

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE MOULOU MAMMARI DE TIZI-OUZOU  
FACULTE DES SCIENCES BIOLOGIQUES  
ET DES SCIENCES AGRONOMIQUES  
DEPARTEMENT DE BIOCHIMIE-MICROBIOLOGIE



# Mémoire de fin d'études

En vue de l'obtention du diplôme de

## Master

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Biochimie Appliquée

## Thème

**Étude rétrospective et descriptive des paramètres cliniques et biologiques chez les patients hospitalisés au CHU de Tizi-Ouzou pour infection COVID-19 ainsi que les facteurs de risques associés aux formes sévères de la pathologie.**

Réalisé par :

**BENHAMMOU** Melissa

**FERKA** Louiza

**METAHRI** Djamila

Devant le jury composé de

**Présidente** M<sup>me</sup> BOUGUENOUN I.

MCB UMMTO

**Promotrice** M<sup>me</sup> TALEB ep.AIT MENGUELLET.K.

MCA UMMTO

**Co-promotrice** M<sup>me</sup> IHADJADENE L.

Professeur CHU/TO

**Examinatrice** M<sup>me</sup> ASMANI K.L.

MCA UMMTO

Année universitaire 2021/2022

## *Remerciements*

Ce travail est l'aboutissement d'un long cheminement au cours duquel on a bénéficié de l'encadrement, des encouragements et du soutien de plusieurs personnes, pour qui nous souhaitons à présent exprimer notre parfaite considération.

Nous exprimons notre gratitude au **Pr ABDELLAZIZ**, chef de service pneumo-phtisiologie au CHU Nedir Mohamed de Tizi-Ouzou, pour nous avoir accueillies au sein du service.

Nous tenons à remercier notre promotrice **M<sup>me</sup> TALEB ep.AIT MENGUELLET.K**, maître de conférences de classe A en immunologie à la faculté des sciences biologiques et agronomiques UMMTO, pour nous avoir fait l'honneur d'encadrer ce travail ainsi que pour sa gentillesse, sa disponibilité et ses conseils.

Nos remerciements les plus sincères s'adressent aussi à notre co-promotrice **Pr IHADJADANE.L**, professeur au service pneumo-phtisiologie au CHU Nedir Mohamed de Tizi-Ouzou, pour nous avoir suivi et guidé pendant toute la durée du travail.

Nous tenons à remercier **M<sup>me</sup> BOUGENOUN. I**, maître de conférences de classe B à l'UMMTO pour avoir accepté de présider le jury.

Merci également à **M<sup>me</sup> ASMANI K.L**, maître de conférences de classe A à l'UMMTO pour avoir accepté d'examiner notre travail.

Nos remerciements s'adressent également à l'ensemble du personnel du service pneumo-phtisiologie CHU Nedir Mohamed Tizi-Ouzou unité Baloua.

Merci à **M<sup>me</sup> BOUDIA H**, chef de scolarité du département Biochimie-Microbiologie pour son aide et tous ses conseils.

Nous adressons également nos remerciements à nos enseignants de la faculté des sciences biologiques et sciences agronomiques : Mr Mati.A, Mr Titouche.Y, Mr Bariz.K, Mr Smail.R et Mr Houali.K.

## *Dédicace*

*A mon très cher et adorable Papa,*

*A ma très chère et tendre Maman,*

*A mon très cher frère Chérif,*

*A ma douce grand-mère Louiza,*

*A mes très chers grands parents Chérif et Lakri,*

*A mes très chers oncles et tantes Nadia, Madjid, Hania, Aziz, Fariza et  
Mohand,*

*A mes deux adorables petites cousines Célia et Lilia,*

*A tous mes amis Alicia, Sonia, Halim, Rabah, Rahim et Nadjib,*

*A mes deux binômes Louisa et Melissa,*

*A la mémoire de mon grand père Ali, de mes arrières grands parents Hadj Amar  
et Yemma fatma ainsi que de ma tante Djamila,*

*Je vous exprime à tous ma profonde gratitude, merci de m'avoir soutenu et  
d'avoir contribué de près ou de loin, je vous souhaite tout le bonheur du monde,*

*Merci d'être là.*

*Djimie*

## *Dédicace*

*Je dédie ce modeste travail :*

*A mes très chers parents, pour leurs sacrifices, leur amour et leur soutien.*

*A ma chère sœur Ouerdia et son mari Yacine et mon cher frère Rabeih.*

*A mes chères amies : Kenza, Lydia, Nabila, Ourdia et Thamilia qui m'ont toujours encouragée et pour qui je souhaite beaucoup de succès.*

*A mes cousines Thiziri et Atinia.*

*A tous mes camarades Salim, Rahim et Nadjib avec qui j'ai partagé de très bons souvenirs, le long de toutes ces années d'étude.*

*A mes deux binômes Djimie et Melissa, pour leur soutien, leur encouragement et avec qui j'ai partagé pleins de bons moments durant la réalisation de ce mémoire et pendant toutes ses années d'études ensemble. Je leur souhaite la réussite dans tout ce qu'elles entreprennent.*

*Louiza*

## *Dédicace*

*Avec l'expression de ma reconnaissance, je dédie ce travail :*

*A la mémoire de mon père que dieu l'accueil dans son vaste paradis.*

*A ma très chère maman, aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que tu as consenti pour mon instruction et mon bien être. Je te je souhaite une longue vie pleine de bonheur et de santé, que dieu te protège.*

*A mon cher frère à qui je souhaite santé, bonheur et réussite.*

*A ma chère sœur et son mari à qui je souhaite une vie pleine de bonheur, amour et santé.*

*A mon petit ange Ilyas que dieu te garde pour tes parents.*

*A mes cousins Lyes, Yacine, Wassim et Kahina.*

*A tous mes oncles et mes tantes.*

*A ma chère et meilleure amie Chanez qui a toujours été à mes côtés, merci pour tous les bons moments qu'on a vécus ensemble, pour tous les souvenirs qu'on a gardés, je te souhaite tout le bonheur du monde et une vie pleine de succès et de joie.*

*A tous mes amis que j'ai rencontré pendant ces cinq années d'études à l'université : Nedjma, Saadia, Younes et Rahim.*

*A mes deux binômes Djimie et Louisa avec qui j'ai partagé de merveilleux moments le long de la réalisation de ce travail, je vous souhaite une vie pleine de succès et de bonheur.*

*Melissa*

# Sommaire

## Liste des abréviations

## Liste des figures

## Liste des tableaux

Introduction .....	1
--------------------	---

## Partie bibliographique

### Chapitre I : Généralités

1. Historique .....	3
2. Définition et classification .....	4
3. Morphologie et structure .....	5
3.1 Génome .....	6
3.2 Protéines structurales .....	7
3.2.1 Protéine S .....	7
3.2.2 Protéine M .....	8
3.2.3 Protéine N .....	8
3.2.4 Protéine E .....	8
3.3 Protéines accessoires .....	8
3.4 Protéines non structurales .....	9
4. Eco épidémiologie .....	10
5. Cycle de vie .....	12
5.1 Interaction avec les récepteurs .....	12
5.2 Entrée à partir de la surface cellulaire .....	12
5.3 Entrée endocytaire .....	13
5.4 Réplication et oxocytose .....	14
6. La période de contagiosité, la période d'incubation et la charge virale .....	15
7. La transmission .....	15
7.1 Transmission par l'air.....	16
7.2 Transmission par contact .....	16
7.3 Transmission par les liquides biologiques .....	16
7.4 Autres voies de transmission.....	16
8. La symptomatologie et les complications .....	17
9. Outils de diagnostic .....	18
9.1 RT-PCR .....	18
9.2 Tests antigéniques .....	19
9.3 Sérologie .....	19

## **Chapitre II : Immunopathologie du SARS-CoV-2**

1. Généralités sur le système immunitaire .....	20
1.1 Réponse immunitaire innée .....	20
1.1.1 Barrières naturelles .....	20
1.1.2 Barrières physiologiques .....	21
1.1.3 Réaction inflammatoire .....	21
1.2 Réponse immunitaire adaptative .....	22
2. Immunité innée anti SARS-CoV-2 .....	23
2.1 Réponse IFN .....	23
2.2 Orage cytokinique .....	25
2.3 Neutrophiles .....	26
3. Réponse immunitaire adaptative contre le SARS-CoV-2 .....	28
3.1 Réponse immunitaire cellulaire.....	29
3.1.1 Réponse LTCD4+ .....	29
3.1.2 Réponse LTCD8+ .....	30
3.2 Réponse humorale .....	30
4. Mécanisme d'échappement .....	32

## **Partie pratique**

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

1. Objectif de notre étude .....	34
2. Informations sur l'étude .....	34
2.1 Type d'étude.....	34
2.2 Population étudiée .....	34
2.3 Recueil d'informations.....	35
2.4 Phase de réalisation .....	35
2.5 Analyse statistique.....	35
2.6 Variables étudiées.....	35
2.6.1 Variables quantitatives .....	35
2.6.2 Variables qualitatives .....	36
2.7 Paramètres calculés .....	36

### **Chapitre IV : Résultats**

1. Incidence de la pneumopathie à COVID-19 de l'année 2020 à 2022 au service pneumo-phtisio du CHU TO. ....	37
1.1 Incidence annuelle.....	37
1.2 Incidence mensuelle .....	37

2. Analyse descriptive des données civiles .....	38
2.1 Répartition des patients selon la tranche d'âge .....	38
2.2 Répartition des patients selon le sexe .....	39
3. Répartition des patients selon les comorbidités associées .....	40
4. Répartition des signes cliniques manifestés par les patients atteints de la COVID-19 au cours de leur hospitalisation .....	42
5. Etendue radiologique chez les patients atteints de la COVID-19 à leur admission	43
6. Pourcentage de saturation des patients hospitalisés pour pneumopathie à la COVID-19 à l'admission .....	45
7. Analyse descriptive des données civiles .....	46
7.1 Taux de neutrophiles rapporté chez les patients atteints de la COVID-19 au cours de leur hospitalisation.....	46
7.2 Taux de lymphocytes rapporté chez les patients atteints de la COVID-19 au cours de leur hospitalisation .....	47
7.3 Glycémie .....	48
<b>Discussion .....</b>	<b>49</b>
<b>Conclusion .....</b>	<b>56</b>
<b>Références bibliographiques .....</b>	<b>57</b>
<b>Annexes .....</b>	<b>73</b>

## Liste des abréviations

**AC** :Anticorps

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

**Ag** :Antigène

**ALAT** :Alanine aminotransférase

**ARNg** : ARN génomique

**ARNsg** : ARN subgénomique

**ASAT** : Aspartate aminotransférase

**BCR** : Récepteur des lymphocytes B

**CCL** :Chimiokine ligand

**CMH** :Complexe majeur d'histocompatibilité

**COVID-19** : Maladie à Corona virus 19

**CPA** :Cellule présentatrice d'antigène

**CRP** :Protéine réactive C

**DC** :Cellule dendritique

**DMV** : Vésicule à double membrane

**ERGIC** : Endoplasmicreticulum-golgi intermediatecompartement

**ER-Golgi** : Réticulum endoplasmique – Golgi

**FGF** : Fibroblastgrowth factor

**G-CSF** : Facteur de stimulation des coloniee de granulocytes

**GM-CSF** :Facteur de stimulation des colonies de macrophages

**HAT** :Trypsine des voies respiratoires humaines

**HE** : hémagglutinine estérase

**HTA** :Hypertension artérielle

**IFN** : Interféron

**IFNAR** :Récepteur de l'interferon

**IgG** :Immunoglobuline G

**IgM** :Immunoglobuline M

**IRF 3** :Interferon regulatory factor 3

**IRF 9** :Interferon regulatory factor 9

**ISG** :Interferon stimulated gene

**LB** : Lymphocyte B

**LT** : Lymphocyte T

**LT CD4<sup>+</sup>** :Lymphocyte T de classe de différenciation 4

**LT CD8<sup>+</sup>** :Lymphocyte T de classe de différenciation 8

**MALT** : Tissu lymphoïde associé aux muqueuses

**MCP-1** :Protéine chimio-attractante de monocyte

**MERS-CoV** : Syndrome Respiratoire du Moyen-Orient à Corona Virus

**MDA-5** :Melanoma differentiation-associated protein 5

**MIP-1A** : Macrophage inflammatory proteins 1A

**MIP1-B** :Macrophage inflammatory proteins 1B

**NETs** :Piège extracellulaire à neutrophiles

**NK** :Tueuse naturelle

**NLR** : ReceptorNod-like

**NSP** : Protéine non structurale

**OAS** :Péché originel antigénique

**OMS** : Organisation mondial de la santé

**ORF** : Open reading fragment

**PAMPs** :Pathogen associated molecular patterns

**PDGF** :Platelet derived growth factor

**PKR** :Proteine kinase R

**Pp1a** : Polyprotéine 1 a

**Pp1ab** : Polyprotéine 1 b

**Protéine S** : Protéine Spike

**PRR** : Récepteur de reconnaissance de motifs moléculaire

**RBD** : Domaine de liaison au récepteur

**RdRp** : ARN polymérase ARN-dépendante

**RE** : Réticulum endoplasmique

**RTC** : Complexe réplique-transcriptase

**SADS** : Syndrome de diarrhée aigue porcine

**SARS-CoV** : Syndrome Respiratoire Aigu Sévère- Corona Virus

**SARS-CoV-2** : Syndrome Respiratoire Aigu Sévère- Corona Virus - 2

**SDRA** : Syndrome de détresse respiratoire aigue

**SpO<sub>2</sub>** : Saturation pulsée de l'hémoglobine en Oxygène

**STAT 1** : Signal transducers and activators of transcritpion 1

**STAT 2** : Signal transducers and activators of transcritpion 2

**TBK** : Tank binding kinase

**TCR** : Récepteur des lymphocytes T

**TH 1** : Lymphocyte T helper 1

**THF** : Folliculaire

**TLR** : Récepteur de type Toll

**TMPRSS2** : Protéase transmembranaire à sérine 2

**TMPRSS11** : Protéase transmembranaire à sérine 11

**TNF $\alpha$**  : Facteur de nécrose tumorale alpha

**TYK 2** : Tyrosine kinase 2

**UTR** : Untranslated transcribed region

**VEGF** : Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire

## Liste des figures

<b>Figure 01</b> : Chronologie des événements clés de l'épidémie de COVID-19.....	4
<b>Figure 02</b> :Classification et taxonomie du Coronavirus.....	5
<b>Figure 03</b> : Structure du virus SARS-COV 2 .....	6
<b>Figure 04</b> :Schématisation du génome de SARS-COV-2 .....	7
<b>Figure 05</b> :Structure schématique des deux sous- unités S1 et S2 de la protéine Spike ....	8
<b>Figure 06</b> : Origine animale des coronavirus humains.....	11
<b>Figure 07</b> :Voies de transmission du SARS-COV-2.....	17
<b>Figure 08</b> : symptomatologie et complications .....	18
<b>Figure 09</b> : Lignes de défense du système immunitaire .....	22
<b>Figure 10</b> : Réponse immunitaire des cellules TDC4 <sup>+</sup> .....	30
<b>Figure 11</b> : la cinétique des anticorps anti-SARS-COV-2 de type IgM et IgG .....	32
<b>Figure 12</b> : Représentation graphique de l'incidence annuelle de la pneumopathie COVID-19 durant l'année 2020, 2021 et 2022 au service pneumo-phtisiologie du CHU de Tizi-Ouzou. Pneumo-phtisiologie CHU-TO .....	37
<b>Figure 13</b> : Représentation graphique de l'incidence mensuelle de la pneumopathie COVID-19 au service pneumo-phtisiologie du CHU de Tizi-Ouzou. Pneumo-phtisiologie CHU-TO .....	38
<b>Figure 14</b> : Représentation graphique des patients hospitalisés pour pneumopathie COVID-19 selon l'âge. Pneumo-phtisiologie CHU-TO .....	39
<b>Figure 15</b> : Représentation graphique de la répartition des patients atteints de la COVID-19 selon le sexe. Pneumo-phtisiologie CHU-TO .....	40
<b>Figure 16</b> : Représentation graphique de la répartition des cas hospitalisés pour pneumopathie COVID-19 selon les comorbidités associées. Pneumo-phtisiologie CHU-TO .....	41
<b>Figure 17</b> : Représentation graphique de la répartition des symptômes chez les patients atteints de COVID 19. Pneumo-phtisiologie CHU-TO .....	43
<b>Figure 18</b> : Représentation graphique de l'étendu radiologique des patients hospitalisés pour pneumopathie COVID-19. Pneumo-phtisiologie CHU-TO.....	44
<b>Figure 19</b> : Représentation graphique des pourcentages de la Spo <sub>2</sub> des patients hospitalisés pour pneumopathie à la COVID-19. Pneumo-phtisiologie CHU-TO.....	45

