidémiologique	31
1.1. Age.....	31
1.2. Sexe.....	32
1.3. Saturation en O ₂	32
2. Profil biologique	33
2.1. Numération formule sanguine	33
2.2. C-réactive protéine (CRP)	34
2.3. Vitesse de sédimentation (VS)	34
2.4. Glycémie à jeun.....	35
2.5. Fonction rénale.....	36

2.5.1. Urée	36
2.5.2. Créatinine.....	36
2.6. Fonction hépatique	37
Discussion générale.....	38
Conclusion.....	42
Recommandations.....	44
Références bibliographiques.....	45
Annexe.....	59

Liste des figures

<u>Figure N°1</u> : Schéma de la structure d'un betacoronavirus.....	05
<u>Figure N°2</u> : Organisation génomique du SARS-COV-2.....	05
<u>Figure N°3</u> : Les étapes du cycle viral de SARS-CoV-2 et les cibles thérapeutiques.....	09
<u>Figure N°4</u> : Mécanisme suspecté dans la réaction immunitaire au cours de l'infection par SARS- CoV2.....	14
<u>Figure N°5</u> : La phase d'incubation pendant l'infection au SARS-CoV-2.....	18
<u>Figure N°6</u> : Prélèvement respiratoire pour RT-PCR.....	20
<u>Figure N°7</u> : Détection qualitative des IgG et des IgM du SARS-CoV-2 par test sérologique rapide.....	20
<u>Figure N°8</u> : Exemple de test rapide antigénique.....	21
<u>Figure N°9</u> : Répartition des patients selon les tranches d'âge.....	32
<u>Figure N°10</u> : Proportion d'hommes et des femmes atteints de COVID-19.....	32
<u>Figure N°11</u> : Proportion de saturation d'O ₂ chez les patients atteints du COVID-19 et les témoins sains.....	33
<u>Figure N°12</u> : Taux de la vitesse de C-réactive protéine (CRP) chez les patients atteints de COVID-19 et les témoins.....	34
<u>Figure N°13</u> : Taux de la vitesse de sédimentation (VS) chez les patients atteints de COVID-19 et les témoins sains.....	35
<u>Figure N°14</u> : Glycémie à jeun chez les patients atteints de COVID-19 et les témoins sains.....	35
<u>Figure N°15</u> : Teneur plasmatique en urée chez les patients atteints de COVID-19 et les témoins sains.....	36
<u>Figure N°16</u> : Teneur plasmatique en créatinine chez les patients atteints de COVID-19 et les témoins sains.....	36
<u>Figure N°17</u> : Teneur plasmatique en transaminase glutamate oxaloacétique (TGO) chez les patients atteints de COVID-19 et les témoins sains.....	37
<u>Figure N°18</u> : Teneur plasmatique en transaminase glutamique pyruvique (TGP) chez les patients atteints de COVID-19 et les témoins sains.....	37

Liste des tableaux

Tableau N°01 : Les caractéristiques de la population étudiée.....31

Tableau N°02 : Donnée de FNS, de la VS et de la CRP des patients (N°=90).....34

Résumé

La COVID-19 est une urgence sanitaire mondiale. L'évolution de la maladie est imprévisible avec des conséquences socioéconomiques désastreuses. L'infection par le SARS-CoV-2, peut conduire à une réaction immunitaire inadaptée et à une coagulopathie responsables d'un véritable sepsis viral.

Le but de ce travail est d'étudier les aspects épidémiologiques, cliniques et biologiques du COVID-19 chez les patients hospitalisés au l'hôpital Ahmed Medaghri de la wilaya d'Ain Temouchent.. Il s'agit d'une étude transversale à visée descriptive et analytique portant sur 90 patients atteints du COVID-19 réalisée à l'hôpital Ahmed Medaghri d'Ain Temouchent, sur une période de 3 mois allant du 1 décembre jusqu'à 28 Février2022.

Les données ont été collectées à l'aide des observations cliniques et le suivi noté sur le dossier médical. Sur un total de 90 patients, la médiane d'âge était de 51 ans et 50 patients (53.19%) étaient de sexe masculin. Les principales anomalies biologiques observées étaient l'augmentation des marqueurs d'inflammation (CRP : 42.55 %), d'hyperglycémie (78.72 %), de cytolyse hépatique (18.79 %), d'anémie (6.38 %) et d'insuffisance rénale (24%).

Une connaissance des profils des formes de COVID-19 aiderait à faire progresser les techniques de contrôle de l'infection en Algérie.

Mots clés : COVID-19, Patients d'Ain Temouchent, Etude épidémiologique, Paramètres biochimiques.

Abstract

COVID-19 is a global health emergency. The evolution of the disease is unpredictable with disastrous socio-economic consequences. SARS-CoV-2 infection can lead to an inappropriate immune response and coagulopathy responsible for true viral sepsis.

The aim of this work is to study the epidemiological, clinical and biological aspects of COVID-19 in patients hospitalized at the Ahmed Medaghri hospital in the wilaya of Ain Temouchent. This is a cross-sectional study aimed at descriptive and analytical report on 90 patients with COVID-19 carried out at Ahmed Medaghri Hospital in Ain Temouchent, over a period of 3 months from December 1 to February 28, 2022.

Data were collected using clinical observations and follow-up noted on the medical record. Of a total of 90 patients, the median age was 51 years and 50 patients (53.19%) were male. The main biological abnormalities observed were increased markers of inflammation (CRP: 42.55%), hyperglycemia (78.72%), hepatic cytolysis (18.79%), anemia (6.38%) and renal failure (24%).

Knowledge of the patterns of COVID-19 forms would help advance infection control techniques in Algeria.

Keywords: COVID-19, Ain Temouchent patients, epidemiological study, biochemical parameters.

ملخص.

يُعد فيروس كورونا COVID-19 حالة طوارئ صحية عالمية. لا يمكن التنبؤ بتطور المرض مع عواقب اجتماعية واقتصادية وخيمة. يمكن أن تؤدي عدوى SARS-CoV-2 إلى استجابة مناعية غير مناسبة واعتلال التخثر المسؤول عن تعفن الدم الفيروسي الحقيقي.

الهدف من هذا العمل هو دراسة الجوانب الوبائية والسريية والبيولوجية لـ COVID-19 لدى المرضى المقيمين بمستشفى أحمد مدغري بولاية عين تموشنت ، وهي دراسة مقطعية تهدف إلى تقرير وصفي وتحليلي عن 90 مريضاً مع COVID-19 الذي تم إجراؤه في مستشفى أحمد مدغري في عين تموشنت ، على مدى 3 أشهر من 1 ديسمبر إلى 28 فبراير 2022. تم جمع البيانات باستخدام الملاحظات السريية والمتابعة المسجلة في السجل الطبي. من إجمالي 90 مريضاً ، كان متوسط العمر 51 عامًا وكان 50 مريضاً (53.19%) من الذكور. كانت التشوهات البيولوجية الرئيسية الملحوظة هي زيادة علامات الالتهاب (CRP: 42.55) ، ارتفاع السكر في الدم (78.72%) ، انحلال الخلايا الكبدية (18.79%) ، فقر الدم (6.38%) والفشل الكلوي (24%).

ستساعد معرفة أنماط أشكال COVID-19 في تعزيز تقنيات مكافحة العدوى في الجزائر.

الكلمات المفتاحية: COVID-19 مرضى عين تموشنت ، دراسة وبائية ، مقياس كيميائية حيوية

Introduction

Introduction

En décembre 2019, l'organisation mondiale de la santé (OMS) a signalé un cas émergent de pneumonie zoonotique associé à un marché d'animaux vivants à Wuhan en Chine (Zhu et al., 2020). Il s'agit d'un nouveau coronavirus, nommé SARS-CoV-2 en raison de sa proximité génétique avec le virus SARS-CoV-1 qui a provoqué son épidémie en Chine de 2002 à 2003 (Wu et al., 2020). Le virus est à l'origine d'une pathologie infectieuse émergente connue sous le nom de COVID-19 qui s'est propagée rapidement dans le monde depuis janvier 2020 (Caumes, 2020). L'organisation mondiale de la santé a déclaré la pandémie comme une urgence de santé publique de portée internationale (USPPI) le 30 janvier 2020, avant de devenir une pandémie mondiale à partir du 11 mars 2020.

Le 25 février 2020, l'Algérie a signalé son premier cas de COVID-19 lorsqu'un ressortissant italien travaillant à Ouargla s'est présenté à un hôpital avec des symptômes pseudo-grippaux. Le pays a été testé positif au SARS-CoV-2. Depuis le 1er mars, un foyer de contagion s'est formé dans la province de Blida, où 16 membres d'une même famille ont contracté le coronavirus lors d'un mariage après être entrés en contact avec des ressortissants algériens en France.

Pour lutter efficacement contre l'épidémie, les autorités sanitaires algériennes doivent déterminer les caractéristiques cliniques tels que l'âge, le sexe, la notion de contact avec des cas suspects/confirmés de COVID-19 et les principales plaintes cliniques ainsi que les caractéristiques biologiques tels que la présence de patients hospitalisés COVID-19) des syndromes inflammatoires biologique (IBS) et l'altération de la fonction rénale et/ou hépatique). De même, compte tenu de la gravité du COVID-19, y compris l'altération de la fonction respiratoire, il est essentiel d'analyser les caractéristiques radiologiques de ces patients. La vitesse et l'étendue de la propagation mondiale du virus SARS-CoV-2 ont donné lieu à de nombreuses publications évaluant les données cliniques, biologiques et radiologiques propres à chaque pays. Il s'avère que le COVID-19 est une maladie systémique qui varie d'un pays à l'autre. En fait, les patients COVID-19 semblent avoir des phénotypes différents.

Ainsi, l'objectif de la présente étude est de déterminer le profil clinique et biologique des patients hospitalisés pour COVID-19 durant le pic de l'épidémie de la 4^{ème} vague en Décembre 2021.

Synthèse bibliographique

I. Les coronavirus (SARS-CoV-2)

Les coronavirus (CoV) sont des virus enveloppés à ARN à brin positif avec des glycoprotéines de pointe caractéristiques qui se projettent vers l'extérieur comme les rayons du soleil, lorsqu'ils sont visualisés par microscopie électronique. Les CoV sont classés, avec les *Torovirus*, dans la famille des *Coronaviridae nidovirales* (Zuckerman et al., 2019).

I.1. Phylogénie du SARS-CoV-2

Les coronavirus infectent de nombreuses espèces mammifères et aviaires. Selon la taxonomie actuelle, les *Coronavirinae* sont subdivisés en quatre genres nommés Alpha-, Beta-, Gamma- et *Deltacoronavirus*. Les HCoV-229E et -NL63 appartiennent au genre *Alphacoronavirus*. Les quatre autres coronavirus humains appartiennent au genre *Betacoronavirus* qui est lui-même subdivisé en quatre clades nommés A, B, C et D. (Woo et al., 2012). Les HCoV-HKU1 et –OC43 sont inclus dans le clade A, le SARS-CoV et le MERS-CoV appartiennent aux clades B et C respectivement.

I.1.1. Structure et génome du virus

Les coronavirus sont des virus enveloppés pléomorphes dont la taille varie de 80 à 200 nanomètres (nm). L'observation en microscopie électronique permet de distinguer des projections d'environ 20 nm à la surface du virion. Ces projections sont constituées par la protéine de surface S ou Spike. Celle-ci est ancrée dans la membrane virale et confère au coronavirus son aspect de couronne. C'est cet aspect particulier qui est à l'origine du nom de ce virus. En plus de la protéine S, la particule virale est constituée par trois autres protéines structurales : la protéine de la nucléocapside N, la protéine de membrane ou matrice M et la protéine d'enveloppe E. De plus, les Betacorona-virus de clade A contient une cinquième protéine structurale, l'hémagglutinine estérase HE (Siddell et al., 1982) (Figure N°1). La protéine S est la protéine qui lie le répéteur cellulaire du SARS-CoV-2 (ACE2) l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 et permet l'entrée dans la cellule hôte. Elle est formée de deux sous-unités : S1 qui contient le domaine de liaison au récepteur cellulaire, et S2 qui est essentiel pour la fusion du virus à la membrane cellulaire (Wrapp et al., 2020).

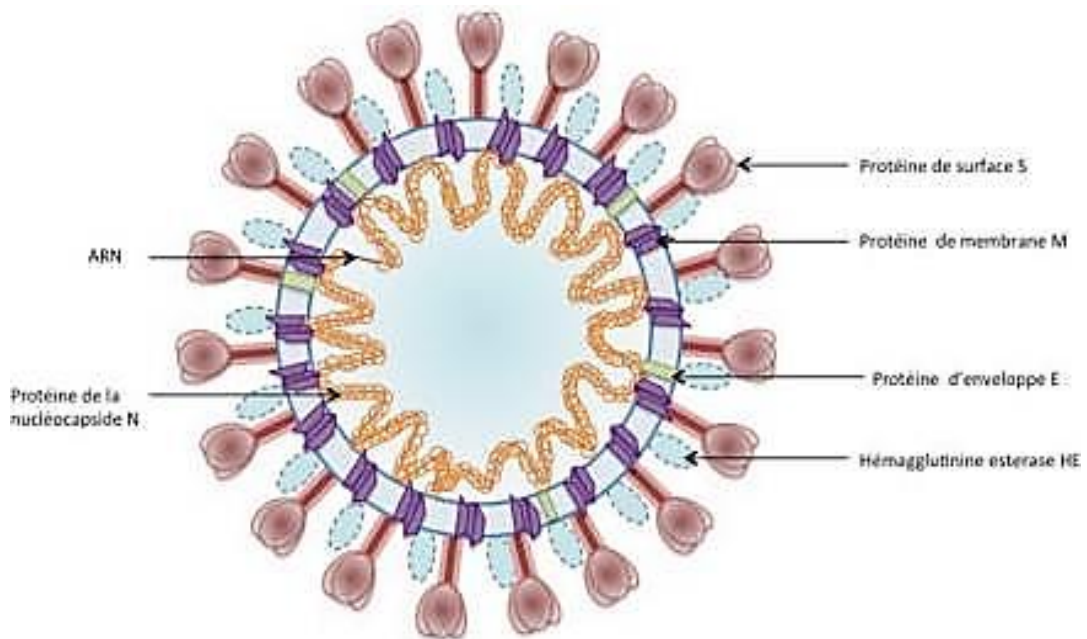


Figure N°3: Schéma de la structure d'un betacorona-virus (Siddell et al., 1982).

I.1.2. Organisation génomique

Le génome des coronavirus est de grande taille, environ 30 kb. Il s'agit d'une molécule d'ARN monocaténaire linéaire non segmentée, de polarité positive. Le génome comprend deux régions non codantes en 5' et en 3'. La partie codante est divisée en plusieurs sections. Les deux premiers tiers du génome sont constitués de deux grandes régions chevauchantes, open reading frame (ORF) 1a et ORF1b, codant le complexe de réplication-transcription, dont le gène RNA-dépendent RNA Polymerase (RdRp) qui code l'ARN polymérase ARN-dépendante. Le dernier tiers du génome code les protéines de structure (S, E, M, N) et des protéines non structurales variables selon les espèces de coronavirus (Hulo et al., 2011) (Figure N°2).



Figure N°4: Organisation génomique de SARS-COV-2 (Hulo et al., 2011).

I.2. Pathogénie du SARS-CoV-2

I.2.1. Modes de transmission du virus

Comme pour les autres coronavirus, la transmission du SARS-CoV-2 est interhumaine. La contagiosité de la COVID-19 est majeure en phase pré-symptomatique (48 heures avant l'apparition des signes cliniques), puis diminue progressivement au cours de la première semaine. Précisons que la charge virale présente dans les excréments respiratoires serait supérieure chez les patients atteints des formes les plus graves. Il existe plusieurs modes de transmission, d'importance inégale et difficiles à quantifier (**COVID-19, gestion des déchets dans le cadre des tests antigéniques, 2020**) :

- -La plus fréquente, la transmission par les gouttelettes. Une personne peut être infectée par la muqueuse respiratoire principalement ou par voie oculaire via des gouttelettes oropharyngées que le patient infecté émet par l'intermédiaire d'éternuements et de toux ou lors d'un contact direct avec une partie du corps contaminée lors d'embrassades, de poignées de mains etc...
- -La transmission par les aérosols, composés de particules en suspension dans l'air dont le diamètre est inférieur à 100 µm. Ceux-ci sont émis par la respiration, la parole, la toux et les éternuements, lorsqu'une personne inhale cet air contaminé (**SARS-CoV-2, actualisation des connaissances sur la transmission du virus par aérosols 2020**). Cette transmission est majorée dans les espaces clos, mal ventilés ou lors d'une exposition prolongée à des aérosols générés par un effort respiratoire (cri, chant ou encore activités physiques). La dose infectante au contact des muqueuses n'est pas connue et la capacité à générer une infection à partir d'une faible charge virale de Sars-CoV-2 dans l'air reste difficile à démontrer (**SARS-CoV-2, actualisation des connaissances sur la transmission du virus par aérosols 2020**).

I.2.2. Une anthroponose

Le SARS-CoV-2 appartient aux virus apparentés au SARS-CoV dont le réservoir est la chauve-souris. Si le génome du SARS-CoV-2 présente 79 % d'homologie avec le SARS-CoV-1 et 52 % d'homologie avec le MERS-CoV (**Ren et al., 2020 ; Wu et al., 2020**). Les virus les plus proches phylogénétique sont des coronavirus de la chauve-souris, notamment le RaTG13-CoV (96 % d'homologie) (**Zhou et al., 2020**). Cependant, les lieux de vie des chauve-souris étant éloignés des communautés humaines, le passage inter-espèce a probablement nécessité un hôte intermédiaire, comme l'ont été la civette palmée pour le SARS-CoV-1 ou le dromadaire pour

MERS-CoV (Wit et al., 2016) ; (Zhang et al., 2020). Dans le cas du SARS-CoV-2, le pangolin, mammifère sauvage notamment consommé en Chine et dont la niche écologique recouvre celle des chauves-souris, pourrait avoir joué ce rôle, comme le suggère l'isolement d'une souche de coronavirus du pangolin très proche phylogénétique (92 % d'homologie) (Zhang et al., 2020) ; (Lam et al., 2020). Par ailleurs, par rapport au SARS-CoV-1 et aux coronavirus de la chauve-souris, le SARS-CoV-2 présente une modification importante du domaine liant de récepteur situé sur la protéine S et responsable d'un gain d'affinité pour son récepteur (Zhou et al., 2020) ; (Wrapp et al., 2020) ; (Wang et al., 2020). Ce domaine de liaison est retrouvé quasiment à l'identique (seulement un acide-aminé différent) chez un coronavirus du pangolin (Lam et al., 2020 ; Xiao et al., 2020), accréditant l'idée que l'évolution du virus au contact du pangolin pourrait avoir favorisé le passage à l'homme, possiblement via la translocation du domaine de liaison (Tang et al., 2020). Ce saut inter-espèce se serait produit en Chine, possiblement au marché de Huanan, puisque la majorité des premiers cas de COVID-19 y ont été exposés fin 2019 (Huang et al., 2020). Néanmoins, l'analyse phylogénétique de virus isolés en Chine révèle qu'au moins deux souches différentes de SARS-CoV-2 étaient apparues plusieurs mois avant les premiers cas décrits (Xiong et al., 2020).