<b>Figure 20 :</b> Représentation graphique du taux de neutrophile chez les patients hospitalisés pour pneumopathie COVID19. Pneumo-phtisiologie CHU-TO.....	46
<b>Figure 21 :</b> représentation graphique du taux de lymphocyte chez les patients hospitalisés pour une pneumopathie COVID-19. Pneumo-phtisiologie CHU-TO.....	47
<b>Figure 22 :</b> Représentation graphique des taux, moyennes et fréquence de glycémie des patients hospitalisés pour pneumopathie à la COVID-19 sans antécédent de diabète. Pneumo-phtisiologie CHU-TO .....	48
<b>Figure 23 :</b> Représentation graphique de la moyenne de la CRP témoignant du bilan inflammatoire des patients considérés.Pneumo-phtisiologie CHU-TO .....	73
<b>Figure 24 :</b> Représentation graphique des résultats des D-dimers chez les patients étudiés pour pneumopathie COVID-19. Pneumo-phtisiologie CHU-TO .....	74
<b>Figure 25 :</b> Représentation graphique des taux d’ASAT chez les patients hospitalisés pour pneumopathie COVID-19. Pneumo-phtisiologie CHU-TO.....	75
<b>Figure 26 :</b> Représentation graphique des taux d’ASAT chez les patients hospitalisés pour pneumopathie COVID-19. Pneumo-phtisiologie CHU-TO.....	76
<b>Figure 27 :</b> Représentation graphique des valeurs de créatine dans le sang chez les patients hospitalisés pour pneumopathie COVID-19. Pneumo-phtisiologie CHU-TO.....	77
<b>Figure 28 :</b> Représentation graphique des valeurs d’urée dans le sang chez les patients hospitalisés pour pneumopathie COVID-19. Pneumo-phtisiologie CHU-TO.....	78

## Liste des tableaux

<b>Tableau I</b> : les fonctions des protéines non structurales .....	9
<b>Tableau II</b> :Protéines du SARS-CoV-2 ciblées par la réponse immunitaire adaptative....	28
<b>Tableau III</b> : Répartition des patients hospitalisés pour pneumopathie COVID-19 selon l'âge. Pneumo-physiologie CHU-TO .....	39
<b>Tableau IV</b> : Représentation graphique de la répartition des patients atteints de la COVID-19 selon le sexe. Pneumo-physiologie CHU-TO .....	40
<b>Tableau V</b> : Répartition des cas hospitalisés pour pneumopathie COVID-19 selon les comorbidités associées. Pneumo-physiologie CHU-TO.....	41
<b>Tableau VI</b> : Représentation du pourcentage de manifestation des symptômes chez les patients atteints de COVID19. Pneumo-physiologie CHU-TO .....	42
<b>Tableau VII</b> : Représentation de l'étendu radiologique des patients hospitalisés pour pneumopathie COVID-19. Pneumo-physiologie CHU-TO.....	44
<b>Tableau VIII</b> :Représentation des pourcentages de la SpO <sub>2</sub> des patients hospitalisés pour pneumopathie à la COVID-19. Pneumo-physiologie CHU-TO .....	45
<b>Tableau IX</b> : Représentation du taux de neutrophile chez les patients hospitalisés pour pneumopathie COVID19. Pneumo-physiologie CHU-TO .....	46
<b>Tableau X</b> : : Représentation du taux de lymphocytes chez les patients hospitalisés pour pneumopathie. Pneumo-physiologie CHU-TO.....	47
<b>Tableau XI</b> : Représentation des taux, moyennes et fréquence de glycémie des patients hospitalisés pour pneumopathie à la COVID-19 sans antécédent de diabète. Pneumo-physiologie CHU-TO .....	48
<b>Tableau XII</b> : Représentation de la moyenne de la CRP témoignant du bilan inflammatoire des patients considérés.Pneumo-physiologie CHU-TO.....	73
<b>Tableau XIII</b> : Résultats des D-dimères chez les patients étudiés pour pneumopathie COVID-19. Pneumo-physiologie CHU-TO .....	74
<b>Tableau XIV</b> : Résultats des taux d'ASAT chez les patients hospitalisés pour pneumopathie COVID-19. Pneumo-physiologie CHU-TO.....	75
<b>Tableau XV</b> : Résultats du taux d'ALAT chez les patients hospitalisés pour pneumopathie COVID-19. Pneumo-physiologie CHU-TO.....	76
<b>Tableau XVI</b> : Résultats des valeurs de créatine chez les patients hospitalisés pour pneumopathie COVID-19. Pneumo-physiologie CHU-TO.....	77

**Tableau XVII :** Résultats des valeurs d'urée dans le sang chez les patients hospitalisés pour pneumopathie COVID-19. Pneumo-physiologie CHU-TO ..... 78

# *Introduction*

Les Coronavirus sont une famille de virus identifiés comme principaux responsables des infections respiratoires chez les mammifères et les oiseaux. Ce sont des virus à ARN regroupés en quatre sous-familles : Alpha coronavirus, Beta coronavirus, Gamma coronavirus et Delta coronavirus.

Au cours de ces dernières années, deux pathologies respiratoires graves et potentiellement mortelles ont été rapportées chez l'homme. Les virus SARS-CoV-1 et MERS-CoV ont été identifiés, respectivement en 2003 et 2012, comme étant les principaux responsables de ces deux maladies. En effet, le premier virus a causé la mort de 774 personnes sur un total de 8096 personnes infectées, avec un taux de mortalité estimé à 9.6%, dans la province chinoise du Guangdong et à Hong Kong. Le second, quant à lui a été à l'origine d'une épidémie localisée au Moyen-Orient en 2012 qui a causé la mort de plusieurs personnes avec un taux de létalité de 38%. Le MERS-CoV a également provoqué une seconde épidémie en Corée du Sud en 2012, avec un bilan de 36 morts sur 186 cas confirmés (**Wong *et al*, 2015**).

L'origine de ces deux virus est zoonotique. En effet, le SARS-CoV-1 a été transmis à l'homme par la civette, les ratons laveurs ou les furets (**Guanel *et al*, 2003**) et le MERS-CoV par les chameaux. Il est à souligner que, dans les deux cas, leur hôte naturel est la chauve-souris (**Azhar *et al*, 2014**).

En décembre 2019, un nouveau coronavirus a fait son apparition à Wuhan en Chine, précisément dans le marché de fruit de la ville. Il s'agit du SARS-CoV-2, un bêta coronavirus appartenant à la famille Coronaviridae probablement transmis à l'homme par le pangolin et qui est à l'origine d'une pneumopathie. La rapidité de transmission interhumaine a provoqué une propagation accélérée du virus dans le monde entraînant une pandémie officiellement nommée par l'organisation mondiale de la santé (OMS) la COVID-19, une maladie respiratoire provoquée par le Sars-CoV-2.

Il est à noter que le SARS-CoV-2 trouve une facilité à infecter l'homme étant donnée la grande affinité que possède la protéine virale S du virus pour le récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2), exprimée par la plus part des tissus humains notamment le tissu pulmonaire (**Liang *et al*, 2020**).

À l'issue de la propagation mondiale de l'agent infectieux SARS-CoV-2, le recours à une technologie performante afin de développer des techniques de détection rapides du virus était

primordial. A cet effet, deux techniques ont été fortement sollicitées : la détection de l'ARN viral par RT-PCR et la détection d'anticorps.

D'un point de vue clinique, tout comme les autres infections virales, la COVID-19 provoque de la fièvre, de la toux et une asthénie. Cependant, le SARS-CoV-2 est essentiellement caractérisé par une induction d'une hypoxémie chez les personnes infectées conduisant à un syndrome respiratoire aigu pouvant s'avérer fatal (**Waechter, 2021**).

Par ailleurs, la sévérité de la maladie réside dans la capacité du virus à perturber et à déjouer les réponses immunitaires mises en œuvre par l'hôte en engendrant dans un premier temps une hyper inflammation responsable d'un orage cytokinique et dans un second temps à une lymphopénie (**Xu, 2020**).

Notre étude est basée sur une analyse rétrospective et descriptive réalisée sur une population testée positive au SARS-CoV-2 et ayant été hospitalisée pour une pneumonie COVID-19 au niveau du service pneumo-phtisiologie unité Baloua du CHU de Tizi-Ouzou. La cohorte considérée au cours de cette étude est constituée de 151 patients au total. Nous nous sommes intéressées à déterminer les paramètres cliniques et biologiques relatifs à la COVID-19 et à définir les principaux facteurs associés à la sévérité de cette pathologie des patients hospitalisés au niveau du service pneumo-phtisiologie durant la période allant du mois d'Avril 2021 au mois de Mars 2022. Ainsi, l'objectif de notre étude vise à définir le profil d'un individu susceptible de développer une forme sévère suite à une pneumonie COVID-19.

*Partie*  
*Bibliographique*

***Chapitre I :***  
***Généralités***

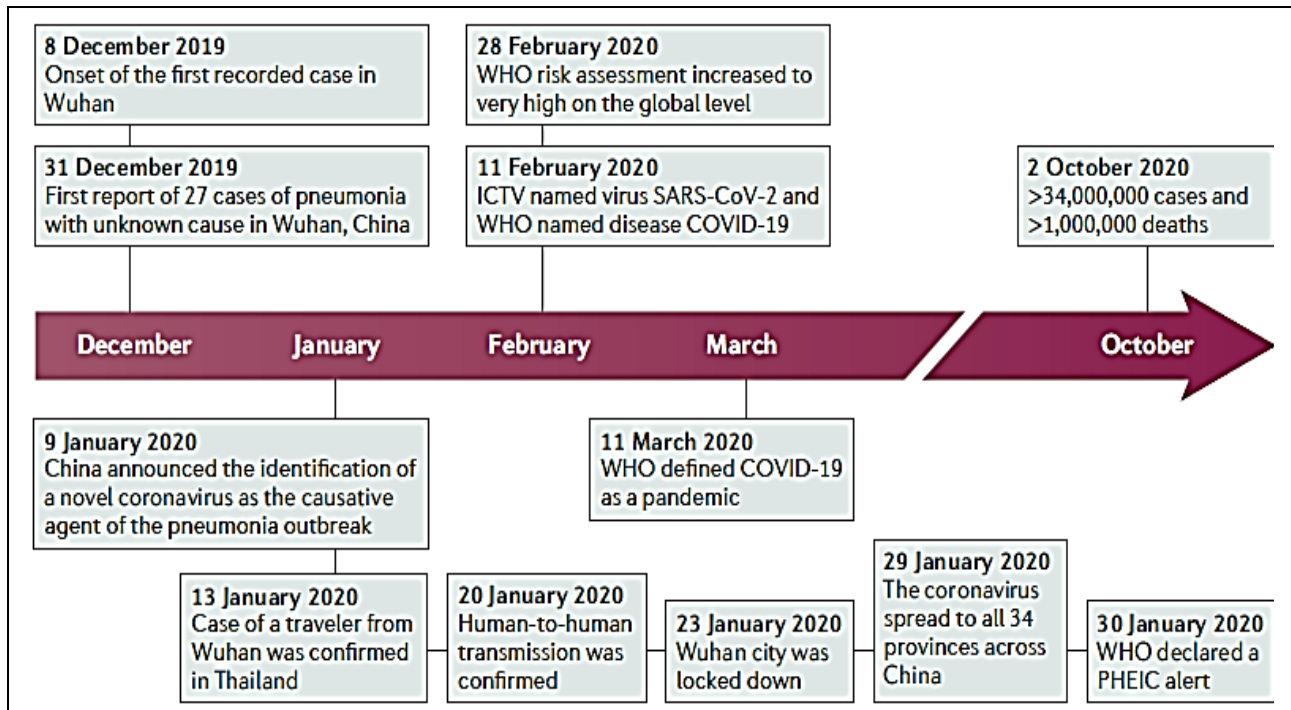
**1. Historique**

Le premier coronavirus mortel est apparu en novembre 2002 sous le nom de SARS-CoV, le syndrome respiratoire aigü sévère, dans la province de Guangdong en chine et s'est rapidement diffusé dans 30 pays en causant 774 décès (**OMS, 2020**). En septembre 2012, un nouveau coronavirus connu sous le nom de MERS (middle east respiratory syndrome) a émergé en Arabie Saoudite avec un taux de mortalité d'environ 850 décès (**Brenda et al, 2021**).

Fin décembre 2019, plusieurs cas de pneumonie grave inexplicée ont été signalés à Wuhan dans la province de Hubei. La plupart des patients hospitalisés travaillait dans le marché de gros de fruits de mer de Huanan (**Jin et al, 2021**). Selon une étude rétrospective, la survenue du premier cas connu remonterait au 8 décembre 2019 (**Wu et McGoogan, 2020**). Après avoir isolé et séquencé l'ARN viral des échantillons obtenus par lavage des voies respiratoires inférieures de 4 patients atteints de pneumonie sévère, les scientifiques ont pu identifier l'agent causal de cette maladie, un béta coronavirus (**Wu et al, 2020**) qui présente des variations notables et conservées non identifiées auparavant dans cette famille (**Andersen et al, 2020**). La séquence génétique de ce virus est publiée pour la première fois le 10 janvier 2020 sur le site web Virogocal (**Gralinsk et Menachery, 2020**).

Le 11 février 2020, le comité international de taxonomie des virus l'a officiellement nommé SARS-CoV-2 à cause de sa similitude avec le SARS-CoV. La maladie respiratoire provoquée par le SARS-CoV-2 a, quant à elle, était nommée par l'OMS la COVID 19, une infection qui a causé plus de 13 millions cas dans le monde au mois de juillet 2020. Le 11 mars 2020 l'OMS a déclaré la pandémie de COVID 19 (Figure 01) (**WHO, 2020**).

Depuis le début de la pandémie jusqu'au 24 mai 2022, 524 millions de personnes à travers le globe ont été infectées par le SARS-CoV-2 et c'est les Etats Unis d'Amérique qui ont enregistré le plus grand nombre de contaminations mais aussi de décès (**Gautier, 2022**).



**Figure 01 :** Chronologie des événements clés de l'épidémie de COVID-19 (Ben Huet *al*, 2020).

## 2. Définition et classification

Le SARS-CoV-2 est un nouveau coronavirus très contagieux et hautement pathogène identifié comme la cause de la maladie COVID-19 qui est apparu à Wuhan en Chine à la fin de l'année 2019. Selon le Comité international de taxonomie des virus, les coronavirus sont classés dans l'ordre des *Nidovirales*, famille des *Coronaviridae*, sous-famille des *Coronavirinae*. Sur la base de preuves sérologiques précoces et génomiques ultérieures, *Coronavirinae* est divisé en quatre genres : *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* et *Deltacoronavirus* (Chanter et Ding, 2019). Le SARS-CoV-2 appartient au groupe des bêta coronavirus (figure 02) (Desmeules, 2020).

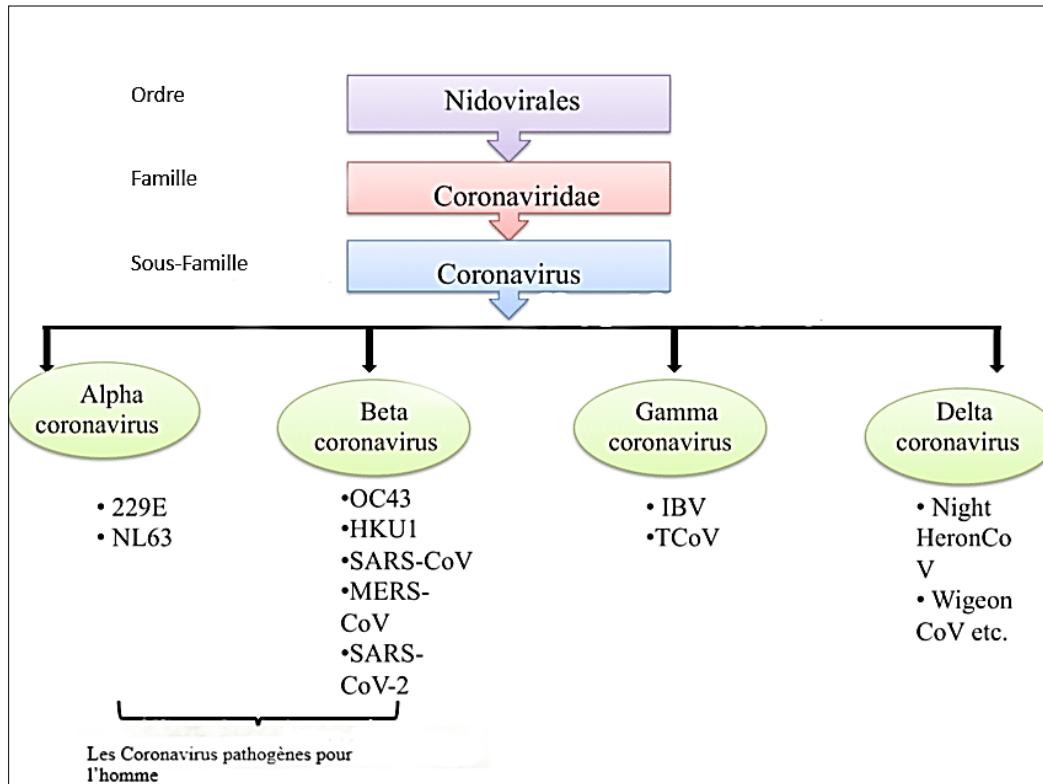


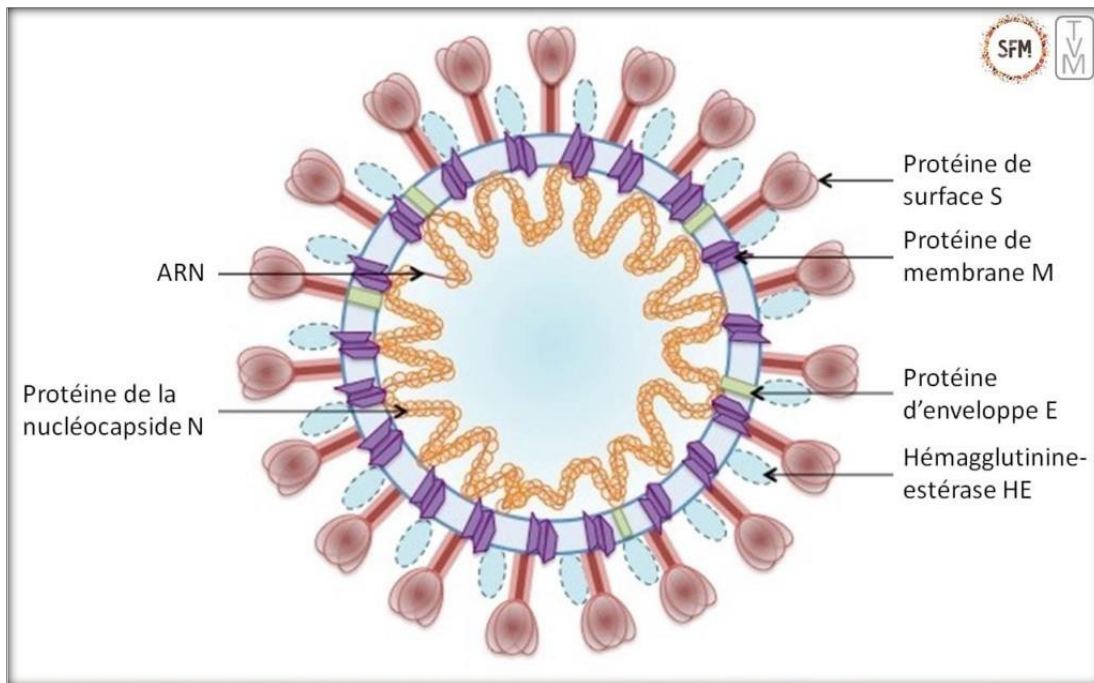
Figure 02 : classification et taxonomie du Coronavirus (Morez *et al*, 2019).

### 3. Morphologie et structure

Les coronavirus sont des virus enveloppés non segmentés avec un ARN monocaténaire positif allant entre 26 et 32 kb de longueur. À cette longueur, le génome du coronavirus est le plus grand parmi les virus à ARN (Zhou P *et al*, 2020).

C'est un virus sphérique, enveloppé de 60-220 nm, comprend de l'extérieur vers l'intérieur, la glycoprotéine Spike (S) qui donne l'aspect en couronne au virus en microscopie électronique, l'enveloppe où se trouve la glycoprotéine membranaire M et la protéine E et enfin la nucléocapside constituée de protéines N, icosaédrique à symétrie cubique contient l'acide ribonucléique (ARN) (Jia *et al*, 2005).

Le SARS-COV-2 se distingue des autres coronavirus par une protéine supplémentaire qui possède des propriétés de l'acétyl estérase et de l'hémagglutinine (HE) (Wu *et al*, 2020).



**Figure 03 :** Structure du virus SARS-CoV-2 (Morez *et al*, 2019).

### 3.1. Génome

L'ARN génomique est coiffé en 5' et polyadénylé en 3', se compose de deux régions flanquantes non traduites (UTR) et contient plusieurs cadres de lecture ouverts (ORF) (Chan *et al*, 2020). Les deux tiers de l'ARN viral sont constitués de deux cadres de lecture ORF1a et ORF1b chevauchantes, ces derniers sont traduits en deux polyprotéines (pp1a et pp1ab) qui vont être clivées par des protéases pour donner 16 protéines non structurales (nsp), alors que les ORF restants codent pour des protéines de structure et des protéines accessoires (figure 04).

Les quatre principales protéines structurelles sont la glycoprotéine de surface de pointe (S), la petite protéine d'enveloppe E, la protéine de matrice (M) et la protéine de nucléocapside (N) (Jia, 2005).

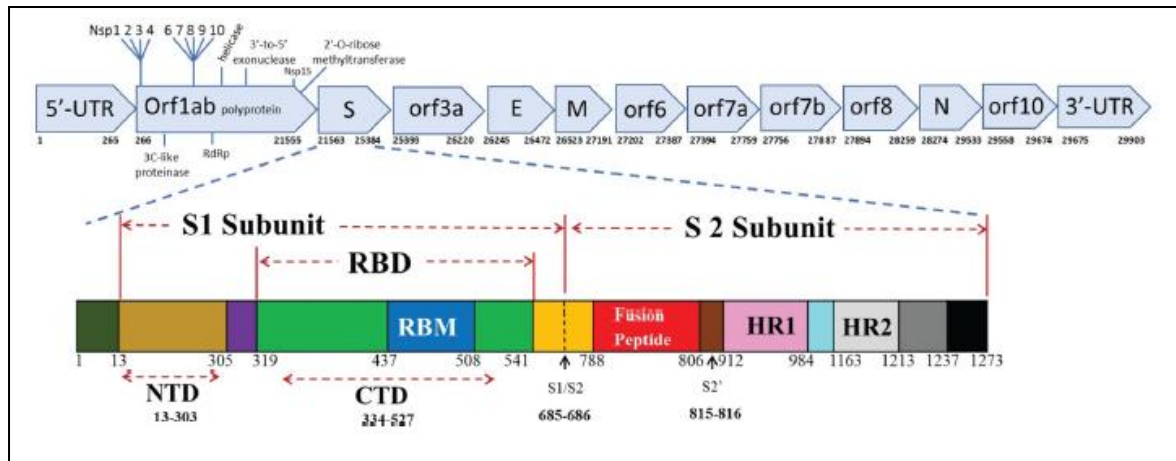


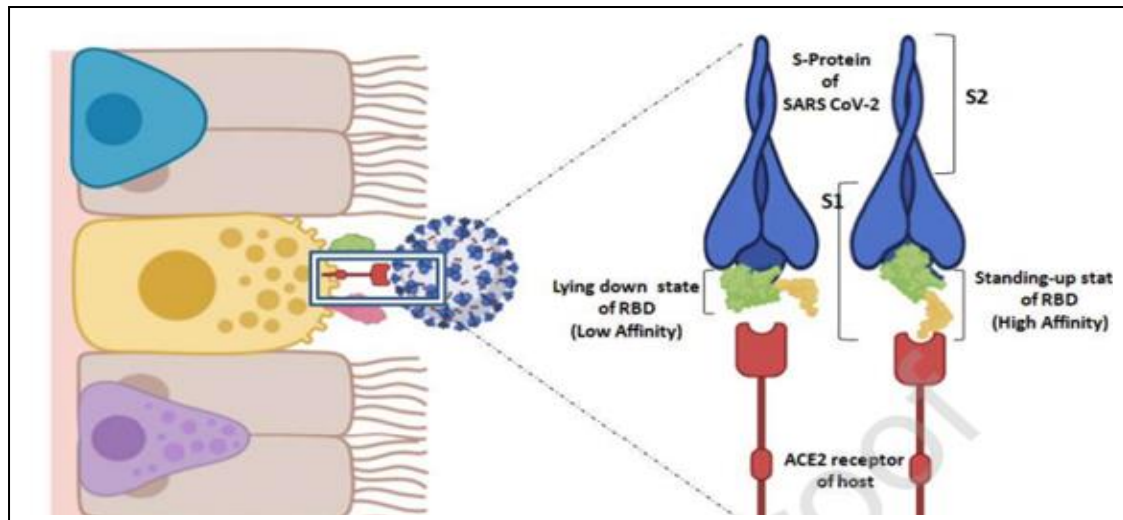
Figure 04 : Schématisation du génome de SARS-CoV-2 (Anshumali, 2020).

### 3.2. Protéines structurales

#### 3.2.1. Protéine S

Il s'agit d'une glycoprotéine de structure, d'un poids avoisinant les 180 KDa et qui donne l'apparence de couronne aux coronavirus d'où dérive leur appellation, elle est aussi classée en tant que protéine de fusion virale de classe I (Millet *et al*, 2014 ; Lu *et al*, 2015).

Par ailleurs, c'est une protéine transmembranaire présente au sein de l'enveloppe virale sous forme d'un trimère homogène. Chaque monomère se compose de deux sous-unités fonctionnelles, S1 et S2. La sous-unité S1 contient un domaine RBD (Receptor Binding Domain) qui se fixe au récepteur ACE2 sur la membrane de la cellule pulmonaire hôte. La sous-unité S2 est activée par la liaison de S1 avec ACE2 et contribue à la fusion membranaire (figure 05), d'où son rôle non seulement dans le tropisme cellulaire mais également dans la pathogénicité (Watanabe *et al*, 2020).



**Figure 05 :** Structure schématique des deux sous-unités S1 et S2 de la protéine Spike (Praveen, 2020).

### 3.2.2. Protéine M

C'est une glycoprotéine transmembranaire située dans la membrane virale, elle est la protéine structurelle la plus abondante dans un virion, presque 100 fois plus que la protéine E. Elle joue un rôle majeur dans l'assemblage viral (Siuet *et al*, 2008).

### 3.2.3. Protéine N

C'est une phosphoprotéine qui a comme rôle l'enroulement de l'ARN viral pour former la ribonucléocapside, elle est également impliquée dans le processus de réplication de l'ARN (Haan *et al*, 2005). Elle est entourée d'une bicouche lipidique dérivée de la cellule hôte dans laquelle sont enchâssées les 3 protéines d'enveloppe M, S, et E (Bonnin, 2018).

### 3.2.4. Protéine E

Il s'agit d'une protéine transmembranaire de 76 acides aminés synthétisée activement lors d'une infection virale, qui se localise principalement dans la région ERGIC de la cellule, où se produisent le bourgeonnement et la morphogenèse du virus (Nieto-Torres *et al*, 2011).

## 3.3. Protéines accessoires

Huit protéines accessoires du SARS-CoV-2 sont dérivées de l'ARN génomique du virus. Il s'agit des protéines : 3a, 3b, 6, 7a, 7b, 8b, 9b et ORF14 (Wu *et al*, 2020).

## 3.4. Protéines non structurales

Tableau I : Les fonctions des protéines non structurales (Jean-Daniel, 2020).

Les protéines non structurales (nsp)	Fonctions
nsp 1 et nsp 3	Inhibition de la signalisation de l'interféron et blocage de la réponse immunitaire innée de l'hôte par la promotion de la dégradation cellulaire, et aussi blocage de la traduction de l'ARN de l'hôte.
nsp 2	Liaison à la protéine de pro-inhibition.
nsp 3 et nsp 5	Favorise l'expression des cytokines et le clivage de la polyprotéine virale.
nsp 4 et nsp 6	Contribuer à la structure des vésicules à double membrane (DMV) en tant que protéine d'échafaudage transmembranaire.
Complexe nsp7/nsp8	Pince de processivité pour l'ARN polymérase par le complexe hexadécamérique des bras.
nsp 9	Protéine phosphatase liant l'ARN.
nsp 10, nsp 16 et nsp 14	Stimulation de l'activité de l'exoribonuclease (l'ExoN) et du 2'-O-méthyltransférase (2'-O-MT).
nsp 12	Enzyme de réplication (ARN polymérase ARN-dépendante).
nsp 13	ARN hélicase, 5' triphosphatase
nsp 14	Correction d'épreuves du génome viral
nsp 15	Endoribonucléase virale et protéase de type chymotrypsine.
nsp 16	Éviter la reconnaissance de MDA5 et inhiber la régulation de l'immunité innée

**4. Eco-épidémiologie**

Des études approfondies ont démontré que la transmission zoonotique des coronavirus vers l'homme passait par l'intermédiaire des espèces hôtes. En effet, les virus de cette famille infectent plus de 500 espèces de chiroptères qui représentent des hôtes évolutifs importantes qui permettent la recombinaison des génomes de plusieurs souches virales chez les animaux infectés (**Luket *et al*, 2019**).

Le SARS-COV-1, le premier coronavirus mortel à émerger, a comme réservoir les chauves-souris à fer à cheval. L'hôte intermédiaire qui a permis à ce virus de se propager à l'homme est la civette palmée (**Li, 2005**).

Le MERS qui est apparu en 2012 provient également des chauves-souris qui l'ont transmis aux dromadaires, eux-mêmes, ont infecté les hommes (**Muller *et al*, 2014**).

Dans le cas du SARS-CoV-2, les pangolins, un mammifère sauvage spécialement consommé en Chine, dont les réservoirs écologiques chevauchent celles des chauves-souris pourraient être l'hôte intermédiaire qui a permis le passage du virus à l'homme (**Zhang, 2020**).

Cependant, d'autres coronavirus ont été identifiés, notamment HCoV-229E et HCoV-NL63, qui touchent les humains immunocompétents en leur provoquant généralement des infections bénignes. Des progénitures de ces virus ont été récemment trouvées chez des chauves-souris africaines, et les camélidés pourraient être un hôte intermédiaire pour le HCoV-229 E (**Tao *et al*, 2017**).

HCoV-OC43 et HKU1 sont également pour la plupart non dangereux pour les humains et proviennent probablement de rongeurs. Les porcelets ont récemment développé le syndrome de diarrhée aiguë du porc (SADS). Cette maladie est causée par une nouvelle souche de *Rhinolophus* bat coronavirus HKU2, nommée SADS coronavirus (SADS-CoV) mais il n'y a aucune preuve d'infection chez l'homme (figure 06) (**Zhou *et al*, 2018**).

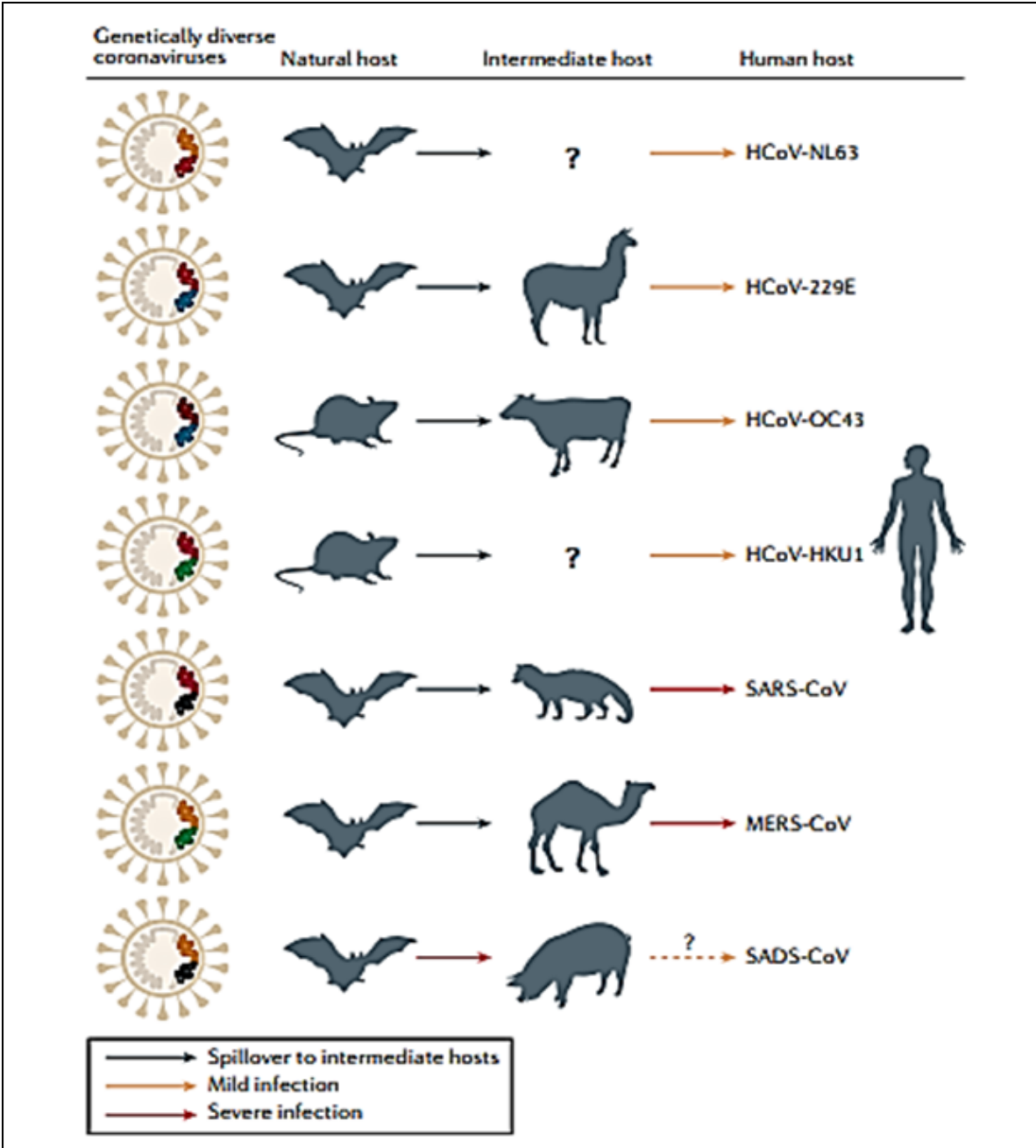


Figure 06 : Origine animale des coronavirus humains (Jie Cui et al, 2019).