I.2.3. Pénétration du virus dans la cellule hôte

La protéine S du SARS-CoV-2 utilise le récepteur cellulaire ACE2- une metalloprotéase dont la fonction première est la dégradation de l'angiotensine II en angiotensine 1-7 - pour rentrer dans la cellule hôte (Zhou et al., 2020 ; Wang et al., 2020), la liaison de là sous unité S1 à ACE2 entraîne une modification conformationnelle de la protéine S, exposant S2 et permettant l'endocytose puis la fusion membranaire (Zhang et al., 2020). Cette fusion nécessite l'activation des par le clivage au niveau de la jonction S1/S2 et d'un autre site de S2, notamment réalisée par la protéase membranaire TMPRSS2 (transmembrane protéase serine 2) (Hoffmann et al., 2020). Dans le cas du SARS-CoV-2, l'ajout d'un site de clivage furine (Coutard et al., 2020) permet un clivage des sousunités S1/S2 dès la biosynthèse virale (Murs et al., 2020) et pourrait majorer le potentiel infectant du virus (Wölfel et al., 2020). De façon intéressante, en dehors d'ACE2, le SARS-CoV-2 pourrait également utiliser d'autres récepteurs cellulaires de la protéine S pour infecter les cellules n'exprimant pas ACE2, ainsi que démontrée sur des lymphocytes T in vitro (Wang et al., 2020) (Figure N°3).

I.2.4. Le cycle de réplication

La réplication et la transcription de l'ARN du CoV ont lieu dans le cytoplasme des cellules infectées. Le virion CoV se fixe au récepteur de la cellule hôte via la glycoprotéine de pointe et, selon la souche virale, la pointe médié la fusion directement avec la membrane plasmique ou le virus subit une endocytose médiée par le récepteur et une fusion médiée par la pointe avec des membranes endosomales pour libérer le virus. ARNg dans le cytoplasme. Une fois le génome d'ARN à brin positif libéré, il agit comme un ARN messager (ARNm) et l'extrémité 5' (ORF1a et ORF1b) est traduite par des ribosomes pour générer la polyprotéine ARN polymérase virale dépendante de l'ARN, appelée réplicase virale. La traduction d'ORF1b dépend du décalage de cadre ribosomal, qui est facilité par une séquence glissante et une structure de pseudonœud d'ARN présente dans tous les ARNg CoV. La polyprotéine réplicase est traitée par des protéases codées par réplicase (protéases de type papaïne et une protéase de type poliovirus 3C) pour générer 16 produits de réplicase matures. Ces protéines de réplicase virale séquestrent les membranes des cellules hôtes pour générer des vésicules à double membrane (DMV) distinctives qui se sont avérées être le site de synthèse de l'ARN CoV. Le complexe de réplicase sur les DMV assure ensuite la médiation de la réplication du génome d'ARN à brin positif pour générer des ARN à brin négatif pleine longueur et sous-génomiques, et la production ultérieure d'ARNg et d'ARNsgm à brin positif. Les ARNsgm sont traduits pour générer des protéines structurelles et accessoires virales, et les particules virales s'assemblent avec des ARNg à brin positif dans le compartiment intermédiaire du réticulum endoplasmique-Golgi (ERGIC) et bourgeonnent dans des vésicules, avec une libération ultérieure de la cellule (Bonny *et al.*, 2020).

I.2.5. Mutation sars-cov-2

Une mutation est la substitution d'une base de l'ARN (dans le cas des virus à ARN) par une autre au cours d'une erreur de réplication, ce qui aboutit à la modification de l'acide aminé correspondant sur la protéine codée par le gène muté. Cette mutation peut aboutir à une substitution (un acide aminé en remplace un autre), une délétion (un acide aminé disparaît), une insertion (un nouvel acide aminé est introduit dans la protéine), une duplication (un acide aminé est anormalement répété), etc. Dans le cas des variantes du SARS-CoV-2 largement médiatisés, ces mutations sont essentiellement des substitutions (Korsia-Meffre et Stéphane, 2021).

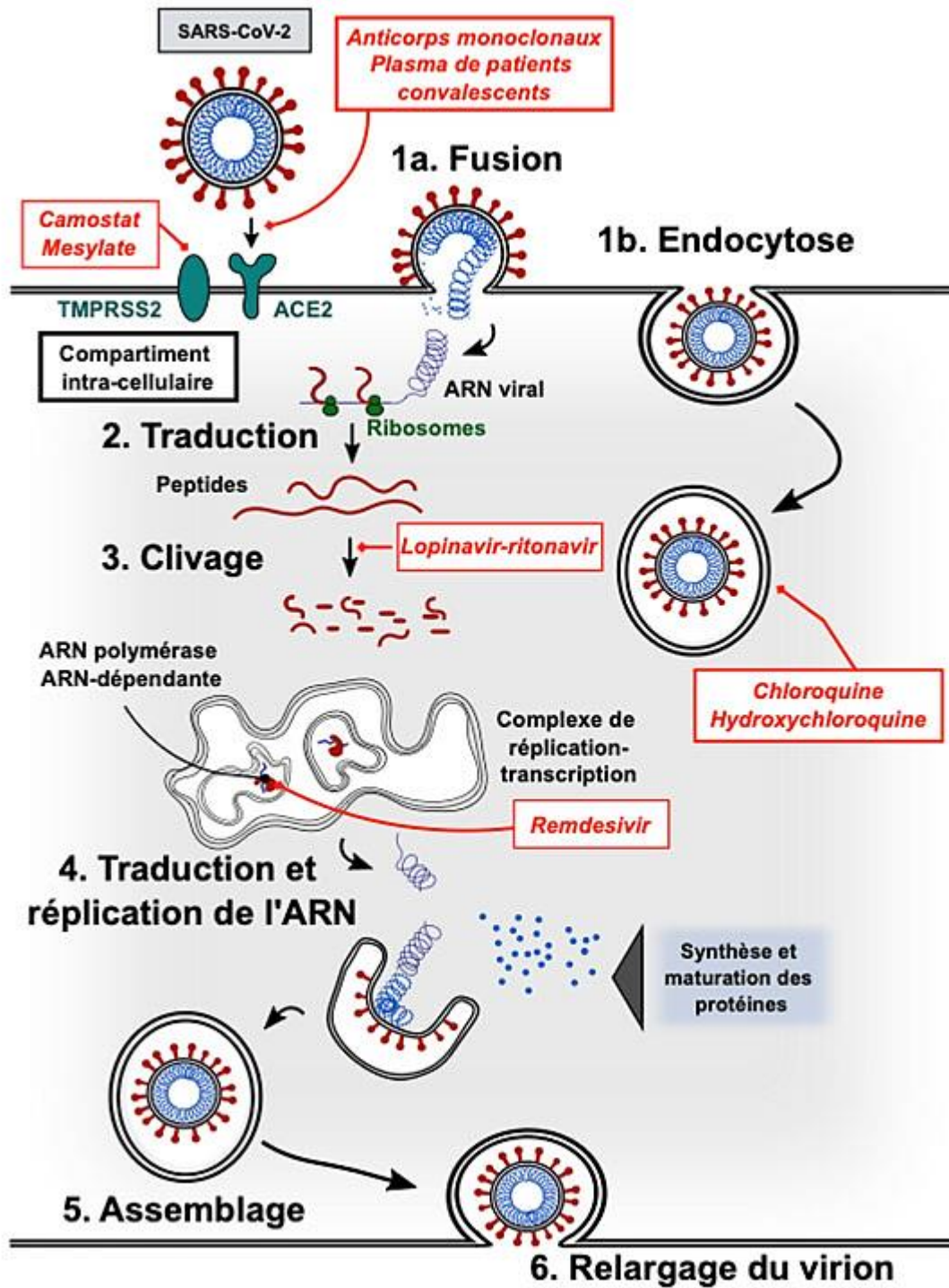


Figure N°3 : Les étapes du cycle viral de SARS-CoV-2 et les cibles thérapeutiques (Seksik, 2020)

III. Stratégies antivirales

II.1. Inhibition de l'entrée du SARS-CoV-2 dans la cellule

La première stratégie vise à empêcher l'entrée du virus dans les cellules en agissant sur les mécanismes nécessaires à la fixation du virus sur ses récepteurs, l'endocytose ou la fusion membranaire (**Bonny et al., 2020**).

- **Inhibiteur de TMPRSS2** : l'inhibition de TMPRSS2 par le camostatate, réduit significativement l'infection des cellules par le SARS-CoV-2 *in vitro* (**Hoffmann et al., 2020**) et fait l'objet de plusieurs essais cliniques.
- **Umifenovir (Arbidol)** : agissant par inhibition de la fusion du virus avec la membrane cellulaire (**Polyak et al., 2016**), l'arbidol présente une activité contre le SARS-CoV-1 *in vitro* (**Khamitov et al., 2008**) Très utilisée en Chine, cette molécule fait l'objet de plusieurs essais cliniques.
- **Chloroquine et hydroxychloroquine** : en plus de leurs effets antipaludiques et immunomodulateurs, la chloroquine et l'hydroxychloroquine inhibent la réplication de nombreux virus *in vitro* dont le SARS-CoV-2 (**Wang et al., 2020** ; **Yao et al., 2020**). Si leurs mécanismes d'action restent incomplètement élucidés, il a été montré que ces molécules s'accumulent dans les endosomes et lysosomes et augmentent le pH dans ces organelles, altérant ainsi leur fonctionnement essentiel pour l'endocytose des coronavirus (**Al-Bari et Abdul Alim, 2020**). Par ailleurs, des données *in vitro* suggèrent que la chloroquine modifie la glycosylation d'ACE2 et inhibe ainsi la fixation du SARS-CoV-1 (**Vincent et al., 2005**). En clinique, les données dont nous disposons à l'heure actuelle ne permettent pas de conclure définitivement quant à leurs efficacités en l'absence d'essais randomisés, même si une étude observationnelle prospective incluant 1446 patients hospitalisés ne retrouvait pas de différence sur la mortalité ou l'intubation entre les patients traités ou non par hydroxychloroquine, après ajustement à l'aide d'un score de propension (**Gautret et al., 2020**) ; (**Molina et al., 2020**) ; (**Geleris et al., 2020**). Par ailleurs, l'élargissement de l'intervalle QTc observé lors de l'utilisation de fortes posologies (600 mg deux fois par jour) doit inciter à la prudence, notamment lors de l'association avec l'azithromycine et l'oseltamivir (**Borba et al., 2020**).
- **Nicotine** : la faible représentation des fumeurs dans les études cliniques ont conduit certains auteurs à suggérer un rôle protecteur de la nicotine (**V.Bonny et al., 2020**). L'hypothèse avancée est que, se liant au récepteur nicotinique à l'acétylcholine (nAChR) qui jouerait un rôle critique dans la neuro-invasion et la réaction inflammatoire liée au SARS-CoV-2, la

nicotine rentre en compétition avec le virus et limite les manifestations neurologique et inflammatoire de la maladie (Changeux et al., 2020). Il doit être noté que, à l'heure actuelle, ni l'utilisation du nAChR par le virus, ni l'effet protecteur de la nicotine ne sont démontrés *in vitro* ou *in vivo* et qu'il n'existe pas de preuve histologique de la neuro-invasion du SARS-CoV-2 (Bonny et al., 2020).

II.2. Inhibition de la protéase du SARS-CoV-2

Une autre stratégie est de cibler les protéases virales indispensables à la réplication. Si des études structurales permettront le développement de molécules spécifiques, des traitements développés contre la protéase du VIH ont montré une certaine efficacité *in vitro* contre le SARS-CoV-1 (Stockman et al., 2006) et le SARS-CoV-2 (Choy et al., 2020). En particulier, le lopinavir/ritonavir a été utilisé comme traitement du SARS-CoV-1 et des données rétrospectives l'ont associé à une diminution de la mortalité (Stockman et al., 2006). Dans le cas de la COVID-19, un essai prospectif randomisé ouvert incluant 199 patients n'a pas retrouvé d'efficacité clinique ni de différence sur la clairance virale (Cao et al., 2020). Un autre traitement anti-protéase du VIH, a fait l'objet de plusieurs essais cliniques bien qu'une étude menée par son fabricant ne rapporte aucune efficacité notable *in vitro*.

II.3. Inhibition de la synthèse de l'ARN viral

L'inhibition de la synthèse du matériel génomique viral a été utilisée avec succès pour le traitement de nombreux virus. Dans le cas du SARS-CoV-2, plusieurs molécules se repositionnent comme des candidats prometteurs. Le favipiravir, pro-drogue d'un analogue nucléotidique inhibant l'ARN polymérase virale, est actif *in vitro* contre le SARS-CoV-2 (Wang et al., 2020). De même, le remdesivir, une pro-drogue métabolisée en analogue nucléotidique, inhibe la réplication du SARS-CoV-1 dans un modèle murin et de SARS-CoV-2 *in vitro* (Wang et al., 2020) ; (Agostini et al., 2020), mais les essais dans la COVID-19 ne permettent pas de conclure (Wang et al., 2020) ; (Grein et al., 2020). Enfin, la ribavirine, un analogue de la guanine, inhibe l'ARN-polymérase de nombreux virus à ARN mais avec une efficacité *in vitro* limitée contre le SARS-CoV-2 (Wang et al., 2020).

II.4. Autres stratégies antivirales

Interférons de type I (INF-I) : les INF-I sont des cytokines au rôle majeur dans la réponse immunitaire antivirale. Ils inhibent la réplication du SARS-CoV-1 et du MERS-CoV *in vitro*, particulièrement l'INF- β , en synergie avec d'autres traitements comme le lopinavir/ritonavir. Si des essais sont en cours dans la COVID-19, il convient de rappeler que la maladie semble être

largement tributaire d'une réaction immunitaire dérégulée et on pourrait imaginer que, administrés tardivement, les INF se révèlent délétères (**Channappaavar et al., 2016**) ; (**Siddiqi et Mehra, 2020**). Néanmoins, la réplication virale semble plus intense et prolongée dans les cas d'infection sévère (**Zheng et al., 2020**) et une étude portant sur 50 patients a mis en évidence une altération de la réponse INF-I chez les patients les plus sévères (**Hadjadj et al., 2020**).

II. La réponse immunitaire à SARS-CoV-2

I.1. Mécanismes de la réponse antivirale immédiate

Les déterminants de la réponse immunitaire immédiate au SARS-CoV-2 ne sont pas encore connus, mais peuvent être extrapolés à partir des modèles d'infection virale (**Figure N°4**). L'infection des cellules épithéliales et immunitaires du tractus respiratoire génère plusieurs signaux de danger, reconnus par différents récepteurs (Pattern Recognition Receptors, ou PRRs) liant l'ARN viral (TLRs 3, 7, 8, RIG-1, MDA-5) ou des protéines de surface virales (TLR 2, TLR 4). Ces récepteurs vont ensuite activer des facteurs de transcription (IRF-3, IRF-7, AP-1, NF- κ B) (**Finlay et McFadden, 2006**). Cette activation entraîne la sécrétion de cytokines (TNF- α , IL-1, IL-6) entraînant une hyperperméabilité capillaire et l'attraction de cellules inflammatoires, et d'interférons de type I (IFN-1), qui promeuvent l'expression de gènes cibles (ISG, pour interferon-stimulated genes) (**Vabret et al., 2020**). Ces interférons vont promouvoir l'expression de gènes cibles (ISG pour interferon-stimulated genes), par liaison à leur récepteur IFNAR, signalant par JAK/STAT (**Stetson et Medjitov, 2006**). La voie des interférons de type I est centrale dans la réponse antivirale initiale, et permet notamment d'inhiber la réplication virale, de protéger les cellules non-infectées et de stimuler l'immunité lymphocytaire antivirale (lymphocytes T CD8, NK) conduisant à la lyse des cellules infectées via les lymphocytes B pour produire des anticorps spécifiques pouvant arrêter la propagation du virus (**Commins et al., 2010**).

L'infection au SARS2-CoV-2 va produire 2 types d'Immunoglobulines : des IgM spécifiques qui durent 12 semaines, et des IgG d'une durée plus longue. En plus, l'exposition au virus permet la synthèse des cellules mémoires CD4 et CD8 qui peuvent durer jusqu'à 4 ans (**Fan et al., 2009**).