## **5. Cycle de vie**

À l'heure actuelle, le cycle de vie du SARS-CoV-2 n'a pas encore été bien défini par les chercheurs, toutes les études faites à son sujet sont tirées à partir d'anciennes études faites sur le SARS-CoV-1 et le MERS-CoV. Toutefois, l'ensemble des étapes du cycle de vie du virus sont bien déterminées mais leur déroulement dans le temps manque encore de détails et nécessite plus d'explication (**Praveen et al, 2020**).

### **5.1. Interaction avec le récepteur**

L'entrée du SARS-CoV-2 au sein de la cellule hôte repose essentiellement sur la sensible affinité que la protéine S possède pour le récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) situé au niveau de la cellule hôte (**Liang et al , 2020**) et qui selon des données de scRNA-seq, ce récepteur est retrouvé au niveau de différents tissus notamment sur les voies respiratoires, l'œsophage, l'iléon, le côlon, le foie, la cornée, le cœur, les reins et les testicules. Comparée à celle du SARS-CoV-1, cette affinité est environ 20 fois plus élevée chez le SARS-CoV-2, ce qui s'avère être la raison de la forte transmission interhumaine dans le cas de la COVID-19 (**Hoffmann et al, 2020 ; Loganathan et al, 2020**).

Par ailleurs, selon (**Murugolo et al, 2021**), l'invasion cellulaire induite par le SARS-CoV-2 chez l'humain peut emprunter deux voies d'entrée distinctes.

### **5.2. Entrée à partir de la surface cellulaire**

Tout le mécanisme d'entrée par la surface cellulaire dépend de la portion S1 N-Terminal de la protéine virale S, dont le rôle crucial est de se lier au récepteur cellulaire ACE2 situé à la périphérie de la membrane de la cellule hôte et ce, dans le but d'initier l'entrée du virus. En parallèle, cette liaison est facilitée par le domaine RBD C-Terminal situé au niveau de la portion S1 (**Li et al, 2020**).

La portion S2 quant à elle, permet la fusion entre la membrane virale et celle de la cellule hôte et ce grâce, d'une part aux nombreux peptides de fusion (**Lu et al, 2015**) qui se lient à la membrane cellulaire et qui ont le pouvoir de la déstabiliser (**Eband et al, 2003**) ; et d'autres part aux motifs structuraux (**Lu et al, 2015**) qui forment une structure trimérique enroulée sous forme d'un paquet de six hélices et qui permettent de joindre ensemble l'enveloppe virale et l'enveloppe cellulaire afin que l'union des deux membranes puisse avoir lieu et permettre ainsi l'entrée du virus au sein de la cellule cible (**Eckert et al, 2001**).

Par ailleurs; la protéase TMPRSS2 détient elle aussi un rôle imminent dans l'entrée du virus. En effet, celle-ci s'occupe du clivage de la protéine S au niveau de deux sites, à la frontière S1/S2 au niveau de l'arginine 667 et également au niveau du site S2 à l'arginine 797 (**Bonnin, 2018 ; Murugolo *et al*, 2021**).

Les chercheurs pensent que d'autres protéases telles que la TMPRSS11a, la trypsine ainsi que la HAT des voies aériennes humaines sont elles aussi impliquées au cours de cette étape cruciale et favorisent l'introduction du virus au sein de l'espace intracellulaire (**Glowacka *et al*, 2011**).

Selon (**Bonnin, 2018**) la TMPRSS2 peut provoquer une infection sur la surface cellulaire et de son côté, la HAT serait impliquée dans la dissémination du virus.

### **5.3. Entrée endocytaire**

Des études in VITRO menées par plusieurs chercheurs, affirment l'existence d'une seconde voie d'entrée au sein de la cellule hôte qui est généralement utilisée par les Coronavirus et par le SARS-CoV-2 en particulier. Il s'agit de la voie endocytaire dans les compartiments endosomaux-lysosomaux (**Murugolo *et al*, 2021**).

Effectivement, l'absence de protéases à serine, précisément la TMPRSS2, TMPRSS4 ou la HAT des voies aériennes humaines sur les membranes de certains types cellulaires, pourrait amener le SARS-CoV-2 à infecter les cellules hôtes en s'introduisant dans l'espace intracellulaire par le biais des endosomes (**Kawase *et al*, 2012 ; Hoffmann *et al*, 2020**).

À ce sujet, de récentes études suggèrent l'implication d'une autre protéase qui permettrait une fusion membranaire complète lors de l'entrée du SARS-CoV-2 via les endosomes. En effet, selon les chercheurs, celle-ci cliverait le site S2 de la protéine S dans des milieux endosomes/lysosomes à faible pH (**Hoffmann *et al*, 2020**).

D'après, (**Matsuyama *et al*, 2009**), l'entrée du SARS-CoV-2 par voie endosomale relèverait de la composition lipidique présente chez la membrane des endosomes qui serait plus propice lors de la fusion membranaire et par conséquent elle offrirait un accès favorable à l'agent pathogène.

Néanmoins, les événements moléculaires sollicités au cours de cette voie d'entrée empruntée par le virus manquent encore de pertinence (**Murugolo *et al*, 2021**).

Les observations faites sur des systèmes cellulaires in Vitro témoignent que l'invasion des cellules hôtes par la voie endosomale est aussi capable de générer une forte infection chez l'hôte et qui est aussi importante que celle engendrer par la voie d'entrée à travers la surface cellulaire (**Murugolo et al, 2021**).

Toutefois, la voie d'entrée via la surface cellulaire est privilégiée lorsque l'expression des protéases TMPRSS2, TMPRSS4 ou la HAT des voies aériennes humaines sur les membranes cellulaire est présente (**Kawase et al, 2012 ; Hoffmann et al, 2020**) étant donné que cette voie d'activation permet la protection de la protéine virale S contre les protéines cellulaires induites par l'interféron notamment les IFITM qui inhibent l'entrée des virus enveloppés tel que le SARS-CoV-2 (**Bonnin, 2018**).

#### 5.4. Réplication et exocytose

Le franchissement de la membrane cellulaire par les SARS-Cov provoque leur décapsidation (**Collomb et al, 1991**). C'est aussi le cas du SARS-CoV-2, qui procède par la suite à la libération de son génome à l'intérieur du cytoplasme de la cellule hôte, ou a lieu, à partir de l'ARNg la traduction de la réplicase virale en polypeptide et qui est à son tour traité et clivé par des protéases virales (**Praveen et al, 2020**).

À l'issue de cette étape, le complexe réplicase-transcriptase (RTC) est formé au sein d'une vésicule à double membrane (DMV) (**Snijder et al, 2006**), il est essentiellement composé de nsp 12 qui représente la sous-unités contenant une ARN polymérase ARN-dépendante (RdRp) mais aussi de protéines partenaires dont d'une part, nsp 7 et nsp 8 qui permettent une bonne fixation de l'ARN et sa processivité et d'autres part, nsp 14 et nsp 10 qui de leurs côté corrigent les erreurs d'insertion (**Corteggiani et al, 2020**).

Le complexe RTC procède à la synthèse d'ARNg de polarité positive (+) en plus des ARNsg messagers et ce à partir d'un ARN viral matrice de polarité négative (-) dans le but principal est d'une part, la réplication de l'ARN virale et d'autres part, la formation de protéines de structure des futures virions à travers les ARNsg(**Lelièvre et al, 2020**).

Après la réplication du génome virale et synthèse des ARNsg, la traduction des gènes S, E et M en protéines structurales est réalisé. Les protéines résultantes entament la machinerie cellulaire, ou tout d'abords elles sont transportées et introduites au sein de la membrane du

RE puis transférées vers le compartiment intermédiaire réticulum endoplasmique-Golgi (ER-Golgi) pour enfin être assemblées (**Tooze et al, 1984**).

Parallèlement, l'ARNg précédemment répliqué rejoint l'ER-Golgi où il est empaqueté avec la protéine N de la nucléocapside (**Haan et al, 2005**). De plus, des glycoprotéines d'enveloppe s'associent à cette nucléocapside tout en permettant le bourgeonnement des particules virales dans des vésicules qui fusionnent avec la membrane plasmique. Enfin, ces vésicules sont libérées dans l'espace extracellulaire et don l'ultime but est d'infecter d'autres cellules hôtes de la même manière (**Astuti et al, 2020**).

Tout comme la voie précédente, l'entrée du virus via les endosomes suit la même machinerie cellulaire ou l'ARN viral est répliqué ensuite traduit dans le RE jusqu'à arriver à l'étape finale ou de nouveaux virions du virus seront exocytés à l'extérieur de la cellule (**Bonnin, 2018**).

#### **6. Période de contagiosité, période d'incubation et charge virale**

La période de contagiosité du SARS-Cov-2 peut avoir lieu durant la phase pré symptomatique et la phase symptomatique, cette période débute en moyenne 2 jours avant l'apparition des symptômes et peut s'étendre jusqu'à 10 jours après le début des symptômes.

Par ailleurs, la charge virale dans les voies respiratoires supérieures varie dans le temps, elle atteint son maximum autour du début de la phase symptomatique (**Bergeron et al, 2021**) et diminue les jours suivant la fin de cette période. Le virus subsiste pendant 10 jours dans le cas de COVID-19 légère et modérée et 15 jours dans les cas d'infection sévère et critique (**Boukritt, 2021**).

Quant à elle, la période d'incubation qui est définie comme étant l'intervalle qui sépare la phase de contamination de la phase d'apparition des premiers signes cliniques, est estimée en moyenne de 5 à 6 jours, avec des extrêmes de 2 à 12 jours, ce qui justifie les 14 jours de la quarantaine.

#### **7. La transmission**

Actuellement, il est admis que la transmission interhumaine est la principale source de la propagation virale (**Lescure et al, 2021**).

Tout comme les autres formes d'infections respiratoires Le virus se propage et pénètre dans l'organisme par différentes voies

**7.1. Transmission par l'air**

La contamination peut se faire par inhalation des particules de sécrétions respiratoires aussi appelées gouttelettes ou aérosols, projetées par une personne infectée en quantité variable, lorsqu'elle respire, parle, tousse, éternue ou toute autre forme aérienne. On parle d'une transmission directe car le contact se fait directement avec une muqueuse.

Ces gouttelettes peuvent être expulsées à plusieurs mètres de distance mais restent actives que pendant plusieurs dizaines de minutes.

Ce mode de contamination est particulièrement efficace dans les lieux clos, peu ventilés.

**7.2. Transmission par contact**

Il s'agit d'une transmission indirecte et minoritaire comparé à la contamination aérienne qui se produit à la suite d'un contact avec des objets ou des surfaces contaminées soit par les muqueuses ou bien les gouttelettes déjà expulsées à proximité de la personne infectée, elle est également connue sous le nom de transmission par formite.

Le SARS-CoV-2, peut survivre sur ces surfaces contaminées pendant plusieurs heures voire plusieurs jours et cette survie dépend de plusieurs paramètres environnementaux tels que la température, l'humidité et la quantité du virus mais aussi du type de surface.

**7.3. Transmission par les selles et les autres liquides biologiques**

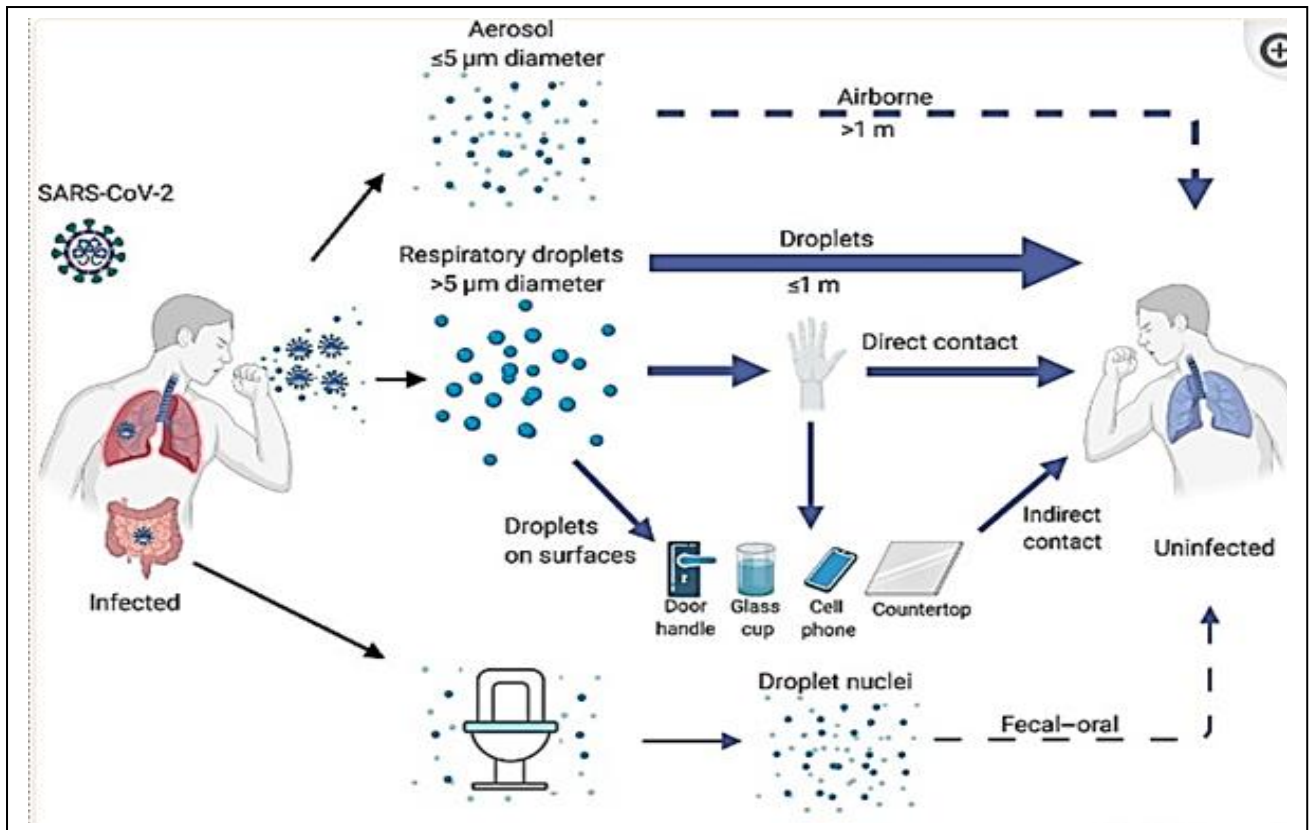
Une hypothèse a été approchée sur la possibilité de présence d'ARN viral dans d'autres liquides biologiques impliquant d'autres voies de transmission. En effet, la confirmation de la présence de copies viables du virus dans les fluides corporels autres que les gouttelettes respiratoires, y compris le sang, les matières fécales et l'urine des personnes infectées, augmente la validité de l'hypothèse et la probabilité d'une contamination sanguine ou féco-orale, mais n'a jusqu'à présent pas été démontrée (figure 07) (**Lescure *et al*, 2021**).

**7.4. Autres voies de transmission**

Plusieurs auteurs ont évoqué la possibilité d'une transmission verticale du SARS-CoV2, mais aucune étude n'a confirmé cette hypothèse. Par ailleurs l'ARN viral a été détecté dans des prélèvements naso-pharyngés chez un petit nombre de nouveau-nés dont la mère était positive au SARS-COV-2.

En revanche, la détection du virus non viable dans le lait maternel a permis d'écarter la possibilité d'une transmission du virus par l'allaitement maternel et ce, malgré la présence des

anticorps développés par la mère (Lescure *et al*, 2021), ce qui suggère selon (Carmen, 2022) que le lait maternel est un vecteur de transmission d'anticorps.



**Figure 07:** voies de transmission du SARS-CoV-2 (Harrison *et al*, 2020).

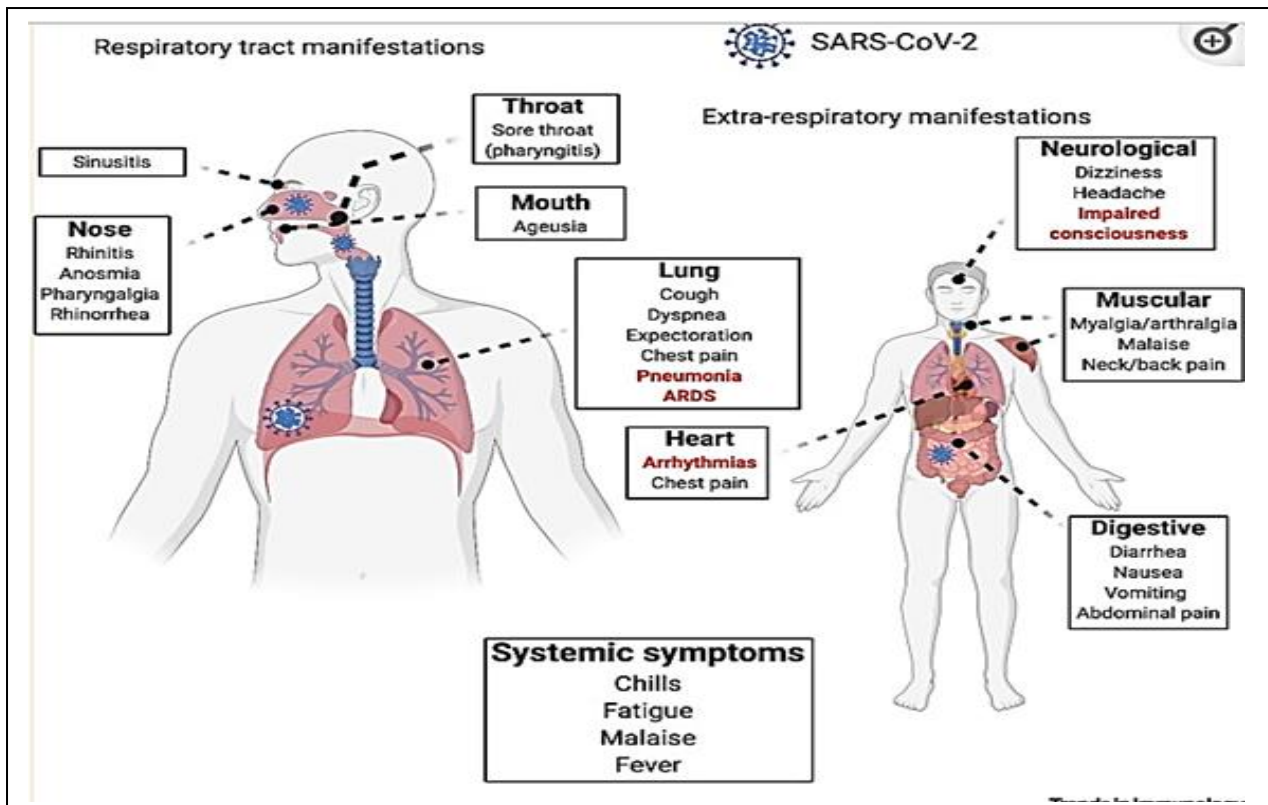
## 8. Symptomatologie et les complications

Tout comme les autres infections respiratoires telles que la grippe saisonnière, les signes et les symptômes d'appel chez la COVID-19 sont divers. La plupart des personnes présentent des signes communs notamment la fièvre et la toux sèche dans la majorité des cas ainsi qu'une asthénie allant de modéré à intense (Waechter, 2021).

D'autres part, certains patients présentent des symptômes plus ou moins spécifiques et peu fréquents tels que les céphalées les maux de gorge, des signes gastro-intestinaux notamment les nausées, les vomissements, la diarrhée et des douleurs abdominales. D'autres sont plus caractéristiques de la COVID-19, en particulier les signes atteignant le système ORL tel que l'agueusie et l'anosmie (figure 08) (Waechter, 2021).

Cependant, le spectre clinique s'étend depuis les formes asymptomatiques au symptomatiques jusqu'aux formes graves où se distingue essentiellement les formes sévères et critiques. Dans

ces circonstances là, les patients souffrent de difficultés respiratoires, d'essoufflement et même de difficultés à se déplacer dans certain cas, c'est pour cela qu'ils sont placés sous oxygénothérapie (Waechter, 2021).



**Figure 08 :** symptomatologie et complications (Harrison *et al*, 2020).

## 9. Outils de diagnostiques

L'émergence et la propagation mondiale de l'agent infectieux SRAS-CoV-2, a rapidement nécessité la mise en œuvre de techniques de détection de virus rapides, sensibles et spécifiques. Le développement de ces dernières a permis de surmonter les limites des techniques traditionnelles et a renforcé considérablement les capacités à vaincre l'épidémie. Les deux principales stratégies de détection disponibles pour le diagnostic sont la détection de l'ARN viral et la détection d'AC, qui sont basées sur des prélèvements naso-pharyngés.

### 9.1. RT-PCR

La RT-PCR est considérée comme l'étalon-or pour le dépistage du SARS-CoV-2, celui-ci, est basé sur l'utilisation d'un thermocycleur, permettant de faire varier la température

dans le temps d'où son nom est tiré d'une méthode quantitative en temps réel basée sur la PCR de l'ARN viral. Toutefois, ce test de référence est d'une spécificité excellente avec une fiabilité importante mais qui dépend de la qualité du prélèvement c'est-à-dire que ce dernier doit être fait assez profondément dans le nez et aussi du stade d'infection car la charge virale varie dans le temps, elle est maximale à la fin de la première semaine, et diminue lorsque la réponse immunitaire (anticorps) est mise en place.

Cette approche repose sur l'amplification des gènes de la protéine S, N, RDRP et de E, précédée d'une étape de reverse transcription de l'ARN en ADNc (**Boukrit, 2021**).

La RT-PCR amplifie la quantité de l'ARN viral prélevée jusqu'à un niveau détectable, et le nombre de cycle nécessaire pour cette détection est appelé « Cycle threshold » ou « Ct ». Par conséquent, la valeur du Ct est le reflet de la quantité d'ARN viral qui est inversement proportionnelle à la charge virale, plus la valeur de Ct est élevée, plus la charge virale est faible.

## **9.2. Tests antigéniques**

L'un des autres outils de détection du SARS-CoV-2 sont les tests antigéniques. Ces tests virologiques sont des tests rapides à mettre en œuvre qui permettent de réduire les chaînes de transmission virale. Ils viennent en complément des tests RT-PCR qui restent la technique de référence pour le diagnostic, mais sont les moins sensibles.

Ce type de test détermine si la personne est infectée au moment du prélèvement nasopharyngé.

## **9.3.Sérologie**

Les tests sérologiques permettent de rechercher le développement d'une réponse immunitaire chez une personne infectée en détectant les marqueurs de l'immunité anti-COVID-19 à partir de prélèvements sanguins. La recherche de ces marqueurs (Anticorps) témoigne d'une infection récente ou ancienne c'est pour cela que cette méthode de détection n'est pas adaptée au diagnostic du SARS-CoV-2 au moment de l'infection.

***Chapitre II :***  
***Immunopathologie Du Sars-Cov-2***

## 1. Généralités sur le système immunitaire

Le système immunitaire est un ensemble complexe d'organes individualisés, de cellules immunocompétentes et de molécules qui ont pour rôle commun, la défense de l'organisme contre les agressions étrangères et l'élimination des agents infectieux d'origines diverses par le biais d'une distinction entre le soi et le non soi.

Le système immunitaire se compose de deux types d'organes :

- **Les organes lymphoïdes primaires**, la moelle osseuse et le thymus, qui représentent le site de synthèse de toutes les cellules immunitaires à partir d'une cellule souche hématopoïétique (CSH). Certaines d'entre elles auront comme rôle d'intervenir de manière non spécifique de l'antigène et engendrer une réponse immunitaire innée, et d'autres comme les lymphocytes T et B qui se différencieront en cellules équipées de récepteurs spécifiques (TCR et BCR respectivement) et seront capables de reconnaître un antigène de manière spécifique (**Cesbron, 2014**).
- **Les organes lymphoïdes secondaires**, la rate, les ganglions et les tissus lymphoïdes associés aux muqueuses (MALT) représentent quant à eux, le lieu de stockage des lymphocytes et d'activation de la réponse immunitaire adaptative. (**Cesbron, 2014**).

Après la rupture des barrières primaires, l'élimination de l'agent pathogène s'effectue par l'implication de deux réponses immunitaires interdépendantes : la réponse immunitaire innée et la réponse immunitaire adaptative.

### 1.1. Réponse immunitaire innée

La réponse immunitaire innée constitue la première ligne de défense, c'est une barrière primordiale contre les agressions externe grâce à des effecteurs préexistants et opérationnels dès la naissance, elle est capable de reconnaître toutes substances étrangères potentiellement dangereuse de façon immédiate et non spécifique (**Chatenoud, 2012**).

Pour protéger le corps, elle met en place plusieurs mécanismes tels que :

#### 1.1.1. Les barrières naturelles

La peau qui constitue une barrière mécanique efficace pour empêcher les poussières et la plupart des microbes de pénétrer dans l'organisme grâce à l'environnement acide qu'elle confère, la transpiration aussi joue un rôle inhibiteur à la croissance des bactéries.

Au niveau des muqueuses, une substance appelée mucus est secrétée afin de piéger les microorganismes, cette protection est particulièrement efficace au niveau de la sphère génito-urinaire mais également au niveau de la sphère oro-pharyngée qui constitue la porte d'entrée des aliments et de l'air. Par ailleurs, au niveau de l'intestin, de nombreux germes commensaux regroupés sous le nom de flore intestinale séjournent et se multiplient pour rentrer en compétition avec les bactéries pathogènes et aboutissent ainsi à leur élimination.

### **1.1.2. Les barrières physiologiques**

D'une part, le lysozyme est une protéine qui se trouve dans les larmes, la salive et les sécrétions nasales dont le rôle principale repose sur la dégradation des parois bactériennes. De même, une glycoprotéine appelée la lactoferrine a un effet bactériostatique étant donné qu'elle chélate le fer essentiel à la survie de certaines bactéries.

D'autre part, le système du complément qui est un ensemble de protéines est lui aussi capable de recouvrir les microbes et d'activer les cellules phagocytaires.

### **1.1.3. La réaction inflammatoire**

L'inflammation est un processus physiologique de défense du système immunitaire de l'organisme en réponse à une agression externe, décrite sous quatre symptômes : l'œdème, la rougeur, la chaleur et la douleur. Elle fait intervenir des cellules du système immunitaire, des cellules endothéliales ainsi que des médiateurs chimiques pour éliminer l'agent agresseur et réparer les tissus lésés.

La réponse inflammatoire s'articule en quatre étapes. Tout d'abord, le déclenchement de la réponse immunitaire suite à la reconnaissance des motifs structuraux exprimés uniquement par les microorganismes les PAMPS par les cellules sentinelles, les DC et les macrophages grâce aux PRR (Delneste *et al*, 2007). Vient ensuite, la phase vasculaire qui permet le recrutement des cellules immunitaires innées circulantes depuis le sang vers les tissus infectés grâce à un phénomène appelé diapédèse. De là, les cellules résidentes activées par les signaux de danger secrètent des substances telles que l'histamine et les cytokines pro-inflammatoires (interleukine 1, 6 et le TNF $\alpha$ ) dont le rôle est d'activer les cellules endothéliales et d'augmenter la perméabilité vasculaire en provoquant une vasodilatation des vaisseaux sanguins. En dernier lieu, la phase effectrice est entamée. Celle-ci permet l'élimination des microorganismes et les débris cellulaires par la phagocytose qui est un mode de défense réalisé par certaines cellules immunitaires appelées phagocytes ou cellules phagocytaires qui

sont les neutrophiles, les macrophages et les cellules dendritiques. Enfin, la dernière étape repose sur la réparation des tissus lysés

### 1.2. Réponse immunitaire adaptative

La réponse immunitaire adaptative constitue la seconde ligne de défense contre les agents infectieux. En effet, celle-ci complète la réponse immunitaire innée et se met en place tardivement environ quatre jours après le début de l'infection puisqu'elle fait suite à la réponse immunitaire innée.

Cette réponse est dotée d'une grande spécificité par rapport à la précédente, étant donné que la même cellule immunitaire ne peut reconnaître qu'un seul type d'antigène, de plus, elle est dotée d'une mémoire immunitaire qui permet à l'organisme de mettre en place une réponse plus rapide lors d'un deuxième contact avec le même antigène. La réponse immunitaire adaptative fait intervenir deux types cellulaires : les lymphocytes T et les lymphocytes B (figure 09).

Les lymphocytes T constituent le support de l'immunité adaptative cellulaire. Leurs progéniteurs sont générés dans la moelle osseuse et migrent vers le thymus pour subir le phénomène de maturation qui correspond à un ensemble de processus de prolifération, différenciation et de sélection donnant naissance à des lymphocytes T matures capables de distinguer entre le soi et le non soi

Quant aux lymphocytes B, eux constituent le support de l'immunité adaptative humorale par leur capacité à produire des anticorps spécifiques dirigés contre les antigènes extracellulaires reconnus grâce à leur récepteur de surface spécifique de l'Ag : BCR. Contrairement aux LT, les LB sont générés dans la moelle osseuse et subissent le processus de maturation à ce niveau.

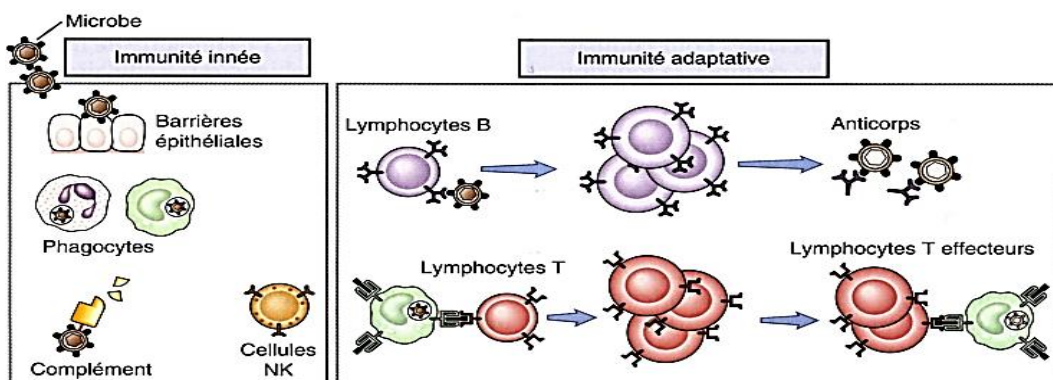


Figure 09 : Lignes de défense du système immunitaire (Lakomy, 2017).

## 2. Immunité innée anti-SARS-CoV-2

La réponse immunitaire innée représente la première ligne de défense mise en place par l'organisme hôte contre le virus entrant.

En effet, après avoir été inhalé, le virus pénètre dans les voies aériennes supérieures et se retrouve au sein de la cavité nasale où il se fixe aux nombreux récepteur ACE2 qui tapissent les cellules gobelets et ciliées du nez (**Sungnak, 2020**). Après prolifération, des virions sont formés et empruntent les voies aériennes de conduction pour se propager et sont directement détectés par des PRR des TLR, RIG-1 et MDA-5, le système immunitaire est alors alerté et répond immédiatement par la mise en place de la réponse immunitaire innée (**Praveen, 2020**). Cliniquement, cela se traduit généralement par un enrouement, une ulcération de l'épiglotte et de la sous glotte mais aussi des granulations et de profonds œdèmes au niveau supérieur de la trachée (**Olivier, 2020**).

Les virions se disséminent plus loin, jusqu'à arriver aux voies aériennes inférieures. À ce niveau, selon des observations faites par microscope électronique, le SARS-CoV-2 infecte les poumons particulièrement au niveau du tissu bronchique et alvéolaire de type 2 (**Yao et al ; Li et al, 2020**). Il engendre une altération des cellules sur site qui se manifeste par une forte présence de particules virales, une infiltration par des cellules inflammatoires et un effet cytopathique des cellules pulmonaires (**Biying, 2020**).