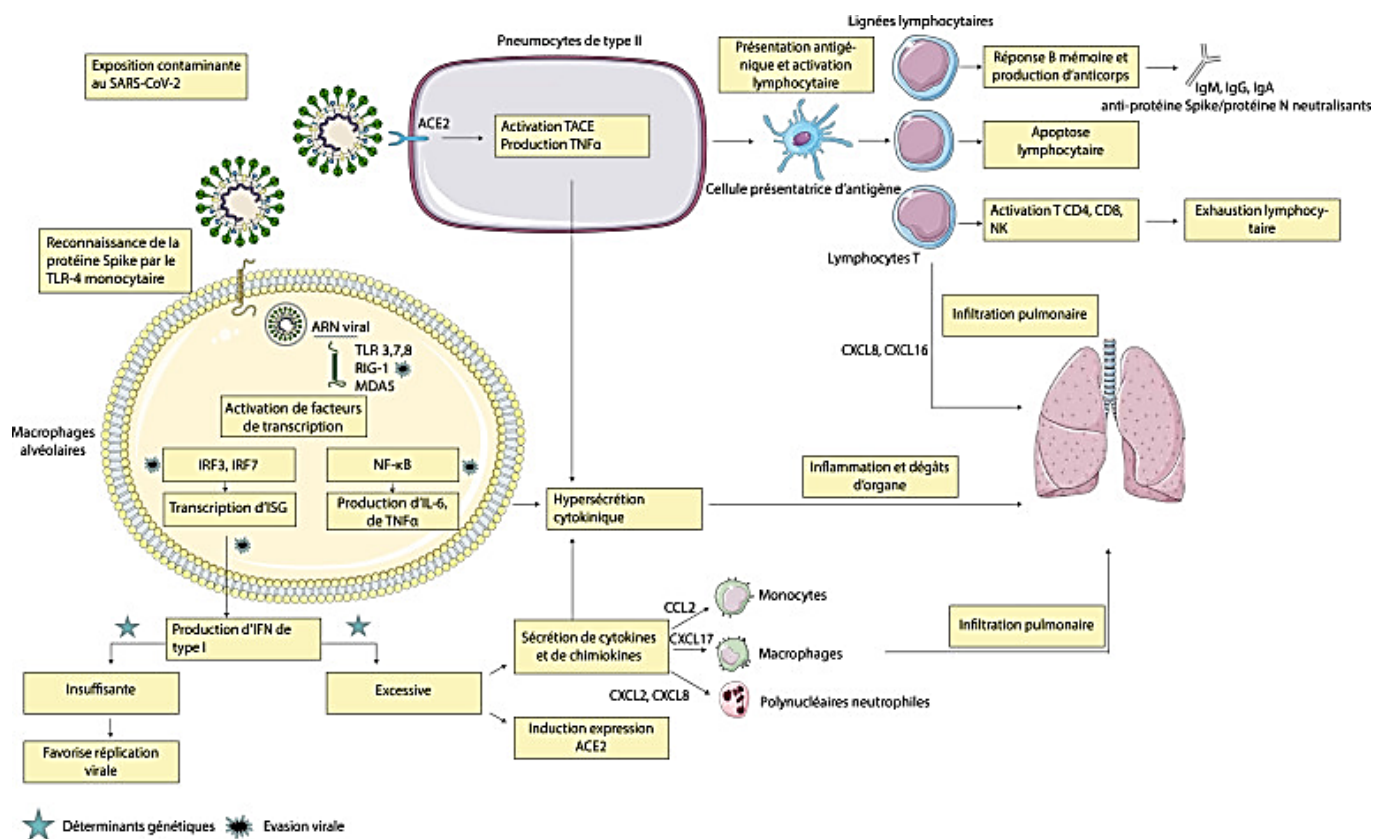


Figure N°4 : Mécanisme suspecté dans la réaction immunitaire au cours de l'infection par SARS-CoV-2 (Bonny et al., 2020).

Suite à une exposition contaminante, le SARS-CoV-2 infecte les cellules épithéliales et immunitaires résidentes alvéolaires. La liaison de la protéine Spike virale avec l'ACE2 entraîne une activation de la TNF α -converting enzyme (TACE) par la portion intracellulaire de l'ACE2, responsable d'une sécrétion de TNF α (mécanisme prouvé pour le SARS-CoV-1). La reconnaissance de la protéine Spike par les TLR des monocytes entraîne l'expression de NF κ B via MyD88. La signalisation NF κ B entraîne la sécrétion d'IL-6 et de TNF α , responsables d'une inflammation locale. (Mécanisme prouvé pour le SARS-CoV-1). Après entrée du virus dans la cellule, l'ARN viral est également reconnu par les PRR cytoplasmiques, entraînant l'expression d'IRF3/IRF7 via TRIF, entraînant la production d'interférons de type 1 (IFN-1). Cette production d'IFN-1 sera chez certains patients insuffisants pour contrôler l'infection, favorisant ainsi la réplication virale. Chez d'autres patients, la sécrétion d'IFN-1 sera trop importante, entraînant une hypersécrétion cytokinique et une augmentation de l'expression d'ACE2 sur les cellules épithéliales. Ces différences dans la réponse IFN à l'infection pourraient s'expliquer par des susceptibilités génétiques (mécanisme non prouvé en cours d'investigation). La signalisation par les PRR et l'activation des facteurs de transcription entraîne enfin une

sécrétion de chimiokines, responsables d'une attraction des cellules mononuclées sur le site de l'infection (PNN, monocytes, macrophages, lymphocytes T). La reconnaissance des antigènes viraux par les cellules présentatrices d'antigène entraîne une activation lymphocytaire T, NK et B, déclenchant une réponse T et NK antivirale avec expression de marqueurs d'exhaustion, ainsi qu'une apoptose lymphocytaire (mécanisme non précisé), ainsi qu'une réponse B mémoire et une production d'anticorps spécifiques et neutralisants (**Bonny et al., 2020**)

I.2. Une réponse immunitaire amplifiée à la seconde phase

L'inefficacité de la réponse immunitaire initiale entraîne une amplification de la réponse inflammatoire, responsable d'une aggravation clinique chez certains patients, qui survient autour de huit jours après l'apparition des symptômes, jusqu'à l'apparition d'un syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA) et d'une défaillance multi-viscérale, et s'accompagne de plusieurs signes d'hyper activation du système immunitaire (**Wang et al., 2020**).

I.2.1. Hypersécrétion cytokinique

Des taux élevés de cytokines circulantes ont été rapportés chez les patients atteints de COVID-sévère (IL2, IL6, IL7, IL10, GSCF, IP10, MCP1, MIP1A, et TNF α) (**Huang et al., 2020**). Plusieurs chimiokines sont également hyperproduites et peuvent expliquer l'infiltration pulmonaire inflammatoire observée chez les patients infectés, et parmi elles CXCL17 (capable de recruter les macrophages alvéolaires), CCL2 et CCL8 (associées au recrutement des polynucléaires neutrophiles), CCL7 (recrutant les monocytes) et CXCL9/CXCL16 (recrutant les lymphocytes T et NK) (**Blanco-Melo et al., 2020**) ; (**Zhou et al., 2020**) ; (**Hadjadj et al., 2020**). Les gènes de la voie de NF-kB semblent également être surexprimés chez les patients sévères, et s'associent à des taux élevés d'IL-6 et de TNF- α (**Hadjadj J et al., 2020**), Dans l'étude de Zhou et al., des taux élevés d'interleukine-6 circulante étaient statistiquement associés à l'apparition d'une forme sévère (**Zhou et al., 2020**). Ces concentrations d'IL-6 apparaissent cependant moins élevées que celles retrouvées dans les sepsis bactériens (**Remy et al., 2020**). En revanche, les taux d'IL-1beta active et d'IL17a circulants apparaissent peu élevés (**Hadjadj et al., 2020**) Cette hyperactivation de la voie NFkB pourrait être induite directement par la protéine S virale qui déclenche dans un modèle de culture cellulaire une sécrétion monocyttaire d'IL-6 et de TNF- α NFkB-dépendante dans l'infection à SARS-CoV-1, possiblement par liaison au TLR4 monocyttaire (**Wang et al., 2007**). La production de TNF- α semble également inductible par liaison de la protéine S à l'ACE2, responsable d'une activation de l'enzyme TACE (TNF- α converting enzyme) par la queue cytoplasmique de l'ACE2 (**Haga et al., 2008**). D'autres hypothèses peuvent être avancées pour expliquer cette hypersécrétion

cytokinique, parmi lesquelles celle d'une hémophagocytose lympho-histiocytaire (**Mehta et al., 2020**), qui s'expliquerait par une stimulation antigénique continue des cellules de l'immunité.

I.2.2. Signature interféron

Dans l'infection à SARS-CoV-1, le blocage de la signalisation des IFN de type 1 s'associait à une meilleure survie sur modèle murin (**Channappanavar et al., 2016**). Ce constat ne semble pas transposable à l'infection à SARS-CoV-2, soutenant l'idée d'une réponse IFN-1 différente, possiblement moins délétère que dans l'infection à SARS-CoV-1 (**Boudewijns et al., 2020**). Une étude française portant sur 50 patients infectés par le SARS-CoV-2 retrouvait des taux sériques d'IFN-I bas, ainsi qu'une expression diminuée des ISG suivant un gradient de sévérité de la maladie. Les patients avec formes graves montraient des taux très bas d'IFN- α et des taux nuls d'IFN- β , associés à une diminution des cellules dendritiques plasmacytoïdes. Cependant, la réponse aux IFN-1 semblait préservée et la stimulation par IFN- α déclenchait l'expression d'ISG. Ces résultats sont corroborés par une étude sur modèle animal, retrouvant une signature IFN faible durant l'infection, ne semblant pas à l'origine de l'hypersécrétion cytokinique (**Blanco-Melo et al., 2020**). Ces études suggèrent l'existence d'une réponse IFN-1 insuffisante chez les patients atteints de forme sévère.

À l'inverse, l'étude de l'expression génétique différentielle des gènes de l'inflammation sur cellules de lavage broncho-alvéolaire de huit patients atteints de forme sévère de COVID-19 retrouvait une surexpression de certains ISGs : un premier cluster d'ISG antiviraux et de gènes potentialisant l'induction des IFN-1 (STAT1, IRF7), mais également un second cluster d'ISG associé à l'inflammation (incluant CCL2, CXCL10). En comparaison aux autres pneumopathies virales, bactériennes et aux donneurs sains, les gènes codant pour la voie des INF-1 étaient nettement surexprimés, traduisant un possible rôle physiopathologique dans la survenue du SDRA (**Zhou et al., 2020**). De plus, la signalisation IFN-1 semble induire l'expression d'ACE2 sur les cellules de l'épithélium respiratoire et pourrait donc participer à l'entretien de l'infection virale (**Ziegler et al., 2020**).

La discordance entre ces résultats pourrait s'expliquer par une temporalité spécifique de la sécrétion d'IFN, ou par l'existence de deux types de réponse IFN à l'infection :

- Dans un premier groupe de patients, l'infection déclenche une sécrétion d'IFN-1 élevée, participant à entretenir l'inflammation et augmentant l'expression d'ACE2 (**Ziegler et al., 2020**). Sans réussir à contrôler l'infection (évasion immunitaire du virus) mais s'associant à une diminution partielle de la réplication virale ;

- Le second groupe de patients serait représenté par une réponse IFN-1 faible, favorisant la réplication virale elle-même directement responsable de l'inflammation. Des prédispositions génétiques pourraient expliquer les différences observées dans la réponse IFN à l'infection, et sont à l'étude.

D'autre part, la signalisation IFN- λ pourrait avoir un rôle protecteur via l'induction de STAT2, en contrôlant la sécrétion cytokinique et favorisant la réparation tissulaire1 (**Boudewijns et al., 2020**).

I.2.3. Lymphopénie et exhaustion lymphocytaire

De nombreuses études cliniques rapportent une fréquence élevée de lymphopénie CD4 et CD8 (**Guan et al., 2020**), plus particulièrement dans les formes sévères de la maladie, et associée à la survenue du décès (**Zhou et al.,2020**), commune au sepsis bactérien. Cette lymphopénie s'étend sur les populations CD4 (naïve, mémoire, régulatrice), CD8 et NK, sans déséquilibre du ratio CD4/CD8, et s'associe à l'expression de gènes pro-apoptotiques (**Hadjadj et al., 2020**) ; (**Qin et al.,2020**). Les lymphocytes CD4, CD8 et NK présentent des marqueurs d'activation et d'exhaustion (PD-1, TIM-3), ainsi qu'une perte de leur multifonctionnalité, plus représentés chez les patients sévères (**Hadjadj et al., 2020**) ; (**Zheng et al., 2020**) pouvant entretenir l'infection.

I.2.4. Réponse humorale

Plusieurs protéines virales du SARS-CoV-2 peuvent induire une réponse humorale. Le domaine de liaison de la protéine Spike, ainsi que la protéine N virale ont été principalement étudiées.

Dans une étude détaillée de neuf patients infectés, la séroconversion anti-Spike survenait en médiane à 7 jours, atteignant 100 % à 14 jours. Ces anticorps présentaient une réactivité croisée avec les autres coronavirus humains (**Wolfel et al., 2020**). De même, une étude plus large rapportait l'apparition d'IgM et d'IgG anti-Spike aux 11e et 12e jours, respectivement (**Zhao et al., 2020**). La séroconversion anti-N semble plus tardive (**KK et al., 2020**). Dans l'étude de Guo, 78 % des patients développaient des anticorps anti-N après 14 jours de suivi (**Guo et al., 2020**). Ces résultats semblent cohérents avec ceux retrouvés dans une large étude Française (**Grzelak et al., 2020**).

Dans l'étude de Wölfel, 9/9 patients développaient des anticorps neutralisants à 14 jours du début de l'infection. Dans l'étude de **Grzelak et al., (2020)** l'activité neutralisante des anticorps atteignait 80-100 % entre 14 et 21 jours après les premiers symptômes, et s'associait à la positivité des anticorps anti-Spike et anti-N. De plus, un traitement à base de sérum de

patients guéris de l'infection a été associé à une récupération clinique chez cinq patients avec forme sévère (**Shen et al., 2020**), suggérant le potentiel neutralisant des anticorps induits. Le développement d'anticorps spécifiques pourrait cependant être un facteur aggravant de l'infection : dans l'étude de Zhao, les taux élevés d'anticorps anti- Spike étaient associés à la mortalité, faisant craindre l'existence d'une aggravation anticorps-dépendante de l'infection, par facilitation de l'entrée du virus dans les cellules et renforcement de la réponse inflammatoire. Ce phénomène a déjà été décrit pour plusieurs autres espèces virales comme la dengue, le virus Zika et constaté sur modèle simien pour le SARS-CoV-1 (**Luo et al., 2018**). D'autre part, une réponse lymphocytaire B mémoire spécifique semble pouvoir être induite par l'infection (**Ju et al., 2020**).

II. Diagnostic

II.1. Diagnostic clinique

II.1.1. Les différentes phases de l'infection au SARS-COV2

Le porteur du virus COVID19 peut être symptomatique comme il peut être asymptomatique, l'infection asymptomatique est définie par la présence de l'ARN viral dans le prélèvement nasopharyngé avec absence des signes cliniques, tandis que l'infection symptomatique peut apparaître sous différentes formes et dont l'évolution et la gravité dépendent des facteurs de risque, des défenses immunitaires et de l'état général du patient, L'évolution de l'infection du SARS-COV-2 est caractérisé par 3 phases :

- Une phase d'incubation se situe entre 2 et 14 jours suivant l'exposition mais la plupart des cas se produisent entre 4-5 jours (**Guan et al., 2020**) ; (**Lauer et al., 2020**) ; (**Nie et al., 2020**).

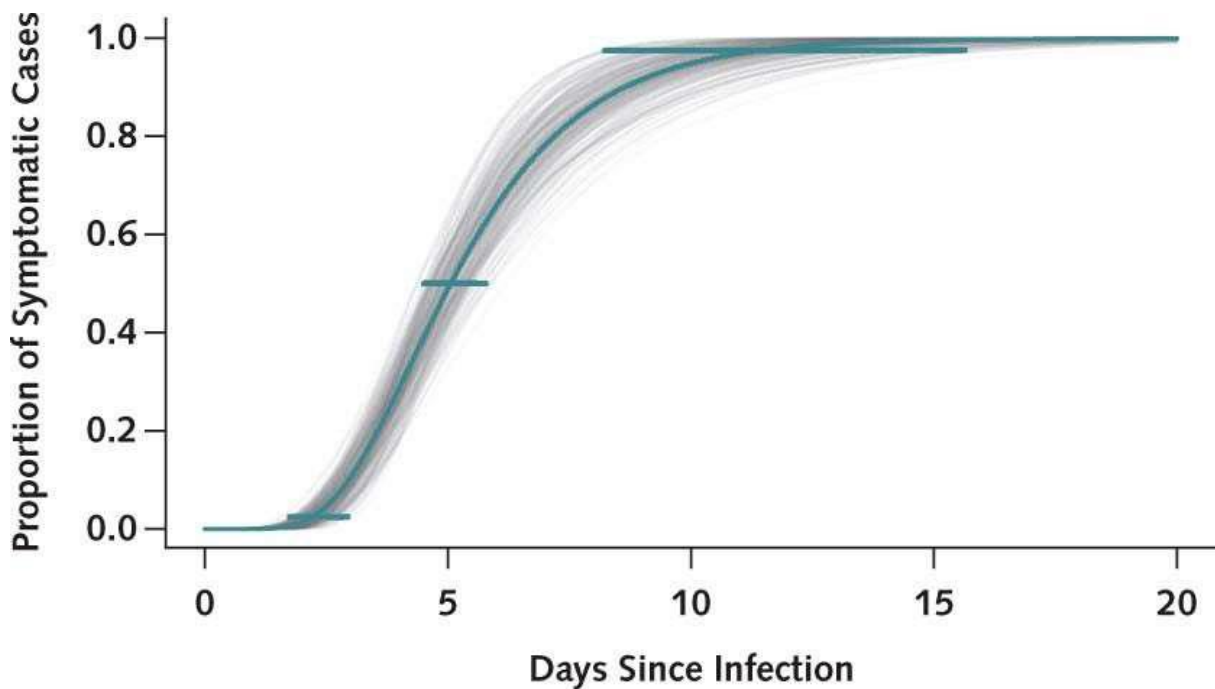


Figure N°5 : La phase d'incubation pendant l'infection au SARS-CoV-2 (Finlay et McFadden, 2006)

- Une phase symptomatique qui est marquée par l'apparition de symptômes cliniques et leurs aggravations et qui dure en moyenne 8j puis évolue soit vers l'aggravation de l'état respiratoire ou la guérison.
- Une phase d'évolution où la maladie peut évoluer vers l'aggravation ; 3.4% développent un SDRA ou/une atteinte des différents organes ou bien une stagnation et persistance des symptômes jusqu'à guérison. (COVID-19, mise au point – médecine d'urgences ,2022).

II.1.2. Les Formes symptomatiques

Aucun symptôme clinique n'est spécifique au COVID19 et donc ce virus ne peut être caractérisé et distingué de manière sûre des autres infections respiratoires virales.