### 2.1. Réponse IFN

Lors de la réponse immunitaire innée, les interférons forment les premières lignes de défense de l'hôte contre les invasions virales. En effet, ces molécules de faible poids moléculaires représentent d'excellents antiviraux naturels (**Hongjie Xia et al, 2020**).

La détection du SARS-CoV-2 par les PRR implique l'expression d'interféron de Type 1 (IFN 1) dont le rôle est crucial dans l'élimination du virus étant donné qu'il exerce un effet antiviral en stimulant les cellules inflammatoires à produire différentes cytokines et chimiokines (**Züst et al, 2011 ; Nikolich-zugich et al, 2020**) et en bloquant sa réplication par le biais de la PKR, l'OAS et la RNase (**Balachandran et al, 2000**).

Dans un état physiologique, la sécrétion de l'IFN-I (IFN- $\alpha$  et IFN- $\beta$ ) implique une cascade de réactions. Tout d'abord, l'IFN-1 se lie à son récepteur l'IFNAR. Cette liaison induit

l'activation de JAK 1 et de la TYK 2 qui active la voie STAT 1 et STAT 2 (**Levy ; Darnell, 2002**). Ensuite, un hétérodimère est formé et se lie à l'IRF 9 afin de constituer l'ISGF3 qui représente un facteur génique stimulé par l'IFN 3. Pour finir, l'ISGF 3 se dirige vers le noyau où il s'associe aux ISRE et déclenche ainsi l'expression de plusieurs ISG aux pouvoirs antiviraux (**Schneider et al, 2014 ; Schoggins et al, 2015**).

Cependant, à ce premier stade d'infection, le virus met en place plusieurs mécanismes afin d'inhiber la réponse IFN. En effet, 48 heures post-infection au SARS-CoV-2, l'expression d'interféron dans l'organisme est quasiment absente (**Praveen, 2020**).

En comparaison au SARS-CoV, l'ORF6 du SARS-CoV-2 exerce une fonction antagoniste importante dans l'inhibition de l'activité de l'IRF 3 et la translocation nucléaire de STAT 1 et ce, grâce à la queue ORF6 C-terminale comportant les acides aminés DEEPMELDYP chez le SARS-CoV (**Frieman, 2007**), et DEEQPMEID chez le SRAS-CoV-2 qui serait riche en résidus chargés négativement (**Xia et al, 2020**).

Pour expliquer cela, l'hypothèse avancée suggère que cette activité antagoniste est due aux résidus chargés négativement qui offriraient une interface conduisant à une interaction entre l'ORF6 et les protéines de l'hôte (**Xia et al, 2020**).

Par ailleurs, les résultats de recherche **d'Hongjie Xia** dévoilent que le SARS-CoV-2 inhibe la production et de la signalisation de l'IFN-I à plusieurs autres niveaux. La nsp6 et nsp13 s'associent à la TBK1 pour s'opposer à la phosphorylation d'IRF3 ainsi que de TBK1. La voie STAT1 est inhibée par nsp1, nsp6, nsp13, ORF3a, M et ORF7b tant dis que l'activation de la STAT2 est bloquée par nsp6, nsp13, ORF7a et ORF7b. En parallèle à cela (**Yuen et al, 2020**) rapportent dans leur étude que la nsp14 et nsp15 supprimaient également la production d'IFN- $\beta$  et (**Lei et al, 2020**) avancent que lorsque la production de l'IFN1 était activée par RIG-1, les protéines nsp1, nsp3, nsp12, nsp14, ORF3, ORF6 et M du SARS-CoV-2 pouvait inhiber sa sécrétion à près de 50% (**Hongjie Xia et al, 2020**).

De plus, en réponse aux petites quantités d'IFN1 sécrétées, le SARS-CoV-2 produit une enzyme lui permettant l'ajout d'un groupement 2' O-méthyle à son ARN pour passer inaperçu et échapper à la détection par le MDA-5 (**Züst et al, 2011 ; Nikolich-zugich et al, 2020**).

L'effet antagoniste du SARS-CoV-2 sur l'hôte, provoque une réduction accrue du taux d'IFN et par conséquent, un retard de cette voie de défense importante mène à une défaillance dans le contrôle de la réplication de l'agent pathogène.

Néanmoins, plusieurs scientifiques, notamment (**Emily et al, 2020 et Kumari et al, 2020**), affirment que le SRAS-CoV-2 est sensible au prétraitement IFN, la thérapie IFN pourrait dans ce cas être une option dans le traitement de la COVID-19.

## 2.2. Orage cytokinique

L'absence de la réponse IFN induit systématiquement à des lésions au niveau de l'épithélium des voies respiratoires ainsi que du parenchyme pulmonaire et ce qui conduit probablement à un orage cytokinique léthal (**Züst et al, 2007 et Nikolich-Zugich et al, 2021**).

Les pneumocytes de type 2 infectés par le SARS-CoV-2 entrent en apoptose et libèrent différentes protéines dont les CXCL qui contribuent dans l'attrait des macrophages et neutrophiles vers le site de l'inflammation (**Rockx et al, 2020**) Une fois sur site, ces macrophages et neutrophiles secrètent plusieurs médiateurs de l'inflammation, essentiellement des cytokines de type IL-1 $\beta$ , IL-6 et le facteur  $\alpha$  de nécrose tumorale (TNF- $\alpha$ ) qui à leurs tour d'une part, stimulent la libération d'autres médiateurs notamment le facteur de croissance (VEGF), la protéine chimioattractante monocyttaire 1 (MCP-1), l'IL-8 et l'IL6 et d'autres parts, elles favorisent la diapédèse en réduisant l'expression de l'E-cadhérine située au niveau du tissu endothéliale (**Moore et al, 2020**) Cette perméabilité tissulaire est fatal pour l'organisme étant donné qu'elle permet la fuite du plasma dans les espaces interstitiels et au sein des alvéoles et provoque ainsi des œdèmes à ce niveau qui entraîne une augmentation de la tension superficielle qui est à l'origine de collapsus alvéolaire (**Praveen, 2020**).

Une analyse effectuée par Huang *et al* en 2019 sur le taux de cytokines présentes dans le plasma de 41 personnes adultes atteintes de la COVID-19 en Chine, révèle des quantités importantes d'IL-1 $\beta$ , IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, FGF, G-CSF, GM-CSF, IFN- $\gamma$ , IP-10, MCP-1, MIP-1A, MIP-1B, PDGF, TNF- $\alpha$  et VEGF comparé à des adultes sains. Un tiers de ces patients a été admis aux soins intensifs et six d'entre eux sont décédés (**Huang et al, 2019**). Il est à noter que l'IL-6 et le TNF- $\alpha$  sont les plus caractéristiques de la tempête de cytokine et présentent les taux les plus élevés (**Biying, 2020**).

Sur le même point, une étude chinoise réalisée sur 150 patients issus de différents centres hospitaliers, affirme aussi la même chose. En effet, les chercheurs rapportent que parmi ces 150 patients, 82 d'entre eux se sont remis de la COVID-19 et 68 y sont décédés et chez l'ensemble de ces cas, un taux élevé d'IL-6 a été enregistré et qui a été plus significatif chez les patients décédés (**Ruan et al, 2022**). Il a par ailleurs été rapporté que l'IL-6 est un facteur associé au syndrome de détresse respiratoire aiguë SDRA et à une perturbation de l'état général des patients (**Chu, 2020**).

Cette tempête de cytokine serait étroitement liée aux formes sévères développées chez les patients pour plusieurs raisons. D'une part, l'efficacité des échanges gazeux est fortement diminuée. Elle est marquée par une hypoxémie de plus en plus sévère qui se manifeste par des dyspnées jusqu'au développement d'un SDRA (**Xu, 2020**). D'autre part, une perturbation importante des paramètres de coagulation qui résulte d'un taux élevé de D-dimères dans le sang et qui représente un facteur imminent associé au SDRA (**Tang, 2020**).

De plus, des espèces réactives de l'oxygène sont libérées par les neutrophiles stimulés et détruisent les pneumocytes de type 1 et de type 2 qu'elles soient infectées ou pas par le virus et contribuent ainsi dans l'apparition de collapsus alvéolaire (**Barnes, 2020**). De plus, d'importantes plaies au niveau des poumons peuvent aussi conduire à des fibroses (**Mason, 2020**). Ainsi, toutes ces lésions pulmonaires retrouvées chez les patients atteints de la COVID-19 sont dues à la fois à une infection virale directe et aussi à une sur activation du système immunitaire.

### 2.3. Neutrophiles

Les neutrophiles font partie de l'immunité innée et ont une durée de vie courte. Ce sont les premiers leucocytes auxquels le système immunitaire fait appel en cas d'infection (**Lamichhane et Samarasinghe, 2019**). Ils ont plusieurs fonctions, notamment l'élimination des débris éjectés par les cellules phagocytaires, et interviennent également dans la capture des agents pathogènes par différents mécanismes tels que la libération de plusieurs cytokines pour limiter leur réplication (**Lamichhane et Samarasinghe, 2019**) et aussi par la formation de NETs qui contribuent à l'élimination des infections virales (**Barr et al, 2018**).

La perturbation de la fonction leucocytaire implique l'apparition de maladies pouvant conduire dans certains cas à la mort (**Lamichhane et Samarasinghe, 2019**). C'est d'ailleurs ce que souligne **Qin et al**, dans le cas de l'infection au SARS-CoV-2, ou le marqueur de

l'inflammation (NLR) a rapporté une réponse inflammatoire exacerbée chez les patients atteints de la COVID-19 (**Qin et al, 2020**). En effet, le SDRA est considéré comme étant la première cause de mortalité chez les patients atteints de la COVID-19 et celui-ci est étroitement lié aux taux élevés du NLR particulièrement chez les cas sévères causés par la pathologie (**Lagunas-Rangel, 2020**).

En outre, l'étude de Sun et al effectuée sur 116 patients ayant fait des formes sévères de la COVID-19 a montré un NLR très élevé et ont rapporté une augmentation du taux de neutrophiles ainsi qu'une lymphopénie (**Sun et al, 2020**).

Malgré cela, les neutrophiles sont connus pour être très efficace dans l'élimination des virus et ce, grâce à son processus de NETose qui lui permet de former une toile d'acide nucléique enveloppés d'histones qui aboutit au piégeage des particules virales (**Jenne et al, 2015**)

Cependant, la production incontrôlée de NETs est en corrélation avec la sévérité de la COVID-19 étant donné qu'ils engendrent des lésions au niveau du tissu pulmonaire (**Mikacenic et al, 2018**) En effet, (**Grabcanovic-Musija et al, 2015**) pensent que la surproduction de NETs est particulièrement observée chez les patients atteints de SDRA. (**Zhu et al, 2018**) ajoutent aussi que la production excessive de NETs est corrélée avec le dysfonctionnement de plusieurs autres organes. De plus, dans son étude (**Cheng et Palaniyar, 2013**) rapportent qu'en plus de l'ADN et des histones, les NETs contiennent également des protéases, des enzymes cytotoxiques ainsi que des cytokines qui permettent aux neutrophiles d'attirer les protéines létales sur les sites de l'infection et contribuer ainsi à son aggravation. À cet effet, d'après (**Saitoh et al, 2012 ; Cheng et Palaniyar, 2013**) plusieurs stimuli, dont les virus, des molécules toxiques, et quelques cytokines pro-inflammatoires tel que le TNF- $\alpha$  et l'IL-8, sont impliqués dans la NETose et font en sorte que les neutrophiles libèrent des NETs. Cependant, les mécanismes exacts mis en jeu par la NETose lors d'une infection virale restent encore inconnus.

Dans le cas de la COVID-19, il a été constaté par (**Veras et al, 2020**) que chez les patients faisant une forme grave de la pathologie, leurs neutrophiles libéraient systématiquement des quantités importantes de NETs. D'autres auteurs ont également signalé la présence de ces NETs dans des échantillons de tissus pulmonaires obtenus à partir d'autopsies réalisées chez des malades morts de la COVID-19 (**Borges et al, 2020**).

Par conséquent, une libération non contrôlée de NETs peut conduire à une cascade de réactions inflammatoires qui détériorent complètement les tissus environnants et contribuant ainsi au développement de thromboses, à la progression des métastases des cellules cancéreuses tout en causant des dommages permanents au tissu pulmonaire, cardiovasculaire et rénal (Jorch et Kubes, 2017).

Le processus de la NETose peut donc jouer le rôle d’une arme à double tranchant, dans un premier temps, il contribue dans l’élimination du virus par le piégeage de l’agent pathogène à travers les NETs (Muraro *et al*, 2018) et dans un second temps, il est impliqué dans différents mécanismes immunitaires qui sont à l’origine de la perturbation de la fonction neutrophile, de la surproduction des NETs et de l’orage de cytokine provoquant ainsi des dommages à l’organisme en particulier chez les patients atteints de COVID-19 et ayant développer des formes graves (Borges *et al*, 2020).

**3. Réponse immunitaire adaptative contre le SARS-CoV-2**

La réponse immunitaire adaptative humorale et cellulaire lors de l’infection SARS-CoV-2 est dirigée contre de très nombreux antigènes du virus, essentiellement contre la protéine spike et ses composantes la protéine de l’enveloppe M et la nucléocapside (Grifoni *et al*, 2020) ainsi, de manière moins importante contre l’ORF3a et la NSP3 selon (Le bertet *et al*, 2020 ; Grifoni *et al*, 2020). Par ailleurs, d’après (Shang *et al*, 2020) d’autres éléments viraux du SARS-CoV-2 ont eux aussi la capacité de déclencher une réponse immunitaire (tableau 1).

**Tableau II :** Protéines du SARS-CoV-2 ciblées par la réponse immunitaire adaptative (Shang *et al*, 2020).

	ORF1a	ORF1b	S	ORF3	Env	MP	ORF6	ORF7a	ORF7b	ORF8a	ORF8b	NC	ORF9b	ORF10
Anticorps									.					
Anticorps Neutralisants									.					
Réponse CD4+														
Réponse CD8+														

### 3.1. Réponse immunitaire cellulaire

#### 3.1.1. Réponse LTCD4<sup>+</sup>

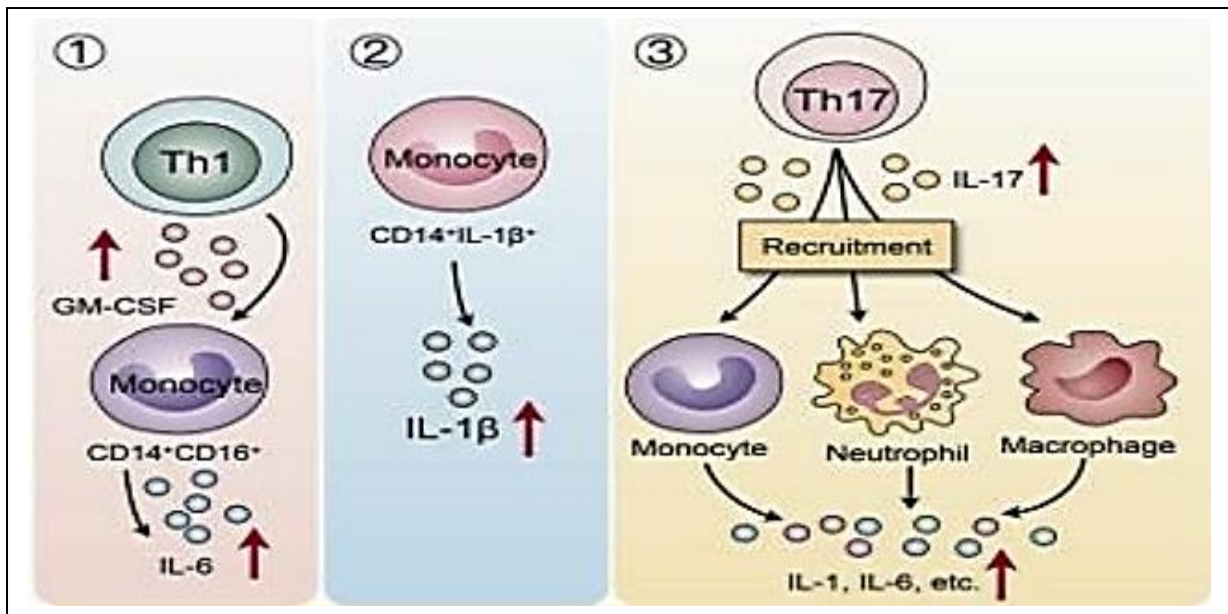
Les lymphocytes T CD4<sup>+</sup> ont un rôle crucial dans les infections virales étant donné qu'ils activent les lymphocytes B en e LB plasmocytes producteurs d'anticorps spécifiques et en LB mémoires. Ils aident également les lymphocytes T CD8<sup>+</sup> à se différencier et à proliférer. En plus de leur pouvoir de recrutement des cellules innées et leur action antivirale directe (**Crotty, 2019**), ils contribuent également à la réparation des tissus endommagés en particulier des cellules épithéliales pulmonaires et intestinales par une production d'IL 22 (**Dudakov et al, 2015**).