Ses manifestations cliniques varient et peuvent se présenter sous différentes formes, allant d'une forme pauci-symptomatique ou évoquant une pneumonie à un syndrome de détresse respiratoire aigu voire une défaillance multi viscérale (Deabji, 2020).

II.1.2.1. Diagnostic biologique

a. Eléments d'orientation

Certaines anomalies biologiques sont très évocatrices du COVID19 : hyperleucocytose à polynucléaire neutrophile, lymphopénie, TP bas, cytolyse hépatique, hyponatrémie augmentation des D-Dimères, de la CRP, du LDH, et de la ferritine (**Daoui, 2021**).

b. Diagnostic virologique de confirmation

- *Reverse Transcription Polymérase Chain Réaction ou RTPCR*

La méthode diagnostique de choix du SARS-CoV-2 est la détection génomique par une méthode de biologie moléculaire (Reverse Transcription- Polymérase Chain Réaction ou RT-PCR) dans les prélèvements respiratoires, de préférence sur un frottis nasopharyngé (**Zhu et al., 2019**).

La RT-PCR est hautement spécifique avec une sensibilité variante entre 95% et 97%. (**Mossabasha et al., 2020**)

La recherche du virus dans les selles pourrait présenter un intérêt chez certains patients. En effet, des études ont démontré que les résultats de RT-PCR réalisées sur des prélèvements respiratoires sont restés négatifs alors que ceux des frottis rectaux étaient positifs (**Yeo et al., 2020**).

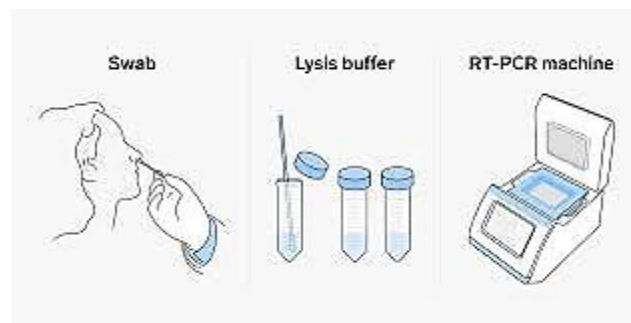


Figure N°6 : Prélèvement respiratoire pour RT-PCR (**Brueck et Lee,2020**).

- *Test sérologique*

Une autre méthode de diagnostic consiste à détecter les anticorps IgM et IgG dirigés spécifiquement contre le SARS-CoV-2, soit par des tests rapides immuno-chromatographiques, soit par des méthodes classiques immuno-enzymatiques (**Li et al., 2020**). La séroconversion est rapide, les IgM étant détectables, le plus souvent, dès le début des symptômes et les IgG, 10 à 14 jours plus tard (**Figure N°7**). Ces méthodes sont complémentaires à la RT-PCR dans la

mesure où elles permettent de diagnostiquer des infections à un stade plus tardif, à un moment où le virus ne serait plus présent au niveau du nasopharynx (Devenne et al., 2020).



Figure N°7 : Détection qualitative des IgG et des IgM du SARS-CoV-2 par test sérologique rapide (Focraud, 2020).

- *Test rapide antigénique*

Le principe repose en général sur l'immunochromatographie avec une lecture qui peut être soit manuelle soit automatisée. Leur principal avantage est le délai de rendu de résultats (environ 10-15 minutes). Cependant, avec une sensibilité de moins de 70 %, les performances de certains tests de détection d'antigène sont inférieures à celles de la PCR. Ces tests peuvent être néanmoins envisagés dans une stratégie de dépistage des individus contagieux (avec une excrétion virale importante) et pour diagnostiquer plus tôt les clusters (Lambert-Niclot et al., 2020).

Des écouvillons naso-pharyngés étaient prélevés à l'admission au niveau des services dédiés à génomique du coronavirus était réalisée au niveau du laboratoire du centre hospitalier, par la PCR en temps réel (RT-PCR, méthode de référence du diagnostic moléculaire du SARS-CoV-2) (Sethuraman et al., 2020) (Figure N°8). Le test sérologique de l'infection COVID-19 permet une détection qualitative des IgG et/ou des IgM dans le sérum, le sang total ou le plasma humain en 10 à 15 minutes. Ce test combiné IgG - IgM, a une sensibilité de 88,66% et une spécificité de 90,63% (Sethuraman et al., 2020). L'utilisation simultanée de la PCR et des tests d'anticorps améliore le diagnostic aux différents stades de la pathologie. (Sethuraman et al., 2020) ; (Pan et al., 2020).



Figure N°8 : Exemple du test rapide antigénique (Van de Mortel, 2022).

II.2. Trouble des organes et l'ACE2

II.2.1. Rôle paradoxale de l'ACE2

L'ACE2 étant le principal récepteur cellulaire du SARS-CoV-2, il a été suggéré qu'une forte expression d'ACE2 conduisait à une susceptibilité accrue à l'infection. Ceci pourrait expliquer que les patients diabétiques ou atteints de cancer, qui expriment plus fortement l'ACE2, soient à risque de formes graves (Rao et al., 2020).

Cependant, la distribution anatomique d'ACE2 n'est pas strictement corrélée à la symptomatologie provoquée par l'infection par le SARS-CoV-2. Tandis qu'ACE2 est fortement exprimé dans le tube digestif, les reins, le cœur, la vésicule biliaire, les glandes séminales et les testicules, la COVID-19 provoque des respiratoires, neurologiques, digestifs, cardiologiques, hépatiques, oculaires, et/ ou cutanées (Hikmet et al., 2020). De plus, l'ARN du SARS-CoV-2 était fortement détecté dans les poumons, et à moindre mesure dans le foie, le rein ou le cœur dans une série autopsique de douze patients (Wichmann et al., 2003). Même si dans cette étude, l'absence de discrimination entre l'ARN génomique et sous-génomique ne permet pas de confirmer une réplication virale active dans ces organes, la différence entre la répartition d'ACE2 tissulaire et les organiques du SARS-CoV-2 fait évoquer la possibilité d'une invasion cellulaire indépendante d'ACE2.

Paradoxalement, si l'expression tissulaire d'ACE2 permet la pénétration du virus dans la cellule, la forme soluble d'ACE2 pourrait être un facteur protecteur du COVID-19. L'activité d'ACE2 circulante est effectivement faible chez les patients en surpoids ou hypertendus alors qu'elle est plus forte chez les enfants et qu'elle est corrélée positivement à l'expression d'oestrogènes (Zhang et al., 2018). Ceci explique, pour certains auteurs, la protection relative des enfants par

rapport aux adultes et des femmes par rapport aux hommes dans la COVID-19 (**Ciaglia et al., 2020**). Cette hypothèse est en accord avec les travaux qui démontraient le rôle protecteur d'ACE2 dans les lésions pulmonaires.

II.2.2. Tropisme respiratoire et lésions pulmonaires

Le SARS-CoV-2, principalement transmis via les gouttelettes respiratoires, peut infecter les pneumocytes qui expriment l'ACE2 et peut provoquer une réaction inflammatoire se manifestant par une détresse respiratoire de gravité variable, pouvant aboutir dans sa forme la plus grave à un SDRA (**Jin et al., 2020**). Une majorité (67-85 %) des patients admis en unités de soins s'intensifient avec un diagnostic confirmé d'infection à SARS-CoV-2 développé un SDRA (**Huang et al., 2020**) Dans une étude rétrospective monocentrique, la mortalité de ces patients est rapportée élevée (61,5 %) et les déterminants de cette gravité sont encore mal compris (**Yang et al., 2020**).

L'analyse histologique des poumons infectés montraient des inclusions virales, des infiltrats interstitiels à prédominance lymphocytaire, des lésions d'œdème pulmonaire évocatrices de SDRA ainsi que des thromboses s'apparentant le plus souvent à une microangiopathie thrombotique (**Xu et al., 2020**) ; (**Fox et al., 2020**).

II.2.3. Invasion hépatocytaire et lésions hépatiques

L'infection des hépatocytes par le SARS-CoV-1 avait été démontrée par RT-PCR, mais les particules virales et le génome viral n'avaient pas été détectés par immunohistochimie et microscopie électronique (**Guo et al., 2008**). Dans le cas du SARS-CoV-2, les données histologiques montraient des foies de grande taille, œdématiés et infiltrés par des cellules inflammatoires, mais aucune inclusion virale n'a été rapportée (**Li et al., 2020**). De plus, la discordance entre les caractéristiques biologiques hépatiques (fréquentes cytolyses hépatiques, rares cholestases ou ictères) (**Guan et al., 2020**) ; (**Chen et al., 2020**) ; (**Wu et al., 2020**) et l'expression d'ACE2 (essentiellement dans les voies biliaires) évoquent, pour certains auteurs, une cause multifactorielle des hépatiques plutôt qu'une invasion virale hépatocytaire (**Feng et al., 2020**).

II.2.4. Tropisme rénal et néphropathie

ACE2 est exprimé dans tous les segments tubulaires et, dans une moindre mesure, par le glomérule (**Mizuri et Ohashi, 2015**). Une insuffisance rénale aiguë est fréquemment rapportée (5 à 20 % des patients infectés) (**Arentz et al., 2020**) et constitue un facteur de risque

indépendant de mortalité (**Cheng et al., 2020**). Une hématurie ou une protéinurie sont aussi répandues (36 à 44 % des patients) (**Cheng et al., 2020**) ; (**Cao et al., 2020**).

Même s'il existe de nombreuses causes d'atteintes rénales dans le contexte septique, la présence du virus dans les cellules tubulaires proximales et des podocytes a été mise en évidence par microscopie électronique. Les mécanismes d'entrée au sein du parenchyme rénal n'est cependant pas totalement élucidé, puisque l'entrée du virus nécessite, outre la présence d'ACE-2, une protéase TMPRSS2, qui est uniquement faiblement détectable dans la portion S3 du tubule proximal chez la souris (**Rinsick et al., 2019**).

Les analyses histologiques montraient des lésions de nécrose tubulaire moyenne (s'associant rarement à un infiltrat inflammatoire interstitiel), des suffusions hémorragiques (à la manière des hantaviroses), quelques dépôts tubulaires d'hémosidérine et parfois la présence de bouchons de myoglobine dans les tubules (chez les patients atteints de rhabdomyolyse). Les lésions glomérulaires étaient principalement des lésions de néphropathie préexistante. Il existait, cependant, des lésions de hyalinose segmentaire et focale avec des aspects de pseudo-croissants et des thrombi intra-glomérulaires (**Su et al., 2020**).

II.2.5. Dérégulation glycémique

L'hyperglycémie était un facteur indépendant prédictif de morbi-mortalité chez les patients infectés par le SARS-CoV-1, qu'ils étaient un diabète préexistant ou non (**Yang et al., 2006**). Certains auteurs avaient émis l'hypothèse que le SARS-CoV-1 pourrait provoquer un diabète aigu. Celle-ci était justifiée par la présence d'ACE2 dans les îlots pancréatiques et la présence du virus dans le pancréas en immunohistochimie et en démonstration in situ. Cependant, il n'avait jamais été montré d'inclusion virale pancréatique en anatomopathologie (**Yang et al., 2011**).

En 2013, l'équipe de **Chhabra** a montré que l'ACE2 était un important régulateur de la glycémie en renforçant la tolérance au glucose et en favorisant la sécrétion d'insuline. La diminution de l'expression d'ACE2 induite par le SARS-CoV-2 pourrait donc, aussi, conduire à une dérégulation glycémique.

Cependant, dans le cas de la COVID-19, ces hypothèses restent à régler et il existe de nombreux facteurs confondants qui participent au désordre glycémique (**Li et al., 2020** ; **Butler et al., 2005**). De plus, les autopsies pratiquées chez les patients décédés du SRAS et celles pratiquées chez deux patients décédés de la COVID-19 ne retrouvaient aucune anomalie pancréatique (**Guo et al., 2008**) ; (**Barton et al., 2020**).

II.2.6. Tropisme et lésions du tube digestif

ACE2 est fortement exprimé dans le tube digestif, et le virus est détecté plus longtemps dans les selles que sur les écouvillons naso-pharyngés. De plus, il a été démontré que le SARS-CoV-2 était capable d'infecter les entérocytes humains (**Lamers et al., 2020**) ; (**Ling et al., 2020**).

Matériel et méthodes

1. Objectifs

Notre objectif, dans cette partie du travail est d'établir une étude comparative de quelques paramètres biologiques et physiologiques chez des patients atteints du COVID dans la région d'Ain Témouchent et essayer d'expliquer ces variations en prenant compte de l'âge et le sexe des patients.

2. Type d'étude

Il s'agissait d'une étude prospective épidémiologique descriptive et transversale. Elle était réalisée à l'Hôpital Ahmed Medaghri durant la période allant du 1 décembre au 28 Février 2022. L'hôpital Medaghri draine les patients habitants toute la wilaya d'Ain Temouchent. L'étude était réalisée conformément aux principes de la Déclaration d'Helsinki et les données des patients étaient dépersonnalisées.

3. Méthodologie de travail

La méthodologie de travail suivie au cours cette étude a été divisée en trois étapes :

- 1^{ère} étape : la collection des données était par méthode exhaustive (annexe 1)
- 2^{ème} étape : le trie des données en tableaux, diagrammes, etc...
- 3^{ème} étape : l'interprétation des résultats obtenus ainsi que leurs discussion (on les compare avec ceux d'autres études).

Dans le but :

- d'évaluer une grandeur statistique comme la moyenne ou l'écartype ;
- de déterminer si deux grandeurs sont liées et de quelle façon

4. Critères de sélection des patients

La population source était les habitants de la région d'Ain Temouchent (N°=99). La population cible était les patients hospitalisés durant la période de l'étude devant un tableau clinique et tomodensitométrie évocateur du COVID-19. Seuls les patients ayant un diagnostic positif de COVID-19 confirmé parue sérologie (Im, Iggy) et/ou par une RT-PCR (Reverse transcription polymérase Chain réaction) et une TDM thoracique compatible avec l'infection étaient inclus dans l'étude. L'absence de la mesure de la SpO₂ à l'admission était appliquée comme un critère de non-inclusion.

5. Considérations éthiques

Tous les patients sélectionnés sont informés sur le but de l'étude et leurs consentements sont obtenus préalablement et toutes les précautions visant le respect de l'anonymat et la confidentialité des informations sont rigoureusement respectées.

6. Etude épidémiologique

Les sujets des deux sexes, âge adulte, tous hospitalisés dans les services de COVID ont été inclus dans l'étude. L'analyse des dossiers médicaux a permis de collecter un certains nombres de données biographiques, et cliniques (annexe 1).

Dans un seconde temps, on a procédé à une enquête auprès des sujets concernés sous l'intervention des médecins traitants, afin de préciser l'état de santé et l'évolution de la maladie chez nos patients. Les variables suivants ont fait l'objet d'un recueil systématique : âge, sexe, situation familiale, origine et adresse, ainsi que toutes les données de la maladie : diagnostic et évolution.

7. Test RT-PCR et tests sérologiques de l'infection COVID-19

Des écouvillons naos-pharyngés étaient prélevés à l'admission au niveau des services dédiés à la prise en charge des patients suspectés de COVID-19. La mise en évidence du matériel génomique du coronavirus était réalisée au niveau du laboratoire central de l'hôpital de Médaghri, par la PCR en temps réel (RT-PCR, méthode de référence du diagnostic moléculaire du SARS-CoV-2) (Sethuraman *et al.*, 2020). Le test sérologique de l'infection COVID-19 permet une détection qualitative des IgG et/ou des IgM dans le sérum, le sang total ou le plasma humain en 10 à 15 minutes (Pan *et al.*, 2020) ; (Sethuraman *et al.*, 2020). Ce test combiné IgG - IgM, a une sensibilité de 88,66% et une spécificité de 90,63% (Sethuraman *et al.*, 2020). L'utilisation simultanée de la PCR et des tests d'anticorps améliore le diagnostic aux différents stades de la pathologie (Pan *et al.*, 2020) ; (Sethuraman *et al.*, 2020).

8. Données cliniques

La collecte des données était réalisée d'une manière prospective à partir d'une fiche d'observation préétablie et des dossiers des patients hospitalisés. Les données cliniques suivantes étaient collectées: notion de contact avec un cas suspect ou confirmé de COVID-19, délai diagnostic (intervalle entre la date d'apparition des symptômes et la date d'hospitalisation), antécédents médicaux des patients [hypertension artérielle (HTA), diabète sucré (DS), cardiopathie, asthme, broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO), allergie], principales plaintes, durée de séjour à l'hôpital. La SpO₂ à l'admission était déterminée au repos et à l'air ambiant. Le nombre (%) des patients ayant nécessité une oxygénothérapie était notée.

9. Données biologiques et définitions appliquées

Un prélèvement sanguin était réalisé afin de déterminer un bilan biologique standard comportant les données suivantes: numération formule sanguine (NFS) [globule rouge (10^{12} /l), globule blanc (10^9 /l) hémoglobine (g/dl), hématocrite (%),lymphocytes et monocytes],plaquettes($10^3/\text{mm}^3$), CRP (mg/L), vitesse de sédimentation à la première heure et la deuxième heure (VS, mm), fonction rénale (urée (g/l), créatinine (mg/l)), glycémie (g/l), TGO et TGP (ui/l) . Les analyses étaient réalisées selon les méthodes habituelles du service de biologie de l'hôpital Medaghri d'Ain Temouchent.

L'anémie et la polyglobulie étaient définies devant une hémoglobinémie, respectivement, <12 chez les femmes et <13 chez les hommes et >17 (**Villar et al., 2011**) . Trois groupes de patients étaient définis [anémique ; non-anémique ; polyglobulie]. L'hyperleucocytose et la leucopénie étaient définies devant un nombre de leucocytes, respectivement, > 11 et < 4 (**Bain, 1996**). Trois groupes étaient définis [leucopénie ; leucocytes dans les normes ; hyperleucocytose]. La lymphopénie était retenue devant un nombre de lymphocytes<1000 (**Bain, 1996**). La basocytémie était retenue devant un nombre de PNB>150 (**Bain, 1996**). La CRP était considérée comme augmentée si le taux était > 12 mg/L (**Colombet et al., 2010**). Chez les patients âgés < 50 ans, des VS > 15 chez les hommes ou > 20 chez les femmes étaient considérées comme augmentées (**Bottiger et Sveldberg, 1967**). Chez les patients âgés ≥ 50 ans, des VS > 20 chez les hommes ou > 30 chez les femmes étaient considérées comme augmentées (**Bottiger et Sveldberg, 1967**).

10. Analyses statistiques

Pour l'analyse et l'interprétation des résultats, on a pris comme paramètres de référence ; Les normes de chaque laboratoire qui commercialise les kits des dosages biochimiques. L'analyse descriptive et statistique des données et de paramètres biologiques a été réalisée en utilisant le logiciel «Excel 2016» et les résultats étaient exprimés par leurs moyennes \pm écart-types.

Résultats et interprétation

1. Profil épidémiologique

Les caractéristiques de la population étudiée sont représentées dans **le tableau N°01**.

Sur les 94 patients qui étaient positifs au COVID-19 et dont les résultats étaient confirmés par un RTT-PCR ou par un test rapide (sérologique ou antigénique), 50 sont de sexe masculin soit un pourcentage de 53.19% et 44 sont de sexe féminin soit un pourcentage de 46.80% ; Concernant les 20 personnes seins (témoins), 12 sont de sexe masculin soit un pourcentage de 60% et 8 sont de sexe féminin soit un pourcentage de 40%.

Tableau N°01 : Les caractéristiques de la population étudiée.

Paramètre	Patients atteints de COVID-19	Patients seins
Effectifs	94	20
Homme/femme(n)	50/44	12/8
Homme/femme (%)	53.19/46,80	60/40
Age (ans)	62,31±14,48	40±0
Saturation en O ₂ (%)	80±0.11	100±0

-Chaque valeur représente la moyenne ± écart-type ou le nombre ou le pourcentage au sein de la population étudiée.

1.1.Age

Les 94 patients retenus étaient âgés entre 29 et 95 ans. La tranche d'âge la plus représentée au sein de notre série était celle de 51 à 62 ans avec un nombre de 28 personnes (29,70%), suivie de la tranche d'âge de 73 à 84 ans avec un nombre de 20 patients (21,27%). Le groupe des patients âgés de 62 à 73 ans représentait 17 des cas (18,08%), celui de 40 à 51 ans avec un nombre de 16 des cas. Les patients âgés de 29 à 40 ans représentaient 8 des cas (8,51 %), tandis que les patients âgés de 84 à 95 ans représentaient 5 des cas (5,31 %) (**Figure N°9**).

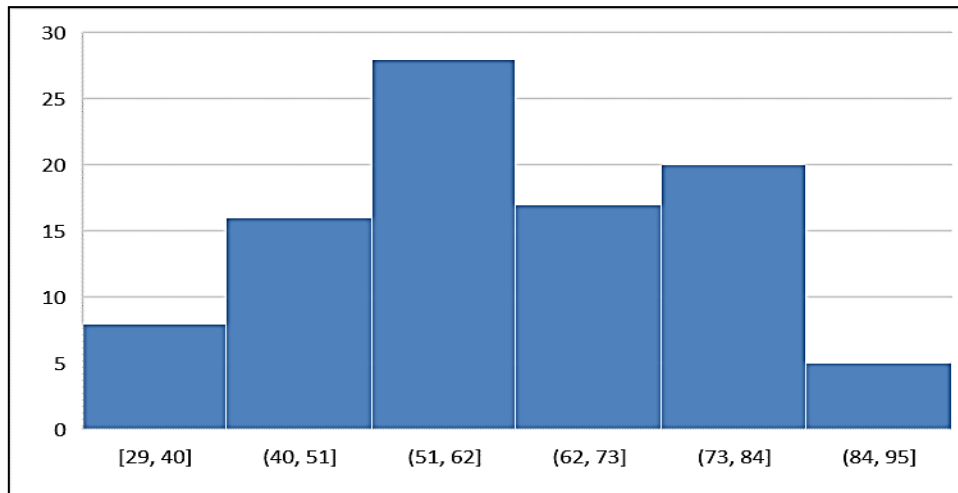


Figure N°9 : Répartition des patients selon les tranches d'âge

1.2.Sexe

La figure N°10 représente les proportions d'homme et de femmes atteints du COVID-19. Les hommes représentaient 53.19 % de notre population étudiée et les femmes 46,80%.

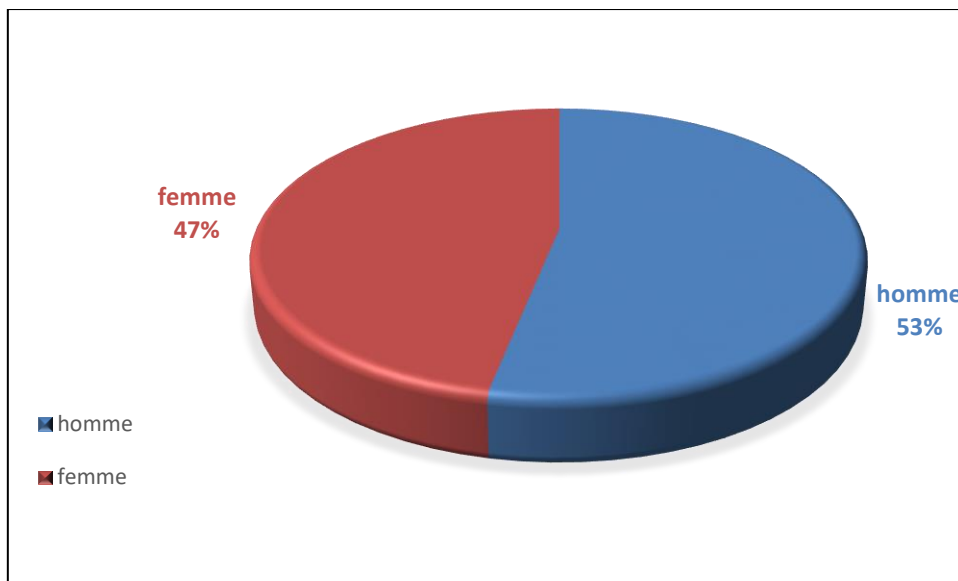


Figure N°10 : Proportion d'hommes et des femmes atteints de COVID-19.

1.3.Saturation en O₂

La moyenne de la saturation de l'oxygène était de 80% avec un écart type 0.11. La figure N°11 représente la saturation en O₂ (%) chez les patients atteints du COVID-19 et les témoins sains. Les patients sains présentaient un SpO₂ ≥ 90 % par contre les patients atteints du COVID-19 ont une saturation ≤ 90.

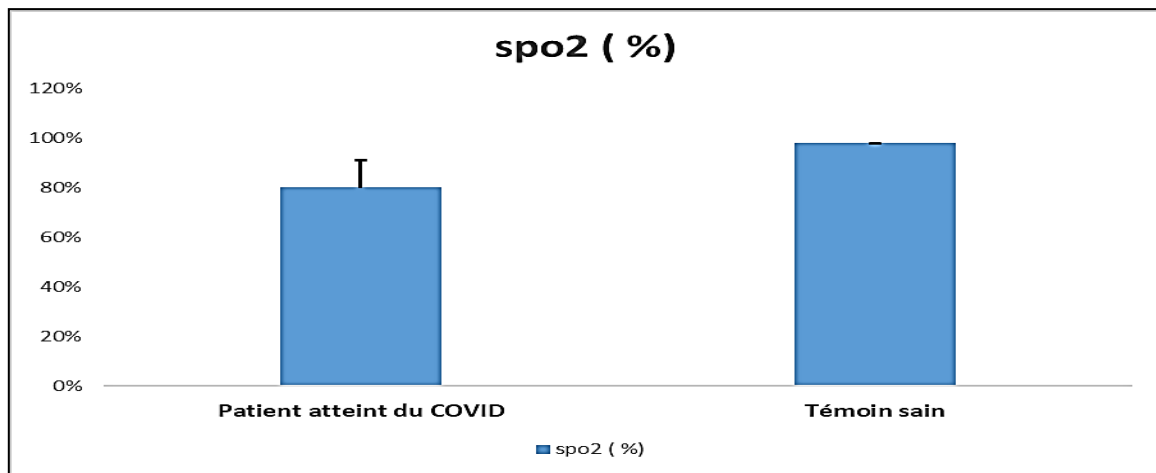


Figure N°11 : Proportion de saturation d'O₂ chez les patients atteints du COVID-19 et les témoins sains.

2. Le profil biologique

2.1. Numération formule sanguine

La formule de numération sanguine (NFS) a été réalisée chez tous les patients et les résultats obtenus sont regroupés dans **le tableau N°02**.

- Chez les patients atteints du COVID-19 la moyenne de globule blanc est estimée à 9,96294872 avec un écart type de 5.51 et chez les patients sains ces globules blancs étaient égaux à 9.5 avec un écart type 0.70.
- Concernant le taux de globules rouges enregistré, il était estimé à 4,9475641 avec un écart type 1.18 chez les patients atteints du COVID-19 et de 4.25 avec un écart type 1.06 chez les personnes saines.
- Chez les patients atteints du COVID-19 ayant une moyenne de HCT 39,8184615 avec un écart type 6.95 et chez les patients sains ayant 42 de HCT avec un écart type 8.48.
- Chez les patients atteints du COVID-19 ayant une moyenne de HGB 13,2728205 avec un écart type 2.31 et chez les patients sains ayant 14 de HGB avec un écart type 2.82.
- Chez les patients atteints du COVID-19 ayant une moyenne de plaquette 332,679487 avec un écart type 15.2 chez les patients sains ayant 275 de PLT avec un écart type 35,35.
- Chez les patients atteints du COVID-19 ayant une moyenne de lymphocytes 1.83 avec un écart type 0.25 chez les patients sains ayant 0.15 de LYM avec un écart type 0.07.

Résultats et interprétation

Tableau N°02 : Donnée de FNS, de la VS et de la CRP des patients (N°=94)

Paramètre	Patient atteint du COVID	Témoin sain
Globule blancs ($10^9/l$)	9,96294872 \pm 5,51	9,5 \pm 0,70
Globules rouges ($10^{12}/L$)	4,9475641 \pm 1,18	4,25 \pm 1,06
Hématocrite (%)	39,8184615 \pm 6,95	42 \pm 8,48
Hémoglobine (G/DL)	13,2728205 \pm 2,31	14 \pm 2,82
Plaquettes ($10^9/L$)	332,679487 \pm 15,2	275 \pm 35,35
Lymphocytes ($10^9/l$)	1,83 \pm 0,25	0,15 \pm 0,07
VS (mm) (1ère h)	70,6190476 \pm 32,0075848	8 \pm 1,414213562
CRP (mg/L)	49,2882432 \pm 44,2481442	2,5 \pm 0,70710678

2.2.C-réactive protéine (CRP)

La figure N°12 représente CRP (mg/l) chez les patients atteints du COVID-19 et les témoins sains. La moyenne de CRP chez les patients malades est 49.28 avec un écart type 44.24 par contre chez les témoins sains la moyenne est 2.5 avec un écart type 0.70.

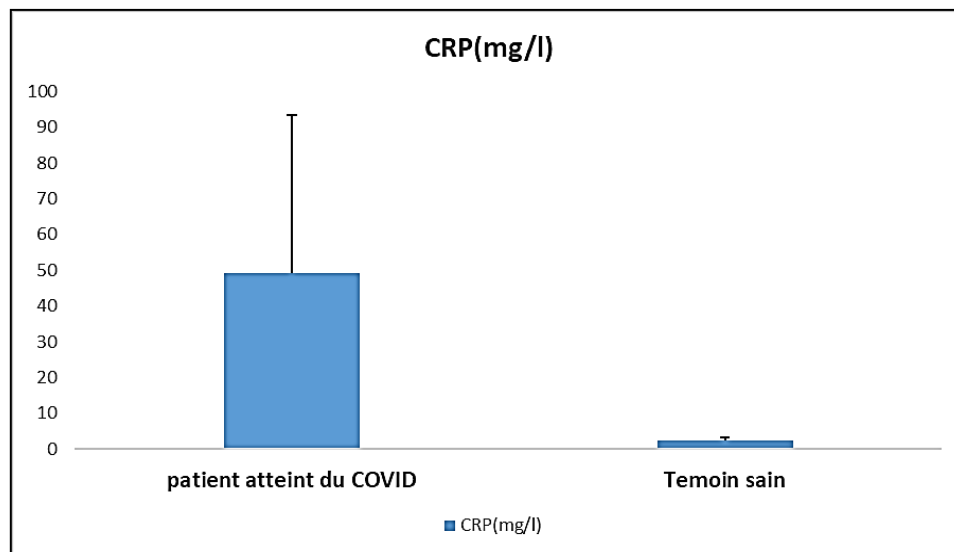


Figure N°12 : Taux de la vitesse de C-réactive protéine (CRP) chez les patients atteints de COVID-19 et les témoins.

2.3.Vitesse de sédimentation (VS)

La figure N°13 représente la VS (mm) chez les patients atteints du COVID-19 et les témoins sains. La moyenne de la VS (1ère h) chez les patients malades est 70,62 avec un écart type 32,01 par contre chez les témoins la moyenne est 8 et l'écart type 1,41. La moyenne de la VS

Résultats et interprétation

(2^{ème}H) chez les patients malades est 100,48 avec un écart type 33,08 par contre chez les témoins la moyenne est 16 et l'écart type 2,83.

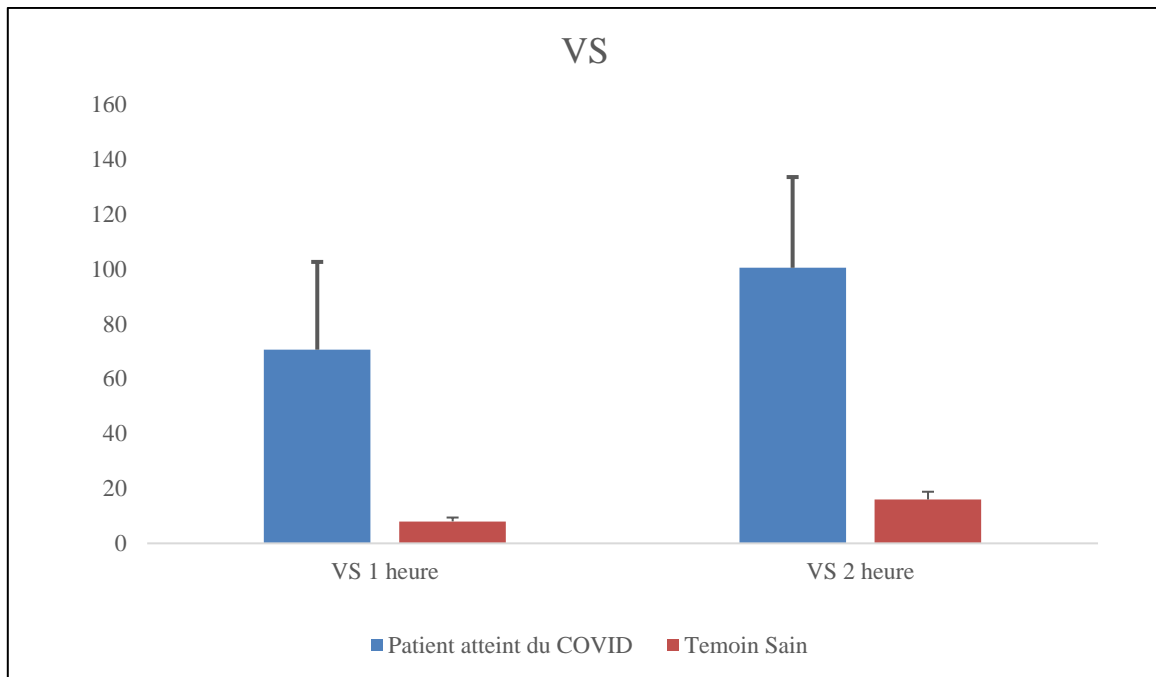


Figure N°13 : Taux de la vitesse de sédimentation (VS) chez les patients atteints de COVID-19 et les témoins sains.

2.4.Glycémie à jeun

La figure N°14 représente la glycémie en (g/l) chez les patients atteints de COVID-19 et les patients sains. La moyenne de taux de glycémie 1.92 avec un écart type 0.97 chez les patients atteints de COVID-19, par contre chez les témoins la moyenne est 0.95 et l'écart type 0.070.

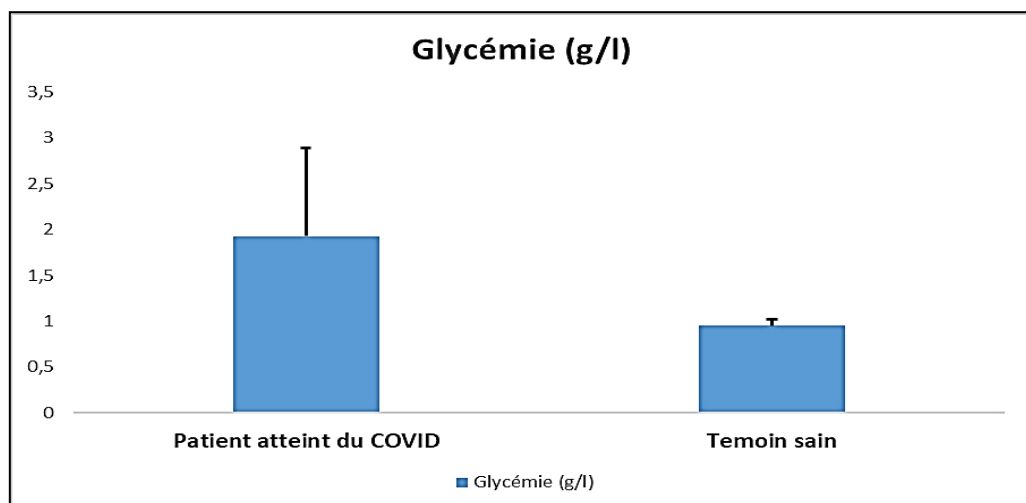


Figure N°14 : Glycémie à jeun chez les patients atteints de COVID-19 et les témoins sains.