Après capture du virus grâce aux CPA, notamment la cellule dendritique (DC), l'antigène du SARS-CoV-2 est présenté via le CMH de classe II aux cellules TCD 4<sup>+</sup> qui se différencie alors en cellules T helper (Th1) et en cellules T folliculaires helper (TFH) (**Crotty, 2019**).

Cette différenciation conduit à la libération d'une molécule co-stimulatrice qui est l'IL-12, dont le rôle est de stimuler d'avantage l'activation des cellules Th1 qui sécrètent du GM-CSF afin de produire encore plus de monocytes CD14<sup>+</sup> CD16<sup>+</sup> avec des taux élevés d'IL-6 (**Astuti et Ysrafil, 2020**).

L'augmentation de la sous-population de monocytes CD14<sup>+</sup>IL-1β<sup>+</sup> permet une production accrue d'IL-1β attirant ainsi d'avantage les leucocytes au niveau de l'infection. Des cellules Th17 sécrétrices de l'IL-17 interviennent elles aussi dans le recrutement de monocytes, de macrophages et de neutrophiles au site de l'infection qui sont stimulés par d'autres cytokines, et chimiokines pro-inflammatoires, notamment IL-1, IL-6, IL-8, IL-21, TNF-β et MCP (figure 10) (**Astuti et Ysrafil, 2020**).

Parallèlement à cela, les TCD4<sup>+</sup> expriment aussi d'autres types de chimiokines tel que CCL 3/4/5, (MIP-1) et XCL1 qui contribuent de leur côté au recrutement des cellules effectrices au site d'infection (**Meckiff et al, 2020**).



**Figure 10** : Réponse immunitaire des cellules TDC4<sup>+</sup> (Vabret *et al.*, 2020).

Par ailleurs, l'activité antivirale des cellules Th1 repose sur la production de l'IFN $\gamma$ , tandis que les TFH participent à l'élimination du virus d'une part, par la prolifération des LB en LB plasmocytes producteurs d'anticorps neutralisants et en LB mémoires et d'autre part, en produisant de l'IL 2 qui est une cytokine canonique responsable de l'activation des LTCD8<sup>+</sup> pour se multiplier (prolifération clonale) (Buchholz et Busch, 2019 ; Zander *et al.*, 2019).

### 3.1.1. Réponse LTCD8<sup>+</sup>

Les LTCD8<sup>+</sup> matures ont la capacité d'éliminer les cellules infectées dans le cas du SARS-CoV-2 grâce à leur fonction cytotoxique associée à la production de plusieurs molécules telles que la granzyme B, la perforine et le CD107a (Moderbacher *et al.*, 2020).

## 3.2. La réponse immunitaire humorale

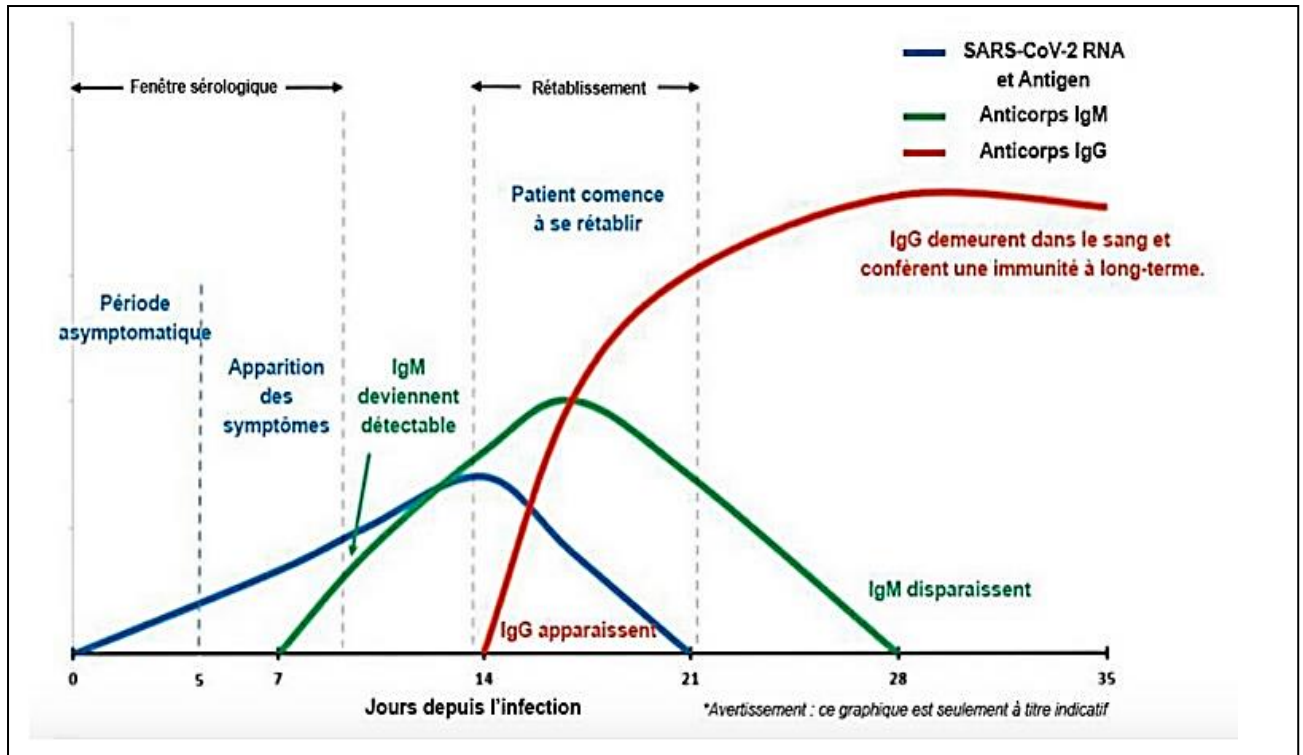
Dans le cas de la COVID-19, l'immunité humorale constitue un élément majeur de la réponse mémoire, permettant une protection contre le virus en cas de réinfection. Cette réponse est principalement caractérisée par une production d'anticorps IgM et IgG, qui représentent des bio-marqueurs spécifiques dont le rôle est la neutralisation des antigènes viraux du SARS-CoV-2. Ces anticorps produits, sont essentiellement dirigés contre la protéine de nucléocapside N, interne mais surtout contre la protéine Spike S de surface, plus précisément contre le domaine RDB situé dans la sous unité 1 (Lelièvre *et al.*, 2021).

La sécrétion de ces bio-marqueurs a lieu après activation des lymphocytes B par les lymphocytes CD4+, cette activation induit une cascade de différenciation aboutissant à des plasmocytes producteurs d'anticorps et des lymphocytes B mémoires (**Sette et Crotty, 2021**).

Néanmoins, la réponse humorale et son intensité en fonction de la sévérité de l'infection reste encore méconnu par les chercheurs, c'est ce que rapporte (**Cogne, 2020**) dans sa recherche. Toutefois, (**Sette et Crotty, 2021**) soulignent qu'une charge antigénique élevée entraîne des taux d'anticorps plus importants et cela semble être vrai dans le cas du SARS-CoV-2, en effet, lors de leur étude, (**Piccoli et al, 2020 ; Robbiani et al, 2020**) ont rapporté que les taux d'anticorps neutralisants ont été positivement corrélés à la gravité de la maladie dans de grandes études de cohorte. Les mêmes observations ont également été rapportées chez le SARS-CoV-1 et (MERS) (**Sariol et Perlman, 2020**).

De plus, plusieurs études suggèrent que les patients asymptomatiques ou atteints de formes bénignes, développaient moins d'anticorps comparés aux patients sévèrement touchés, qui semblent avoir des taux plus importants en anticorps neutralisants (**Lelièvre et al, 2021**).

Les anticorps IgM, représentent des anticorps précoces, ils sont produits assez rapidement et disparaissent quelques semaines après l'infection, contrairement aux IgG qui eux, représentent des anticorps conférant une immunité à long terme, sont produits quelques jours après les IgM (figure 11). Les IgG surviennent de façon un peu décalée, quelques jours après les IgM et leur taux persiste généralement pendant des mois (**OMS, 2021**). Mais à ce jour les chercheurs ignorent quelle est la durée de persistance exacte de cette protection.



**Figure 11 :** La cinétique des anticorps anti-SARS-CoV-2 de type IgM et IgG (Griscelli, 2020).

La cinétique des AC anti-SARS-CoV-2 de type IgM et IgG apparaissent respectivement au 7<sup>ème</sup> et 14<sup>ème</sup> jours après le début des premiers symptômes. Par ailleurs, lorsque l'infection est achevée, le nombre de lymphocytes B diminue de même les lymphocytes T, mais certaines cellules persisteront (cellules mémoires) et réagiront en cas d'une seconde infection et accéléreront ainsi la réponse anticorps (OMS, 2021).

#### 4. Mécanisme d'échappement

Les scientifiques **Sette et Crotty** avancent que tout virus ayant la capacité de provoquer une maladie chez l'homme doit avoir au moins un mécanisme d'évasion immunitaire et c'est en effet le cas du SARS-CoV-1 et du MERS-CoV, qui ont tous deux développés de nombreux moyens afin d'échapper au système de détection de l'hôte qui sont similaires à ceux utilisés par le SARS-CoV-2 bien qu'il soit encore possible qu'il ait d'autres mécanismes d'échappement (Sette et Crotty, 2021).

Ces virus, perturbent et détournent les multiples réponses immunitaires par :

- Echappement à la reconnaissance antigénique par les PRR via la production de vésicules à double membrane abritant le complexe de réplication viral (**Snijder et al, 2006 ; Versteeg et al, 2007**).
- Evasion aux cellules immunitaires qui reconnaissent la coiffe 5' du virus, en utilisant deux protéines non structurales à savoir nsp 14 qui initie la formation de la coiffe, et nsp 16 qui modifie la coiffe des ARN viraux afin qu'ils semblent similaires à l'ARN de la cellule hôte et le SARS-CoV-2 évite ainsi toute reconnaissance à travers les PRR (**Daffis, 2010**).
- Inhibition de la voie de signalisation JAK-STAT par la protéine codée ORF6 en se liant à la caryophérine- $\alpha$ 2 liée à la karyophérine- $\beta$ 1 sur les membranes internes afin de conduire au blocage de la translocation nucléaire du facteur de transcription STAT1 (**Totura, 2012**).
- Blocage de la signalisation RIG-1 via la liaison compétitive de la protéine N à TRIM25, ou réduction de la signalisation PRR via la protéine NSP16 empêchant ainsi la reconnaissance entre MDA-5 et l'ARN viral (**Zust et al, 2011 ; Hu et al, 2017**).
- Blocage de la signalisation NF- $\kappa$ B via la protéine PLP du SARS-CoV-1 et ORF4b, ORF5 du MERS-CoV (**Frieman et al, 2009 ; Menachery et al, 2017**).

Parallèlement, les scientifiques notamment **Chu en 2020**, suggèrent que l'inhibition de l'activation de l'immunité innée et l'anéantissement des lymphocytes T, expliqueraient la phase asymptomatique caractérisée par de légers voir l'absence totale de signes cliniques chez les patients infectés par le SARS-CoV-2. En conséquence, l'efficacité accrue de la réplication virale au niveau des voies respiratoires impliquerait à son tour une dissémination virale interhumaine très rapide ce qui donne une force destructive plus importante au virus.

*Partie*  
*Pratique*

***Chapitre III :***  
***Matériel et Méthodes***

**1. Objectif de notre étude**

Notre étude a été réalisée durant l'année 2021/2022 pendant une période d'un mois allant d'Avril 2022 jusqu'en Mai 2022, au sein du service Pneumo-phtisiologie du Centre Hospitalo-Universitaire Nedir Mohamed, unité Baloua à la wilaya de Tizi-Ouzou en Algérie, ou nous avons récolté les données des patients hospitalisés pour pneumonie COVID-19 entre Avril 2021 et Mars 2022.

L'objectif de notre étude était d'établir les paramètres biologiques et cliniques des patients hospitalisés pour une pneumopathie au SARS-CoV-2 et déterminer les facteurs associés à la sévérité de la pathologie dans le but de définir le profil résistant à la COVID-19 et le profil sensible à cette maladie, susceptible de développer une forme grave et succomber à l'infection.

Pour ce faire, nous nous sommes intéressées, dans un premier temps, à l'incidence annuelle et mensuelle de la COVID-19 depuis le début de la pandémie en 2020 jusqu'en mai 2022. Nous avons par la suite analysé la survenue de la COVID-19 selon l'âge, le sexe et étudié l'implication de certains facteurs tel que l'HTA, le diabète et les maladies respiratoire dans l'aggravation de la pathologie et le développement des formes sévères. Enfin, nous avons étudié les principales perturbations des signes cliniques et des bilans biologiques rapportés au cours de l'infection au SARS-CoV-2 chez les malades ayant développés des formes graves.

**1. Informations sur l'étude****2.1 Type d'étude**

Notre mémoire porte sur une étude descriptive et rétrospective des paramètres cliniques et biologiques liés au virus du SARS-CoV-2 qui est à l'origine de la maladie de la COVID-19 ainsi qu'aux facteurs associés à la sévérité de cette pathologie.

**2.2. Population étudiée**

Il s'agit de patients adultes, femmes et hommes hospitalisés au service de pneumo-phtisiologie au sein du Centre Hospitalo-Universitaire de Tizi-Ouzou pour un motif commun qui est une pneumopathie liée à la COVID-19 durant l'année 2021. A cet effet, un effectif de 151 patients au total a fait l'objet de notre étude.

**2.3. Recueil d'informations**

Les données utilisées au cours de notre étude proviennent intégralement des archives du service de pneumo-phtisiologie du Centre Hospitalo-universitaire de Tizi-Ouzou et ce, suivant une fiche d'enquête (Voir Annexe) ayant pris en compte les éléments suivants :

- ✓ Les données civiles des patients : âge, sexe et date d'hospitalisation
- ✓ Les antécédents pathologiques des patients
- ✓ La symptomatologie et signes cliniques présentés au cours de l'infection
- ✓ Le résultat des examens radiologiques
- ✓ Les bilans biologiques effectués au cours du séjour hospitalier

**2.4. Phase de réalisation**

Suite à l'avis favorable obtenus auprès des instances hospitalières du service pneumo-phtisiologie du Centre Hospitalo-universitaire unité Baloua de Tizi-Ouzou nous permettant un accès aux archives médicales des patients, un rythme hebdomadaire a été adopté afin d'effectuer le tri des dossiers tout en tenant compte de la fiche d'enquête établie ainsi que de la période à étudier qui compte une durée de onze (11) mois, soit d'Avril 2021 jusqu'en Mars 2022.

**2.5. Analyse statistique**

La saisie, l'analyse ainsi que les représentations graphiques des données ont été effectuées sur les logiciels suivants : Microsoft Office Excel 2020, R++.

**2.6. Variables étudiées****2.6.1. Variables quantitatives**

- ✓ Incidence annuelle et mensuelle de la pneumopathie à COVID-19 de l'année 2020 à 2022 au service pneumo-phtisiologie du CHU T.O
- ✓ Âge
- ✓ Etendu radiologique relative à l'atteinte pulmonaire au SARS-CoV-2
- ✓ Saturation en oxygène (O<sub>2</sub>) à l'admission.

- ✓ Indication de l'inflammation (CRP).
- ✓ Indication d'augmentation du taux de neutrophile
- ✓ Indication de lymphopénie.

**2.6.2. Variables qualitatives**

- ✓ Sexe
- ✓ Antécédents pathologiques associés.
- ✓ Signes cliniques présentés à l'admission.