2.5.Fonction rénale

2.5.1. Urée

La figure N°15 représente urée sanguin (g/l) chez les patients atteints de COVID et les témoins sains. La moyenne de l'urée sanguin chez patient atteint de COVID est 0.57 avec un écart type 0.52, par contre chez les patients sain la moyenne d'urée est 0.13 avec un écart type 0.021.

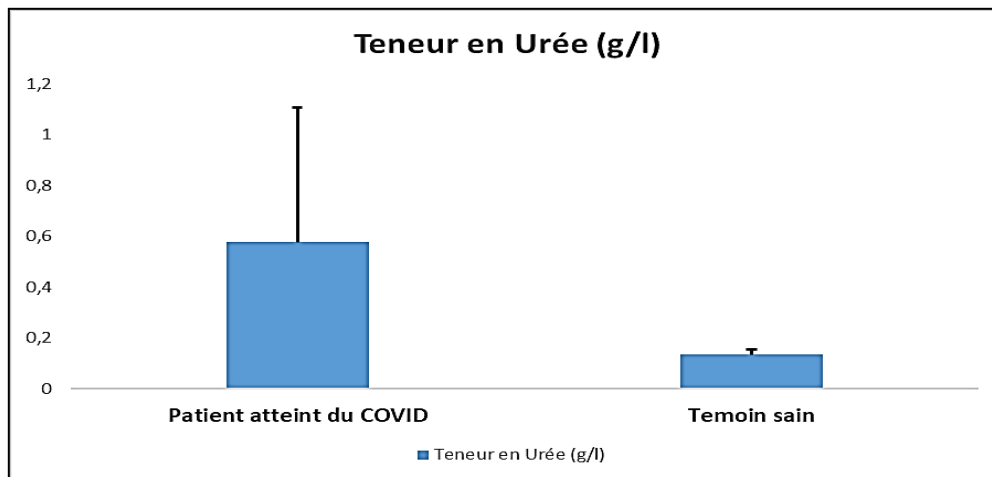


Figure N°15 : Teneur plasmatique en urée chez les patients atteints de COVID-19 et les témoins sains.

2.5.2. Créatinine

La figure N°16 représente créatinine sanguine (mg/l) chez les patients atteints de COVID-19 et les témoins sains. La moyenne de créatinine chez les patients malades est 13.97 avec un écart type 10.24, et chez les témoins sains la moyenne est 6.5 avec un écart type 0.70.

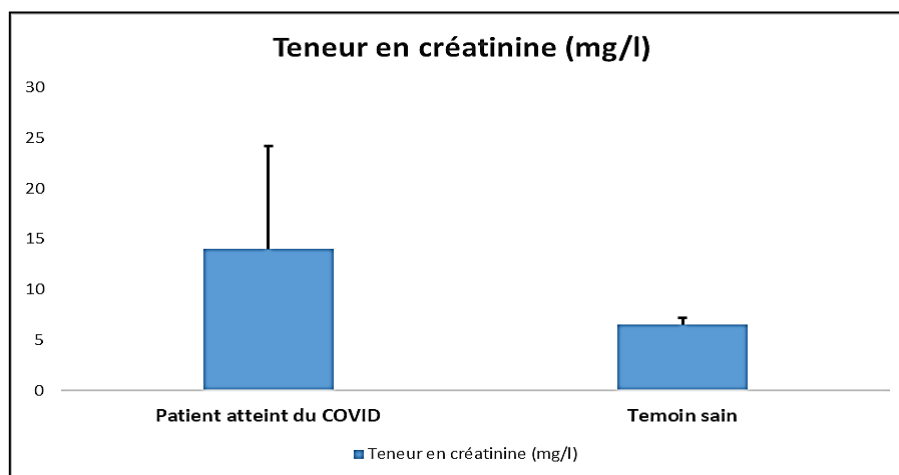


Figure N°16 : Teneur plasmatique en créatinine chez les patients atteints de COVID-19 et les témoins sains.

2.6.Fonction hépatique

La figure N°17 représente le teneur plasmatique en transaminase glutamate oxaloacétique (TGO) par UI/l. La moyenne de TGO chez le patient atteint du COVID-19 est de 59.78 avec un écart type de 54.36, par contre chez les témoins sains la moyenne est égale à 11 avec un écart type de 1.41.

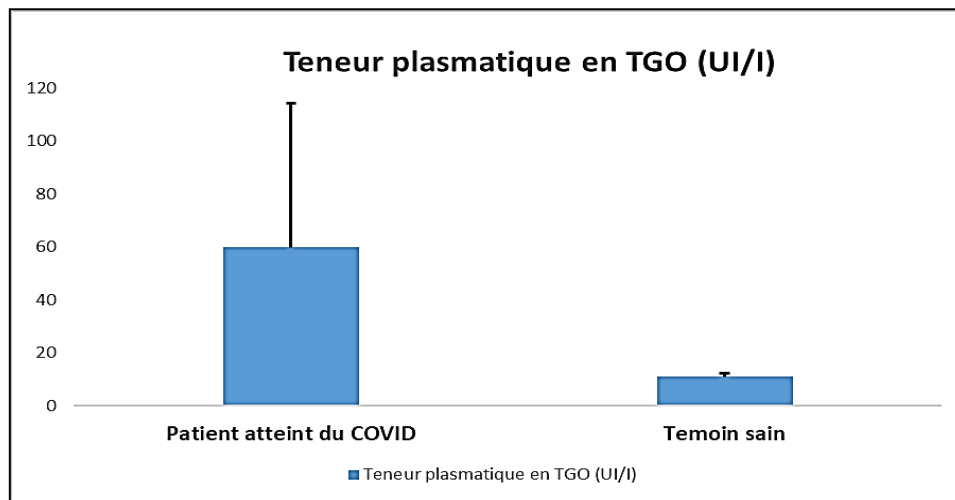


Figure N°17 : Teneur plasmatique en transaminase glutamate oxaloacétique (TGO) chez les patients atteints de COVID-19 et les témoins sains.

La figure N°18 représente le teneur plasmatique en transaminase glutamique pyruvique (TGP) par UI/L. La moyenne de TGP chez le patient atteint du COVID-19 est égale à 52.89 avec un écart type de 69.66, par contre chez les témoins sains la moyenne est de 12 avec un écart type égale à 2.82.

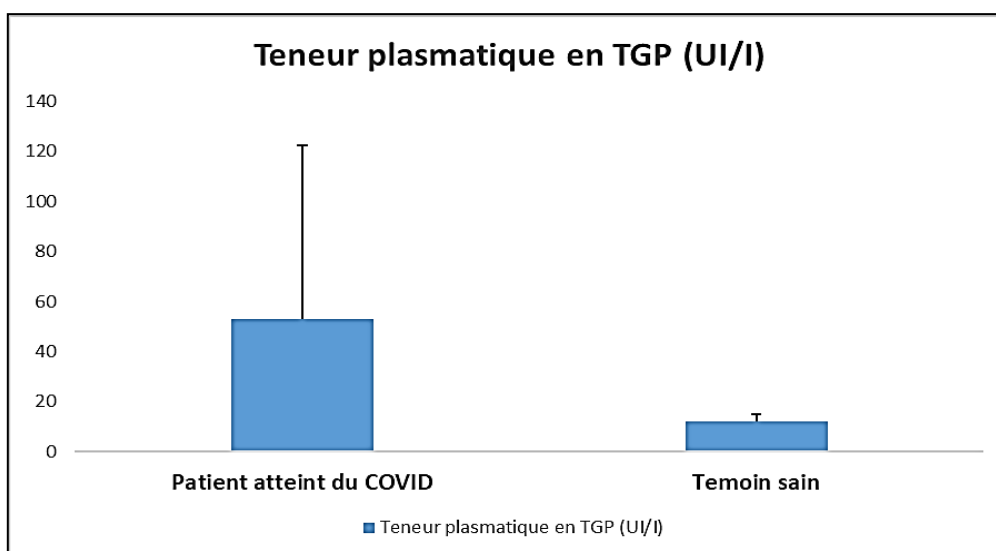


Figure N°18 : Teneur plasmatique en transaminase glutamique pyruvique (TGP) chez les patients atteints de COVID-19 et les témoins sains.

Discussion

Cette étude confirme encore une fois que le COVID-19 est une pathologie qui a plusieurs visages. (Bonny et al., 2020). En effet, elle est une pathologie complexe, qui fait intervenir des phases virale, inflammatoire et thrombotique (Bonny et al., 2020).

Dans notre étude portant sur 94 patients, on note une prédominance masculine avec 53.19% des cas de sexe masculine. Cette prédominance masculine observait dans cette étude est similaire avec celle rapportait dans la littérature par Louhaichi et al., (2020) et Grasselli et al., (2020) où 58 à 82% des patients étaient des hommes.

Dans notre étude les patients dont l'âge est compris entre 51 à 62 ans étaient les plus infectés. Ce résultat va dans le même sens que celui trouvé dans l'étude de Louhaichi et al., en 2020 où 75% des patients étaient âgés de plus de 50 ans.

Les fréquences des anomalies biologiques rapportées dans cette étude sont intermédiaires avec elles observées dans les études d'Abdelbassat et al., (2020) et Guan et al., (2020), Louhaichi et al., (2020) et Wu et al., (2020) où ils ont trouvé que le COVID-19 provoquait plusieurs maladies comme le cytolysé hépatique et thrombocytose, thrombopénie.

Dont notre étude les patients atteints du COVID présentait une moyenne d'hémoglobine égale à 13,27 g/dl. Ce résultat est proche de celui trouvé par Abdelbassat et al., (2020) et dont le taux d'hémoglobine était estimé à 12,96 chez les personnes atteintes de COVID.

Concernant le taux de lymphocytes, il était égal à $1,83 \cdot 10^9/l$. tandis que dans l'étude de Abdelbassat et son équipe (2020), il était estimé à $9,82 \cdot 10^9/l$.

Une anémie était notée dans notre étude chez 6,38 % des patients. Ce résultat était proche de celui trouvé par Wu et al., (2020) et Louhaichi et al., (2020) dont l'anémie était présente chez 15% des patients et inférieur à celui rapporté par Abdelbassat et al., (2020) dont l'anémie était présente chez 38,7 % des patients.

La moyenne de CRP est égale à 52 dans l'étude de Abdelbassat et al., en 2020 et de 49,28 dans notre étude. Cette d'augmentation de CRP est due à l'inflammation. La protéine C-réactive (CRP) est synthétisée par le foie lors d'une inflammation aiguë ou chronique dans l'organisme (Mueller & al., 2020).

Chez la plupart des patients, la protéine C-réactive était augmentée. Selon l'étude d'Abdelbassat et al., (2020), une augmentation de la CRP était rapportée dans 42, 55% des cas.

Dans notre série, la moyenne de transaminase glutamate oxaloacétique (TGO) est de l'ordre de 59.78 et celle de transaminase glutamique pyruvique (TGP) était égale à 52.89. Ces résultats sont plus au moins proches de ceux trouvés par l'équipe d' Abdelbassat (2020) et

qui ont obtenus une TGO de l'ordre de 50 et une moyenne de transaminase glutamique pyruvique (TGP) égale à 45.

Dans notre série, la cytolysé hépatique était rapportée dans 13,82 % et de 15 à 31% chez **Louhaichi et al., (2020)**.

Les perturbations du bilan hépatique étaient le plus souvent modérées et transitoires. Elles sont associées à un profil de maladie plus sévère et pourraient représenter un biomarqueur permettant une détection précoce des patients à risque d'infection grave (**Chaibi et al., 2022**).

La moyenne de l'urée sanguin chez patient atteint de COVID est 0.57 dans notre série et 0,35 dans l'étude d'**Abdelbassat et al., (2020)**.

Dans notre série d'étude, 26 patients avaient une hyper urémie cet qui est égale à 27.65% des cas. Ce résultat était proche de celui trouvé par **Abdelbassat et al., (2020)** (20.0% des cas) mais différent de celui trouvé par **wu et al., (2020)** (4,5% des cas).

Dans notre série d'étude, la moyenne de créatinine chez les patients malades était estimée à 13.97. Cette hyper créatinémie était rapportée dans 24.46% des cas. En comparant avec les études faites à l'échelle internationale, le taux des patients ayant une insuffisance rénale fonctionnelle était de l'ordre de 1,6% dans les travaux de **Louhaichi et al., (2020)**, de 10% dans l'étude de **Guan et al., (2019)** et de 10.7% dans les travaux d'**Abdelbassat et al.; (2020)**.

L'hyperglycémie était rapportée dans la cohorte de **wu et al., en 2020** chez 45.2% des patients et chez 52% des cas dans l'étude de **Chen et al., (2020)**. Ce résultat était inférieur à celui trouvé dans notre étude où l'hyperglycémie était rapportée dans 78.72% des cas.

Cette hyperglycémie 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 (**Placais et Richier, 2020**).

Le pourcentage de l'hyperglycémie dans notre étude était expliqué d'autre part par la fréquence des patients connus diabétiques et d'autre part par les différents mécanismes physiopathologiques (**wu et al., 2020**). Comme le pancréas, qui régule la glycémie, est riche en ACE2, le virus serait capable de s'introduire puis de détruire les cellules productrices d'insuline. La réponse immunitaire et inflammatoire produite par l'entrée du virus pourrait être à l'origine de l'altération des cellules du pancréas. Le virus pourrait se lier à une protéine (DPP4) qui joue un rôle majeur dans le métabolisme du glucose et de l'insuline (**Daoui, 2021**).

La moyenne de la Vitesse de sédimentation (VS) la première heure (1^{ère} H) chez les patients malades est égale à 70,62. Notre résultat obtenu reste similaire à celui obtenu par **Abdelbassat et al., (2020)** qui ont trouvé une moyenne de VS estimée à 71 dans chez les personnes atteints de COVID.

Dans notre étude, le taux de VS a augmenté chez 38% des patients. La VS dépend de la capacité d'agrégation des hématies, laquelle est liée aux caractéristiques des globules rouges, à la viscosité du plasma. Son élévation est, en particulier, liée à l'augmentation du taux des protéines de l'inflammation ou des immunoglobulines dans le plasma (**Guide de pratique clinique étranger, 2000**).

Le COVID-19 est une pathologie qui simule une exposition extrême à haute altitude (**Zubieta-Calleja et al., 2020**). D'autres anomalies biologiques, non évaluées dans cette étude, étaient rapportées dans la littérature (**Placais et Richier., 2020**). Il s'agit de l'hypoalbuminémie (**wu et al., 2020**), (**Zhou et al., 2020**), de l'hyper-ferritinémie (78,5%-80%) (**wu et al., 2020**) ; (**Zhou et al., 2020**), de l'hyper-bilirubinémie (5,1-10,5%) (**Guan et al., 2019**) (**wu et al., 2020**), de l'alcalose respiratoire (28%) (**Guan et al., 2019**), des élévations des D-dimères (23,3-46,4%) (**Guan et al., 2019**) ; (**wu et al., 2020**) (**Zhou et al., 2020**) ou des troponines (17%) (**Zhou et al., 2020**), de la thrombopénie (0-36,2%) (**Louhaichi et al., 2020**) (**Li et al., 2020**), des hyper natrémies (4-57%) (**Muner et al ;2020**),(**Yang et al ;2020**).des hyperkaliémies (23%) (**Muner et al., 2020**) et des hypokaliémies (10-15%) (**Louhaichi et al., 2020**). L'hypernatrémie et l'hypokaliémie sont courantes dans le syndrome de détresse respiratoire aiguë sévère du COVID-19 (**Gattinoniet al., 2020**) ; (**Yang et al., 2020**).

Conclusion

Le COVID 19 est une maladie respiratoire émergente mais une atteinte multi systémique est possible. Elle a été déclarée par l'OMS comme étant une pandémie due à une infection par un nouveau bêta coronavirus « le SARS-CoV-2 », avec une forme variable asymptomatique au SDRA. La forme bénigne et modérée sont les plus fréquentes, avec possibilité de réinfection.

Cette étude était réalisée dans le contexte pandémique actuel. Le profil clinique et biologique des patients algériens hospitalisés pour COVID-19 au sein de l'Hôpital Ahmed Medaghri d'Ain Temouchent, nous a permis de mieux comprendre le profil de nos patients présentant une infection au SARS-CoV-2, de détecter les défaillances en matière de prophylaxie, de diagnostiquer et de suivre l'évolution de cette pathologie. Cela va nous aider à apporter les solutions nécessaires pour améliorer la qualité de prise en charge des malades en cas de nouvelle vague.

La lutte contre cette pandémie doit se faire par des sensibilisations répétées de l'importance des mesures préventives, ainsi que par la vaccination.

Comme perspectives, il serait souhaitable de réaliser une étude Algérienne à plus large échelle et multicentriques. Ceci confèrera plus d'arguments justifiant la généralisation des résultats à l'échelle nationale et contribuera ainsi à l'émission, par les autorités sanitaires Algériennes, de recommandations standards. Ces dernières contribueront à une meilleure prise en charge et une prévention de ce nouveau virus émergeant.

Recommandations :

- Le diagnostic d'infection par le SARS-CoV-2 doit être suspecté devant : **(Aymeric Silvin, 2020)**
- Des symptômes d'affection aiguë des voies respiratoires (par ex. toux, maux de gorge, souffle court, douleurs thoraciques).
- Une fièvre sans autre étiologie.
- L'apparition soudaine d'une anosmie et/ou d'une agueusie (perte de l'odorat et du goût).
- L'état confusionnel aigu ou détérioration de l'état général chez une personne âgée sans autre étiologie.
- Le COVID-19 peut aussi se présenter avec d'autres symptômes moins fréquents et moins spécifiques tels que les lésions dermatologiques, l'atteinte cardiaque ou ophtalmologique ou rénale.

Conclusion et perspectives

- L'amélioration de la prise en charge du COVID se fait en réduisant le délai entre la contamination et le début du traitement (tester plus vite ; obtenir le résultat plus vite ; démarrer le traitement plus vite).
- Le respect des règles d'hygiène et de prévention afin de protéger le système de santé (possibilité de prendre en charge les patients atteints de COVID-19 nécessitant une hospitalisation, notamment en réanimation), les professionnels et de limiter au maximum la transmission interindividuelle dans la population dans le cadre du déconfinement.
- Assurer la disponibilité des antiseptiques dans tous les services de soins.
- Assurer la disponibilité du matériel de protection en permanence et en quantité suffisante.
- la sensibilisation de la population sur l'importance de la vaccination contre le SARS-CoV-2.
- Eviter que le système de santé soit dépassé, c'est pour cela il faut :
 - Organiser des centres de santé référents.
 - Assurer un suivi pour les malades traités à domicile.
 - Augmenter les capacités des tests COVID des laboratoires publics, ainsi qu'augmenter le nombre des laboratoires privés accrédités.
- Insister sur les mesures barrières et l'isolement des malades suspects en attendant le résultat de la RT-PCR avec des messages de sensibilisation dans les médias pour éviter la contamination des sujets contacts.
- Pour les malades à risque, faciliter l'accès aux prélèvements au moindre signe pour éviter les retards diagnostique et thérapeutique : Ces malades doivent être prioritaires avec un circuit spécifique.
- Implications du secteur privé dans la prise en charge des malades COVID qui ont une couverture médicale.
- La mise en place du protocole de prévention au travail.
- Encourager la vaccination anti grippale et anti pneumococcique pour les personnes à risque.

Références bibliographiques

- **Agostini, ML EL Andres, AC Sims, RL Graham, TP Sheahan, X. Lu et al. (2018).** La sensibilité du coronavirus au remdesivir antiviral (gs-5734) est médiée par la polymérase virale et l'exoribonucléase de relecture : *mBio*, Vol. 9.
- **Al-Bari, Md Abdul Alim (2015).** Les analogues de la chloroquine dans la découverte de médicaments : nouvelles directions d'utilisations, mécanismes d'actions et manifestations toxiques du paludisme aux maladies multiples : *J Antimicrob Chemother*, 2015, Vol. 70.
- **Arentz , E. Yim , L. Klaff , S. Lokhandwala , FX Riedo , M. Chong , et al., (2020).** Caractéristiques et résultats de 21 patients gravement malades atteints de COVID-19 dans l'État de Washington *JAMA* , 323 (16) (2020) , p. 1612 - 1614 , 10.1001/jama.2020.4326
- **Arnaud Focraud(2020).** COVID-19 : comment les tests sérologiques vont se mettre en place.
- **Barton LM, Duval EJ, Stroberg E, Ghosh S, Mukhopadhyay S.** COVID-19 Autopsies, Oklahoma, USA. *Am J Clin Pathol* 2020;153(6):725–33.
- **Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu W-C, Uhl S, Møller R, Jordan TX, et al. (2020).** Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19. *Cell*. 2020;S0092-8674(20) doi:10.1016/j.cell.2020.04.026
- **Bonny V, Maillard A, Mousseaux C (2020).** Plaçais L, Richier Q. COVID-19: pathogenesis of a multi-faceted disease. *Rev Med Interne*. 2020 May 27;41(6):375–389.
- **Bonny, A. Maillard,C. Mousseaux,L. Plaçais,Q. Richier, (2020).** COVID-19 : physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages : Elsevier.
- **Borba, MGS FFA Val, VS Sampaio, MAA Alexandre, GC Melo, M. Brito, et al. (2020).** Effet de doses élevées ou faibles de diphosphate de chloroquine comme traitement d'appoint pour les patients hospitalisés avec une infection par le coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère 2 (SRAS-CoV-2) : un essai clinique randomisé : *JAMA Netw Open*, 2020, Vol. 3.
- **Boudewijns R HJ Thibaut , SJF Kaptein , R. Li , V. Vergote , L. Seldeslachts , et al. (2020).** Signalisation STAT2 comme une épée à double tranchant limitant la dissémination virale mais provoquant une pneumonie sévère chez les hamsters infectés par le SRAS-CoV-2 *BioRxiv*.
- **Butler SO, Btaiche IF, Alaniz C. (2005).** Relationship between hyperglycemia and infection in critically ill patients. *Pharmacotherapy* 2005;25(7):963–76.

- **Cao M, Zhang D, Wang Y, Lu Y, Zhu X, Li Y, et al. (2020).** Clinical features of patients infected with the 2019 novel coronavirus (COVID-19) in Shanghai, China. medRxiv , <http://dx.doi.org/10.1101/2020.03.04.20030395>.
- **Cao, B. Y. Wang, D. Wen, W. Liu, J. Wang, G. Fan, et al. (2020).** Un essai de Lopinavir-Ritonavir chez des adultes hospitalisés avec un COVID-19 sévère : N Engl J Med, 2020, Vol. 382, pp. 1787 - 1799.
- **Caumes E (2020).** L'infection à SARS-CoV-2, 2020 , Arch Mal Coeur Vaiss Pratique. DOI : 10.1016/j.amcp.2020.08.002.
- **Chaibi, J. Boussier, W. El Hajj, Y. Abitbol, S. Taieb, C. Horaist, V. Jouannaud, P. Lahmek, S. Nahon (2022).** P.161 - Perturbations du bilan hépatique et infection COVID-19 : les résultats d'une étude de cohorte monocentrique ;2022.
- **Changeux JP, Amoura Z, Rey FA, Miyara M. (2020).** Une hypothèse nicotinique pour le COVID-19 avec des implications préventives et thérapeutiques. 2020, Vol. 343, pp. 33-39.
- **Channappanavar, R AR Fehr, R. Vijay, M. Mack, J. Zhao, DK Meyerholz, et al. (2016).** L'interféron de type I dérégulé et les réponses inflammatoires des monocytes-macrophages provoquent une pneumonie mortelle chez les souris infectées par le SRAS-CoV, Cell Host Microbe, Vol. 19, pp. 181-193.
- **Channappanavar, R AR Fehr, R. Vijay, M. Mack, J. Zhao, DK Meyerholz, et al. (2016).** L'interféron de type I dérégulé et les réponses inflammatoires des monocytes-macrophages provoquent une pneumonie mortelle chez les souris infectées par le SRAS-CoV, Cell Host Microbe, Vol. 19, pp. 181-193.
- **Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. (2019).** Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet. 2020;395(10223):507–13.
- **Chen, M. Zhou, X. Dong, J. Qu, F. Gong, Y. Han, et al. (2020).** Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China : a descriptive study Lancet, 395, pp. 507-513
- **Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. (2020).** Kidney diseases associated with in-hospital death of patients with COVID-19. Kidney Int 2020;97:829–38.
- **Chhabra KH, Chodavarapu H, Lazartigues E (2013)..** Angiotensin converting enzyme 2: a new important player in the regulation of glycemia. IUBMB Life 2013;65:731–8.

- **Choy, K.-T. AY-L. Wong, P. Kaewpreedee, SF Sia, D. Chen, KPY Hui, et al. (2020).** Le remdesivir, le lopinavir, l'émétine et l'homoharringtonine inhibent la réplication du SRAS-CoV-2 in vitro : *Antiviral Res*, 2020, Vol. 178, p. p. 104786.
- **Commins, SP L. Borish, JW Steinke (2010).** Molécules messagères immunologiques : cytokines, interférons et chimiokines *J Allergy Clin Immunol* , 125 , pp. S53 - S72
- **Coutard B, C Vallée , X de Lamballerie 1, B-Canard , NG Seida, E Decroly (2019).** La glycoprotéine de pointe du nouveau coronavirus 2019-nCoV contient un site de clivage de type furine absent dans le CoV du même clade : *Antiviral Res*, Avril 2020, Vol. 176.
- **COVID-19 : gestion des déchets dans le cadre des tests antigéniques (2020).** Haut conseil de la santé publique. [En ligne] avis et rapport, novembre 2020. <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=940>.
- **COVID-19 : mise au point - Médecine d'urgence - Urgences médicales**[Internet]. [Cité 11 févr 2022]. Disponible sur : <https://urgences-serveur.fr/COVID-19-mise-au-point.html>
- **Daniel Wrapp 1, Nianshuang Wang 1, Kizzmekia S Corbett 2, Jory Un Orfèvre 1, Ching-Lin Hsieh 1, Olubukola Abiona 2, Barney S Graham 2, Jason S McLellan 3. s.l (2020).** Structure Cryo-EM du pic 2019-nCoV dans la conformation de préfusion.: *La science*, Vol. 367. DOI : 10.1126/science. Abb2507.
- **Daoui A. (2021).** Profil épidémiologique, clinique et biologique des patients COVID-19 hospitalisés au CHR Hassan II d'Agadir 2021, thèse présentée et soutenue publiquement faculté de médecine et de pharmacie-Marrakech
- **Daoui Abdessamad, (2021).** Profil épidémiologique, clinique et biologique des patients COVID-19 hospitalisés au CHR Hassan II d'Agadir ; Année 2021 Thèse N° 138.
- **Davenne E, Giot JB, Huynen P.**Coronavirus and COVID-19 : focus on a galloping pandemic.*Rev Med Liege*. avr 2020;75
- **Deabji, I. (2022).** L'impact des groupes sanguins érythrocytaires sur Le risque d'infection et de formes graves de La COVID19. Thèse universite mohammed v de rabat faculte de medecine et de pharmacie rabat
- **Emmie de Wit 1, Neeltje van Doremalen 1, Darryl Falzarano 2, Vincent J Munster 1. s.l (2016).** SRAS et MERS : aperçus récents sur les coronavirus émergents : *Nat Rev Microbiol*, Vol. 14(8). 523-34.
- **Fan Y-Y, Huang Z-T, Li L, Wu M-H, Yu T, Koup RA, et al. (2009).** Characterization of SARS-CoV-specific memory T cells from recovered individuals 4 years after infection. *Arch Virol*. 2009;154(7):1093-9.

- **Feng, K.I. Zheng, Q.-Q. Yan, R.S. Rios, G. Targher, C.D. Byrne, et al. (2020).** COVID-19 and liver dysfunction: current insights and emergent therapeutic strategies *J Clin Transl Hepatol*, 8 (2020), pp. 18-24
- **Finlay BB, McFadden G. (2006).** Anti-immunology: evasion of the host immun system by bacterial and viral pathogens. *Cell*. 24 févr 2006;124(4):767-82.
- **Finlay, BB G. McFadden** Anti-immunologie : évation du système immunitaire de l'hôte par des agents pathogènes bactériens et viraux *Cellule*, 124 (2006), p. 767 – 782
- **Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL, Li G, Brown JQ, Vander Heide RS. (2020).** Pulmonary and cardiac pathology in COVID-19: the first autopsy series from New Orleans. *medRxiv* 2020, <http://dx.doi.org/10.1101/2020.04.06.20050575>.
- **Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, Busana M, Romitti F, Brazzi L, et al. (2020).** COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med*. 2020 Jun;46(6):1099–1102.
- **Gautret, P J.-C. Lagier, P. Parola, VT Hoang, L. Meddeb, M. Mailhe, et al. (2020).** Hydroxychloroquine et azithromycine comme traitement du COVID-19 : résultats d'un essai clinique ouvert non randomisé : *Int J Agents antimicrobiens*, 2020, Vol. 49.
- **Geleris, J Y. Sun, J. Platt, J. Zucker, M. Baldwin, G. Hripcsak, et al. (2020).** Etude observationnelle de l'hydroxychloroquine chez des patients hospitalisés atteints du COVID-19 : *N Engl J Med*, 2020.
- **Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al (2020).** Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy region, Italy. *JAMA*. 2020;323(16):1574–81.
- **Grein, J N. Ohmagari D. Shin, G. Diaz, E. Asperges, A. Castagna, et al. (2020).** Usage compassionnel du remdesivir pour les patients atteints de COVID-19 sévère : *N Engl J Med*.
- **Grzelak, S. Temmam, C. Planchais, C. Demeret, C. Huon, F. Guivel, et al. (2020).** SARS-CoV-2 serological analysis of COVID-19 hospitalized patients, pauci-symptomatic individuals and blood donors *medRxiv* (2020), [10.1101/2020.04.21.20068858](https://doi.org/10.1101/2020.04.21.20068858)
- **Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. (2019).** Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 30 avr 2020 ;382(18):1708-20.
- **Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. (2019).** Clinical characteristics of Coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708–20. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar] [Ref list].

- **Guan, Z. Ni, Y. Hu, W. Liang, C. Ou, J. He, et al. (2020).** Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China *N Engl J Med*, 382 (18), pp. 1708-1720
- **Guan, Z. Ni, Y. Hu, W. Liang, C. Ou, J. He, et al. (2020).** Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China *N Engl J Med*, 382 (18) , pp. 1708-1720
- Guide de pratique clinique étranger ‘Vitesse de sédimentation (VS) élevée’ (2000), mis à jour le 01.06.2017 et adapté au contexte belge le 09.07.2019 –
- **Guo , L. Ren , S. Yang , M. Xiao , D. Chang , F. Yang , et al. (2020).** Profilage de la réponse humorale précoce pour diagnostiquer une nouvelle maladie à coronavirus (COVID-19) *Clin Infect Dis* (2020) , 10.1093/cid/ciaa310
- **Guo, C. Korteweg, M.A. McNutt, J. Gu (2008).** Pathogenetic mechanisms of severe acute respiratory syndrome *Virus Res*, 133, pp. 4-12
- **Hadjadj J, Nader Yatim, Barnabei L, Corneau A, Boussier J, Pere H, et al. (2020).** Activité altérée de l'interféron de type I et réponses inflammatoires exacerbées chez les patients atteints de COVID-19 sévère <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.19.20068015v1>.
- **Hadjadj, J N. Yatim , L. Barnabei , A. Corneau , J. Boussier , H. Pere , et al. s.l (2020).** Activité altérée de l'interféron de type I et réponses inflammatoires exacerbées chez les patients atteints de COVID-19 sévère. : MedRxiv.
- **Haga , S N. Yamamoto , C. Nakai-Murakami , Y. Osawa , K. Tokunaga , T. Sata , et al. (2008).** La modulation de l'enzyme de conversion du TNF-alpha par la protéine de pointe du SRAS-CoV et de l'ACE2 induit la production de TNF-alpha et facilite l'entrée virale *Proc Natl Acad Sci USA* , 105 , pp. 7809 - 7814
- Hexabiogen.com SARS-CoV-2 (COVID-19) : Test Rapide IgG/IgM pour le diagnostic Hexabiogen. Disponible sur: <https://www.hexabiogen.com/lire/newsletter-26/sars-cov-2-covid-19-test-rapide-2264.html>.
- **Hikmet F, Méar L, Uhlén M, Lindskog C(2020)..** The protein expression profile of ACE2 in human tissues. *bioRxiv* 2020, <http://dx.doi.org/10.1101/2020.03.31>.
- **Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, (2020).** L'entrée des cellules du SRAS-CoV-2 dépend de l'ACE2 et du TMPRSS2 et est bloquée par un inhibiteur de protéase cliniquement prouvé : *Cellule*, 2020, Vol. 181.
- **Hoffmann, M H. Kleine-Weber , S. Schroeder , N. Krüger , T. Herrler , S. Erichsen , et al. (2020).** L'entrée des cellules du SRAS-CoV-2 dépend de l'ACE2 et du TMPRSS2 et est bloquée par un inhibiteur de protéase cliniquement prouvé : *Cellule*, Vol. 181(2).

- **Huang , C Y. Wang , X. Li , L. Ren , J. Zhao , Y. Hu , et al. (2020).** Caractéristiques cliniques des patients infectés par le nouveau coronavirus 2019 à Wuhan, en Chine Lancet , 395 , p. 497 - 506
- **Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. (2019).** Caractéristiques cliniques des patients infectés par le nouveau coronavirus 2019 à Wuhan, en Chine. Huang C, Wang Y,
- **Hulo C., de Castro E., Masson P. s.l. (2011).** ViralZone : une ressource de connaissances pour comprendre la diversité des virus: Acides nucléiques Res, Vol. 39.
- **Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, et al. (2020).** Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of COVID-19. Viruses 2020;12:372.
- **Ju .B , Q. Zhang , X. Ge , R. Wang , J. Yu , S. Shna , et al. (2020).** Anticorps neutralisants humains puissants provoqués par l'infection par le SRAS-CoV-2 bioRxiv , 10.1101/2020.03.21.990770
- **Ketfi, Omar Abdelbassat Chabati, Samia Chemali, Mohamed Mahjoub, Merzak Gharnaout, Rama Touahri, et al. (2020).** Profil clinique, biologique et radiologique des patients Algériens hospitalisés pour COVID-19: données préliminaires. 10.11604/pamj.suppl.2020.35.2.23807.
- **KK-W. À , OT-Y. Tsang , W.-S. Leung , AR Tam , T.-C. Wu , DC Lung , et al. (2020).** Profils temporels de la charge virale dans les échantillons de salive oropharyngés postérieurs et réponses anticorps sériques lors de l'infection par le SRAS-CoV-2 : une étude de cohorte observationnelle Lancet Infect Dis , 20 (5) , pp. 565 - 574
- **Korsia-Meffre, Stéphane (2021).** COVID-19 : mutations, variants, lignées, N501Y, E484K... de quoi parle-t-on ? Vidal. [En ligne] 2021. <https://www.vidal.fr/actualites/26672-COVID-19-mutations-variants-lignes-n501y-e484k-de-quoi-parle-t-on.html>.
- **Lam TT-Y, Shum MH-H, Zhu H-C, Tong Y-G, Ni X-B, Liao Y-S, et al. s.l. (2020).** Identification des coronavirus liés au SRAS-CoV-2 chez les pangolins malais.: Nature, Vol. 583(7815). :282-285.
- **Lambert-Niclot S, Cuffel A, Le Pape S, Vauloup-Fellous C, Morand-Joubert L, Roque-Afonso A- M, et al (2020).** Evaluation of a Rapid Diagnostic Assay for Detection of SARS-CoV-2 Antigen in Nasopharyngeal Swabs. J Clin Microbiol [Internet]. 23 juill 2020;58(8).
- **Lamers, MM J. Beumer, J. van der Vaart, K. Knoop, J. Puschhof, T.I. Breugem, et al. (2020).** SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes Science, 10.1126/science.abc1669

- **Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. (2019).** The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases : Estimation and Application. *Annals of Internal Medicine.* 5 mai 2020 ;172(9) :577-82.
- **Li K, Wu J, Wu F, Guo D, Chen L, Fang Z, et al (2020).** The Clinical and chest CT features associated with severe and critical COVID-19 pneumonia. *Invest Radiol.* 2020;55(6):327–31.
- **Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. (2020).** *The Lancet*, 2020, Vol. 395.
- **Li Z, Liu G, Wang L, Liang Y, Zhou Q, Wu F, et al. (2020).** From the insight of glucose metabolism disorder: oxygen therapy and blood glucose monitoring are crucial for quarantined COVID-19 patients. *Ecotoxicol Environ Saf* 2020; 2020;197:110614.
- **Li Z, Yi Y, Luo X, Xiong N, Liu Y, Li S, et al. (2020).** Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis. *J Med.*
- **Li, H L. Liu, D. Zhang, J. Xu, H. Dai, N. Tang, et al. (2020).** SARS-CoV-2 and viral sepsis : observations and hypotheses *Lancet*, 395 (10235), pp. 1517-1520
- **Ling, S.-B. Xu, Y.-X. Lin, D. Tian, Z.-Q. Zhu, F.-H. Dai, et al. (2020).** Persistence and clearance of viral RNA in 2019 novel coronavirus disease rehabilitation patients *Chin Med J*, 133 (9) (2020), pp. 1039-1043
- **Louhaichi S, Allouche A, Baili H, Jrad S, Radhouani A, Greb D, et al. (2019).** Features of patients with 2019 novel coronavirus admitted in a pneumology department: The first retrospective Tunisian case series. *Tunis Med.* 2020;98(4):261–5.
- **Luo , F.-L. Liao , H. Wang , H.-B. Tang , Z.-Q. Yang , W. Hou (2018).** Évaluation de l'amélioration dépendante des anticorps de l'infection par le SRAS-CoV chez des macaques rhésus immunisés avec un vaccin inactivé contre le SRAS-CoV *Virol Sin* , 33 (2018) , p. 201 - 204
- **Manque de preuves pour soutenir l'utilisation de traitements à base de darunavir pour le SRAS-CoV-2. [En ligne] Johnson & Johnson, 2020.** <https://www.jnj.com/lack-of-evidence-to-support-darunavir-based-hiv-treatments-for-coronavirus>.
- **Mehta P, DF McAuley , M. Brown , E. Sanchez , RS Tattersall , JJ Manson , et al. (2020).** COVID-19 : pensez aux syndromes de tempête de cytokines et à l'immunosuppression *Lancet* , 395 , p. 1033 – 1034
- **Mizuri , Y. Ohashi (2015).** ACE et ACE2 dans les maladies rénales *World J Nephrol* , 4 , p. 74 - 82

- **Molina, JM C. Delaugerre , J. Le Goff , B. Mela-Lima , D. Ponscarne , L. Goldwirt , et al. (2020).** Aucune preuve d'une clairance antivirale rapide ou d'un bénéfice clinique avec l'association d'hydroxychloroquine et d'azithromycine chez les patients atteints d'une infection COVID-19 sévère. : Med Mal Infect, 2020.
- **Mossa-Basha M, Meltzer CC, Kim DC, Tuite MJ, Kolli KP, Tan BS. (2020).** Radiology Department Preparedness for COVID-19: Radiology Scientific Expert Review Panel. Radiology. Août 2020 ;296(2) : E106- 12.
- **Mueller AA & al. (2020).** COVID-19 : Plus que la valeur de la CRP à l'admission, c'est sa dynamique qui importe Cell Rep Med ; 29 oct. 2020.
- **Muner M, Ivo L, Aldo TO, Joseph W, Vipin V, Cesar HA, et al. (2019).** Acute kidney injury associated with coronavirus disease 2019 in Urban New Orleans. Kidney360. 2020 May; doi: 10.34067/KID.0002652020.
- **Murs Alexandra C, Parc Young-Jun, M Alejandra Tortorici , Mur d'Abigail , Andrew T. McGuire, David Veessler (2020) .** Structure, fonction et antigénicité de la glycoprotéine SARS-CoV-2 Spike : Cellule, Mars 2020, Vol. 181(2).
- **Nie X, Fan L, Mu G, Tan Q, Wang M, Xie Y, et al. (2020).** Epidemiological Characteristics and Incubation Period of 7015 Confirmed Cases With Coronavirus Disease 2019 Outside Hubei Province in China. The Journal of Infectious Diseases. 222(1) :26-33.
- **Pan Y, Li X, Yang G, Fan J, Tang Y, Zhao J et al (2020).** Serological immunochromatographic approach in diagnosis with SARS-CoV-2 infected COVID-19 patients. J Infect. 2020 Apr 10;81(1):e28-e32.
- **Placais L, Richier Q. (2020).** COVID-19: clinical, biological and radiological characteristics in adults, infants and pregnant women. An up-to-date review at the heart of the pandemic. Rev Med Interne. 2020;41(5):308–18.
- **Placais L, Richier Q. (2020).** COVID-19: clinical, biological and radiological characteristics in adults, infants and pregnant women. An up-to-date review at the heart of the pandemic. Rev Med Interne. 2020;41(5):308–18
- **Qin, L. Zhou, Z. Hu, S. Zhang, S. Yang, Y. Tao, et al. (2020).** Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China Clin Infect Dis, 10.1093/cid/ciaa248
- **Ransick , NO Lindström , J. Liu , Q. Zhu , J.-J. Guo , GF Alvarado , et al. (2019).** Le profilage unicellulaire révèle le sexe, la lignée et la diversité régionale dans le rein de la souris Cellule de développement , 51 , p. 399 - 413

- **Rao S, Lau A, So H-C(2020).** Exploring diseases/traits and blood proteins causally related to expression of ACE2, the putative receptor of 2019-nCov: a Mendelian randomization analysis. medRxiv2020,<http://dx.doi.org/10.1101/2020.03.04.20031237>.
- **Remy , KE SC Brakenridge , B. François , T. Daix , CS Deutschman , G. Monneret , et al. (2020).** Immunothérapies pour COVID-19 : leçons tirées de la septicémie Lancet Respir Med , p. 0
- **Ren L-L, Wang Y-M, Wu Z-Q, Xiang Z-C, Guo L, Xu T, et al. s.l (2020).** Identification d'un nouveau coronavirus provoquant une pneumonie sévère chez l'homme : une étude descriptive : Chin Med J (Anglais), 2020, Vol. 133. 1015-1024.
- **Richardson, J.S. Hirsch, M. Narasimhan, J.M. Crawford, T. McGinn, K.W. Davidson, et al (2020).** Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area JAMA, p. e206775, [10.1001/jama.2020.6775](https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775)
- **SARS-CoV-2 : actualisation des connaissances sur la transmission du virus par aérosols (2020).** Haut conseil de la santé publique. [En ligne] Rapport de l'HCSP, juillet 2020. <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=894>.
- **Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A(2020).** Interpreting diagnostic tests for SARS-CoV-2. JAMA. 2020 May 6. Epub 2020/05/07.
- **Shen, Z. Wang, F. Zhao, Y. Yang, J. Li, J. Yuan, et al., (2020).** Treatment of 5 critically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma JAMA, 323 (16), pp. 1582-1589
- **Shuster.RA s.l. (2008).** Activité antivirale de l'arbidol et de ses dérivés contre l'agent pathogène du syndrome respiratoire aigu sévère dans les cultures cellulaires : Vopr Virusol, Vol. 53.
- **Siddell, S H. Wege , V ter Meulen. s.l (1982).** La structure et la réplication des coronavirus.: Curr Top Microbiol Immunol, 1982, Vol. 99. doi : [10.1007/978-3-642-68528-6_4](https://doi.org/10.1007/978-3-642-68528-6_4).
- **Siddiqi, HK M. Mehra. s.l. (2020).** Maladie COVID-19 à l'état natif et immunodéprimé : une proposition de stadification clinico-thérapeutique.: J Transplantation coeur-poumon , 2020, Vol. 39, pp. 405-407.
- **Stetson, DB R. (2006).** Medjotov Interférons de type I dans la défense de l'hôte Immunité , 25 , pp. 373 – 381
- **Stockman, LJ R. Bellamy, P. Garner. (2006).** SRAS : examen systématique des effets du traitement : PLoS Med, 2006, Vol. 3.

- **Su H, Yang M, Wan C, Yi L-X, Tang F, Zhu H-Y, et al. (2020).** Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int* 2020, <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2020.04.003> [S0085- 2538(20)30369-0].
- **Tang X, Wu C, Li X, Song Y, Yao X, Wu X, et al. s.l. (2020).** Sur l'origine et l'évolution continue du SRAS-CoV-2: *Natl Sci Rev.*, Vol. 7(6). 1012–1023.
- **Tao Zhang 1, Quunfu Wu 1, Zhigang Zhang 2. s.l.(2020).** Origine probable du pangolin du SRAS-CoV-2 associée à l'épidémie de COVID-19: *Curr Biol*, Vol. 30(7). 1346-1351.
- **Thea van de Mortel ,** COVID : quand doit-on privilégier l'autotest antigénique face au test PCR ? | 10/01/2022, 8:26 | 1178 mots
- **Vabret, N GJ Britton , C. Gruber , S. Hegde , J. Kim , M. Kuksin , et al. (2016).** Immunologie du COVID-19 : état actuel de la science *Immunité (2020)* , 10.1016/j.immuni.2020.05.002
- **Vincent, MJ E. Bergeron, S. Benjannet BR Erickson, PE Rolli, TG Ksiazek, et al, (2005).** La chloroquine est un puissant inhibiteur de l'infection et de la propagation du coronavirus du SRAS : *Journal de virologie*, 2005, Vol. 69.
- **Wang , D B. Hu , C. Hu , F. Zhu , X. Liu , J. Zhang , et al.** Caractéristiques cliniques de 138 patients hospitalisés atteints d'une pneumonie infectée par le nouveau coronavirus 2019 à Wuhan, en Chine *JAMA* , 323 (2020) , p. 1061 - 1069
- **Wang Q, Zhang Y, Wu L, Niu S, Song C, Zhang Z, et al. s.l (2020).** Base structurelle et fonctionnelle de l'entrée du SRAS-CoV-2 à l'aide de l'ACE2 humain : *Cellule*, Vol. 181(4). 894-904.
- **Wang X, Xu W, Hu G, Xia S, Sun Z, Liu Z, et al. (2020).** Le SRAS-CoV-2 infecte les lymphocytes T grâce à sa fusion membranaire médiée par la protéine de pointe : *Cellule Mol Immunol*, avril 2020.
- **Wang, L. Ye, L. Ye, B. Li, B. Gao, Y. Zeng, et al. (2007).** Up-regulation of IL-6 and TNF-alpha induced by SARS-coronavirus spike protein in murine macrophages via NF-kappaB pathway *Virus Res*, 128, pp. 1-8
- **Wang, M R. Cao, L. Zhan, X. Yang, J. Liu, M. Xu, et al. s.l. (2020).** Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro : *Cell Research* , Vol. 30. 269–271.
- **Wang, Y D. Zhang, G. Du, R. Du, J. Zhao, Y. Jin, et al. (2020).** Remdesivir chez les adultes atteints de COVID-19 sévère : un essai multicentrique randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo : *Lancet*, 2020.

- **Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, Steurer S, Edler C, Heinemann A, et al.** Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: a prospective Cohort Study. *Ann Intern Med*2020,<http://dx.doi.org/10.7326/M20-2003>.
- **Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. (2020).** Bilan virologique des patients hospitalisés atteints de COVID-19 : *Nature*, Mai 2020, Vol. 581.
- **Woo PCY, Lau SKP, Lam CSF, Lau CCY, Tsang AKL, Lau JHN. s.l (2012).** La découverte de sept nouveaux coronavirus mammifères et aviaires dans le genre Deltacoronavirus prend en charge les coronavirus de chauve-souris comme source génétique d'alphacoronavirus et de bêtacoronavirus et les coronavirus aviaires comme source géné.: *J Virol*, Vol. 86. doi : 10.1128/JVI.06540-11.
- **Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh C-L, Abiona O, et al. s.l. (2020).** Structure Cryo-EM du pic 2019-nCoV dans la conformation de préfusion: *Science*, Vol. 367. 1260-1263.
- **Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. (2020).** Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with Coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020 Mar 13;:e200994. Epub 2020/03/14. [
- **Wu F, Zhao S, Yu B, Chen Y-M, Wang W, Song Z-G, et al. s.l (2020).** Un nouveau coronavirus associé à une maladie respiratoire humaine en Chine.: *Nature*, 2020, Vol. 579. 265-269.
- **Wu Y., Ho W., Huang Y., Jin D.-Y., Li S., Liu S.-L (2020).** SARS-CoV-2 est un nom approprié pour le nouveau coronavirus. *Lancette*. 395 (10228):949–950.
- **Wu, X. Chen, Y. Cai, J. Xia, X. Zhou, S. Xu, et al. (2020).** Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China *JAMA Intern Med* , p. e200994, 10.1001/jamainternmed.2020.0994
- **Xiao K, Zhai J, Feng Y, Zhou N, Zhang X, Zou J-J, et al. (2020).** Isolement du coronavirus lié au SRAS-CoV-2 des pangolins malais. *Nature*. 583(7815) :286–289.
- **Xiong C, Jiang L, Chen Y, Jiang Q (2020).** L'évolution et variation du nouveau coronavirus 2019 : *Bio Rxiv*, 2020.
- **Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. (2020).** Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*2020;8:420–2.

- **Yang JK, Feng Y, Yuan MY, Yuan SY, Fu HJ, Wu BY, et al. (2006).** Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality and morbidity in patients with SARS. *Diabet Med* ;23:623–8.
- **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 Diabetol* 2010;47:193–9.
- **Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. (2021).** Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020[S2213260020300795].
- **Yao, X F. Ye , M. Zhang , C. Cui , B. Huang , P. Niu , et al. (2020).** Activité antivirale in vitro et projection d'une conception de dosage optimisée de l'hydroxychloroquine pour le traitement du syndrome respiratoire aigu sévère Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): *Maladies infectieuses cliniques*, Vol. 71.
- **Yeo C, Kaushal S, Yeo D. (2020).** Enteric involvement of coronaviruses: is faecal–oral transmission of SARS-CoV-2 possible? *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 5(4):335- 7.
- **Zhao , Q. Yuan , H. Wang , W. Liu , X. Liao , Y. Su , et al (2020).** Réponses d'anticorps au SRAS-CoV-2 chez les patients atteints d'une nouvelle maladie à coronavirus 2019 *Clin Infect Dis* (2020) ,
- **Zheng, J. Fan, F. Yu, B. Feng, B. Lou , Q. Zou , et al. s.l. (2020).** Dynamique de la charge virale et gravité de la maladie chez les patients infectés par le SRAS-CoV-2 dans la province du Zhejiang, Chine, janvier-mars 2020 : étude de cohorte rétrospective: *BMJ*, 2020, Vol. 369.
- **Zheng, Y. Gao, G. Wang, G. Song, S. Liu, D. Sun, et al. (2020).** Functional exhaustion of Antiviral lymphocytes in COVID-19 patients *Cell Mol Immunol*, 17 (5) (2020), pp. 533-535.
- **Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al(2020).** Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054–62
- **Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. s.l (2020).** Une épidémie de pneumonie associée à un nouveau coronavirus d'origine probable de chauve-souris. : *Nature*, Vol. 579(7798). 270-273.
- **Zhou Z, Ren L, Zhang L, Zhong J, Xiao Y, Jia Z, et al. (2020).** Overly Exuberant Innate Immune Response to SARS-CoV-2 Infection. *Overly Exuberant Innate Immune Response to SARS-CoV-2 Infection. SSRN Electronic Journal.* 10.2139/ssrn.3551623

- **Zhou, F T, Yu, R, Du, G, Fan, Y, Liu, Z, Liu, et al. (2020).** Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study *Lancet* [S0140673620305663]
- **Zhu N., Zhang D., Wang W., Li X., Yang B., Song J (2019).** A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, *N. Engl J Med.* 2020;382(8):727–733.
- **Ziegler C, Allon SJ, Nyquist SK, Mbanjo I, Miao VN, Cao Y, et al. (2020).** SARS-CoV-2 Receptor ACE2 is an interferon-stimulated gene in human airway epithelial cells and is enriched in specific cell subsets across tissues. *Cell.* 2020;S0092-8674(20)30500-6. doi:10.1016/j.cell.2020.04.035
- **Zubieta-Calleja GR, Zubieta-DeUrioste N, Venkatesh T, Das K, Soliz J. (2020).** COVID-19: Multiple diseases simulating extreme high-altitude exposure? Oxygen transport physiology and scarce need of ventilators; andean condor´s-eye-view. *Preprints.* 2020:2020050085.
- **Zuckerman, Dennis H. Bamford Mark. s. I (2019).** Coronaviruses: Molecular Biology (Coronaviridae). : *Encyclopedia of Virology (Fourth Edition)*, Vol. 2. 10.1016/B978-0-12-814515-9.00139-9.

Annexe

Fiche d'exploitation (1)

N° de dossier :

Profil des patients atteints de dysthyroïdies

I. Identité

- Nom et prénom :
- Sexe : H F
- Age (date de naissance) :

II. Antécédents

1) Personnels :

-Médicaux :

- Maladie auto-immune : Non Oui, préciser :
- Goitre : Oui Non
- Néoplasie endocrinienne : Non Oui, préciser :
- Prise médicamenteuse : Non Oui, préciser :
- Autres :

- Chirurgicaux :

2) familial

- x :
 - o Maladies de système : Non Oui, préciser :
 - o Cas similaires dans la famille : Non Oui, préciser :

III. Motif de consultation

IV. Manifestations cliniques

	Hypothyroïdie	Hyperthyroïdie
Signes généraux	<input type="checkbox"/> Frilosité <input type="checkbox"/> Prise du poids <input type="checkbox"/> Myxœdème	<input type="checkbox"/> Amaigrissement <input type="checkbox"/> Hyperphagie <input type="checkbox"/> Thermophobie <input type="checkbox"/> Eclat du regard <input type="checkbox"/> Polydipsie <input type="checkbox"/> Hyperphagie

V. Biologie

1. Bilan hormonal :

BILAN	RESULTAT	INTERPRETATION
TSH us		<input type="checkbox"/> Basse <input type="checkbox"/> Normale <input type="checkbox"/> Elevée
T4L		<input type="checkbox"/> Basse <input type="checkbox"/> Normale <input type="checkbox"/> Elevée
T3L		<input type="checkbox"/> Basse <input type="checkbox"/> Normale <input type="checkbox"/> Elevée