**2.7. Paramètres calculés**

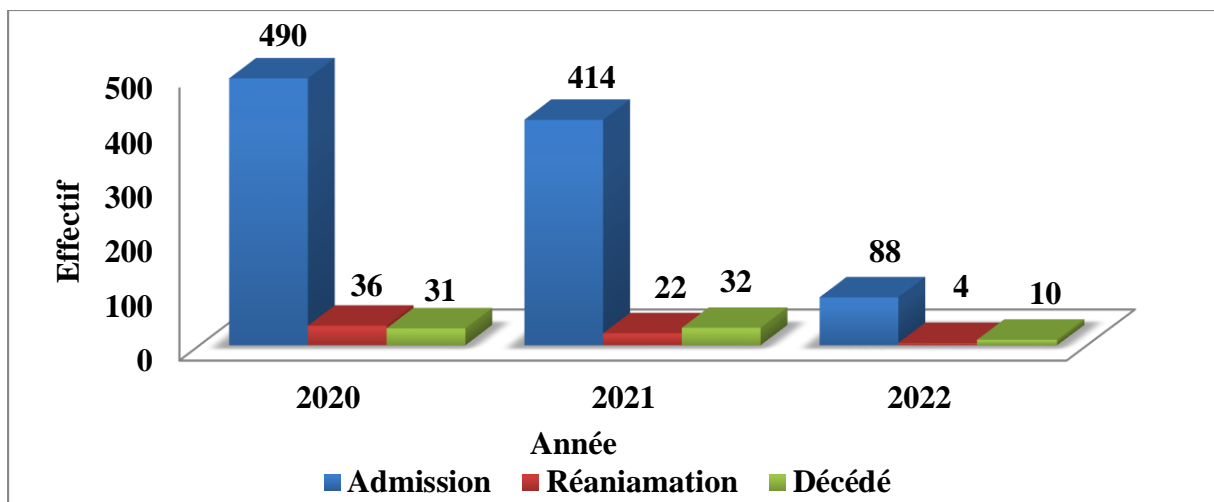
Analyses descriptives des caractéristiques des patients et des données cliniques sous forme d'effectifs, pourcentages, moyennes arithmétiques, valeur maximale et valeur minimale.

***Chapitre IV :***  
***Résultats***

## 1. Incidence de la pneumopathie COVID-19 de l'année 2020 à 2022 au service pneumo-phtisio du CHU T.O

### 1.1. Incidence annuelle

La COVID-19 a touché plusieurs personnes au niveau de la wilaya de Tizi-Ouzou. En effet, durant l'année 2020, 490 patients ont été admis au sein du service pneumo-phtisiologie du CHU-TO, pour une infection positive au SARS-CoV-2 avec 31 personnes décédées et 36 transférées en réanimation. Par ailleurs, en 2021, 414 patients ont été affectés dans ce service de plus, 32 malades ont rejoint la réanimation et 22 personnes décédées ont été enregistrées cette année là. Quant à l'année 2022, du mois de janvier au mois de avril 88 nouveaux patients ont été admis au service, 04 d'entre eux ont été transférés en réanimation et 10 décès ont été enregistrés au sein du service (Figure 12).

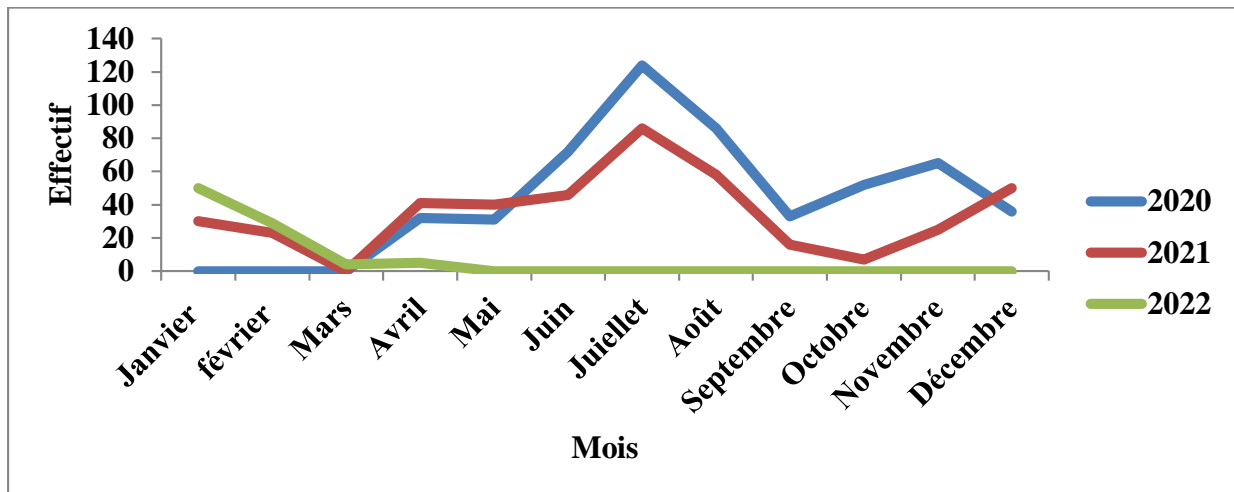


**Figure 12 :** Représentation graphique de l'incidence annuelle de la pneumopathie COVID-19 durant les années 2020, 2021 et 2022 au service pneumo-phtisiologie du CHU de Tizi-Ouzou. Pneumo-phtisiologie CHU-TO

### 1.2. Incidence mensuelle

Au cours de la pandémie de la COVID-19, le service de pneumo-phtisiologie du CHU de Tizi-Ouzou a enregistré plusieurs admissions depuis le début de la pneumopathie en 2020 jusqu'en 2022. L'étude de la prévalence des patients admis montre l'apparition de deux (02) importantes vagues. En premier lieux, un nombre élevé de patients a été enregistré entre juillet 2020 et août 2020, une période caractérisée par le variant Alpha du SARS-CoV-2. En second lieu, une deuxième vague a été enregistrée en 2021 durant le début du mois de juillet

jusqu'à la fin du mois août avec l'apparition d'un nouveau variant du SARS-CoV-2, le DELTA (Figure 13).



**Figure 13 :** Représentation graphique de l'incidence mensuelle de la pneumopathie COVID-19 au service pneumo-ptisiologie du CHU de Tizi-Ouzou. Pneumo-ptisiologie CHU-TO

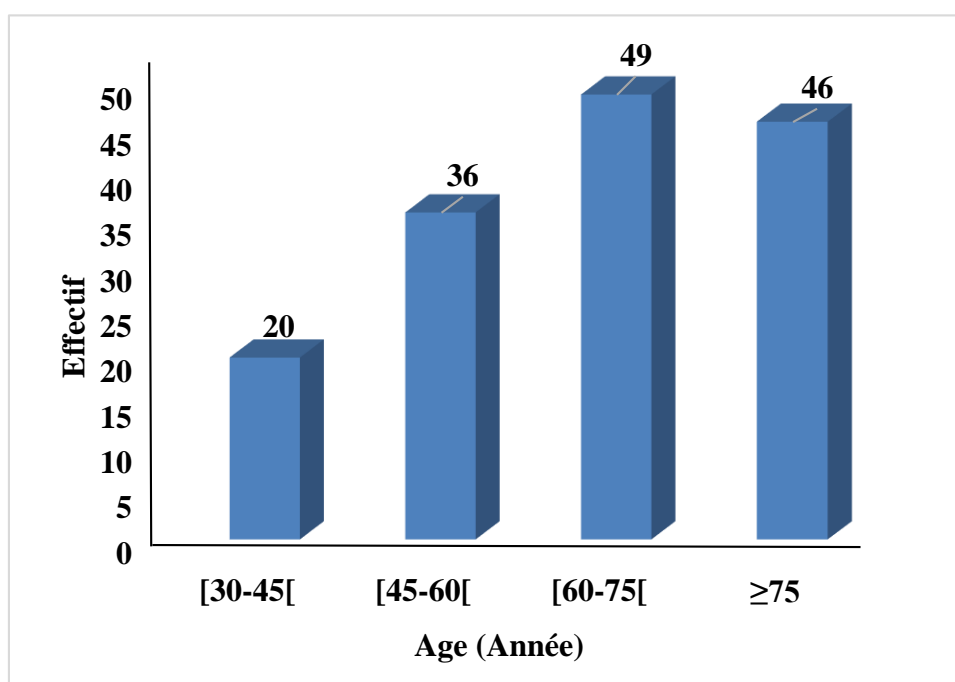
## 2. Analyse descriptive des données civiles

### 2.1. Répartition des patients selon la tranche d'âge

Nous nous sommes intéressées à la survenue de l'infection au SARS-CoV-2 en fonction de l'âge des patients considérés. La répartition des patients a été établie selon des tranches d'âge allant d'une extrême de 30 ans à une maximale de 75 ans. Nos résultats ci-dessous, révèlent que sur un total de 151 patients hospitalisés pour pneumopathie à la COVID-19, l'âge moyen est de 64,74 ans. On remarque, une prédominance chez les patients ayant un âge compris entre 60 et 75 ans avec une moyenne de 67,90 ans suivi de la classe regroupant les sujets très âgés dépassant les 75 ans et qui atteignent une moyenne de 84,07 ans (Tableau III).

**Tableau III** : Répartition des patients hospitalisés pour pneumopathie COVID-19 selon l'âge.  
Pneumo-physiologie CHU-TO

Tranche d'âge (ans)	Effectif (n=151)	Moyenne (ans)	Fréquence (%)
30-45	20	38,15	13,25
45-60	36	52,53	23,84
60-75	54	67,96	35,76
≥75	41	84,1	27,15
<b>Total général</b>	<b>151</b>	<b>64,7</b>	<b>100,00%</b>



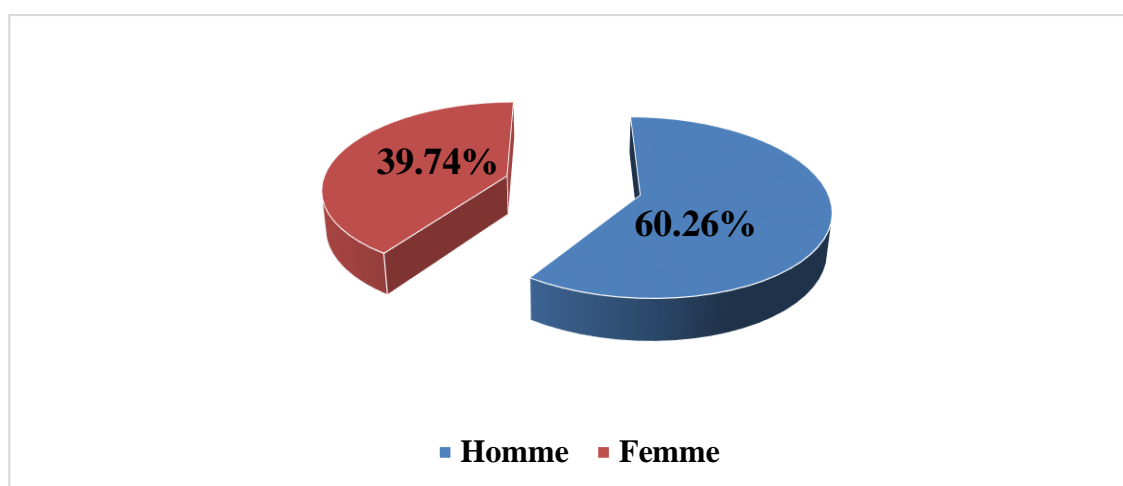
**Figure 14** : Représentation graphique des patients hospitalisés pour pneumopathie COVID-19 selon l'âge. Pneumo-physiologie CHU-TO.

## 2.2. Répartition des patients selon le sexe

Non résultats montrent une prédominance de la pneumopathie à la COVID-19 chez les hommes (Tableau IV). En effet, sur un effectif total de 151 patients, 91 étaient des hommes avec une fréquence de 60.26% patients contre 39.74% de femmes.

**Tableau IV** : Représentation graphique de la répartition des patients atteints de la COVID-19 selon le sexe. Pneumo-phtisiologie CHU-TO

Sexe	Effectif (n=151)	Fréquence (%)
Hommes	91	60,26
Femmes	60	39,74
<b>Total général</b>	<b>151</b>	<b>100,00</b>



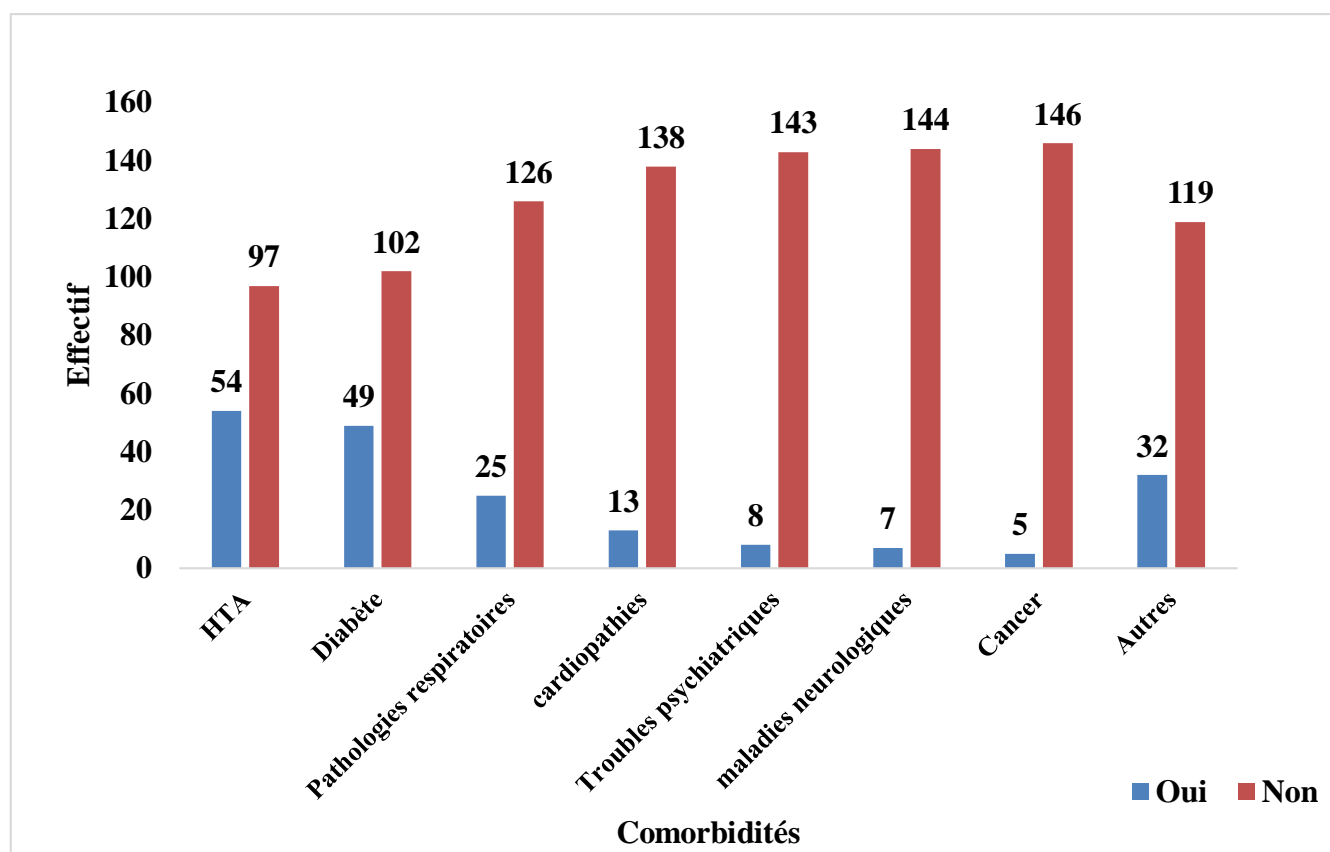
**Figure 15** : Représentation graphique de la répartition des patients atteints de la COVID-19 selon le sexe. Pneumo-phtisiologie CHU-TO

### 3. Répartition des patients selon les comorbidités associées

Les comorbidités sont des facteurs de risque contribuant à la sévérité de la COVID-19. Dans notre étude 105/151 des patients étudiés présentaient au moins une comorbidité médicale. Nos résultats montrent que les principales comorbidités retrouvées dans la population sont l'hypertension artérielle (HTA) avec 35,76% (n=54), suivie du diabète avec 30,45% (n=49) et les pathologies respiratoires qui viennent en troisième position avec 16,55% (n=25).

**Tableau V** : Répartition des cas hospitalisés pour pneumopathie COVID-19 selon les comorbidités associées. Pneumo-physiologie CHU-TO.

Comorbidités	Effectif (n=151)	Fréquence (%)
Hypertension artérielle	54	35.76
Diabète	49	32.45
Pathologie respiratoires	25	16.55
Cardiopathie sans HTA	13	8.6
Troubles psychiatriques	8	5.29
Maladies neurologiques	7	4.63
Cancer	5	3.31
Autres	32	21.19



**Figure 16** : Représentation graphique de la répartition des cas hospitalisés pour pneumopathie COVID-19 selon les comorbidités associées. Pneumo-physiologie CHU-TO.

#### 4. Répartition des signes cliniques manifestés par les patients atteints de la COVID-19 au cours de leur hospitalisation

Dans notre étude la symptomatologie était dominée par la triade « Dyspnée - Asthénie -Fièvre ». La dyspnée était le signe le plus fréquemment rapporté avec 87.41% (n=132), l'asthénie occupe la deuxième place avec 80,79% (n=122), suivie de la fièvre avec une fréquence de 62.25% (n=94).

52.98% (n=80) des patients présentaient une toux comme étant le quatrième signe transmis. De plus une myalgie a été signalée avec un pourcentage de 7.94% (n=12).

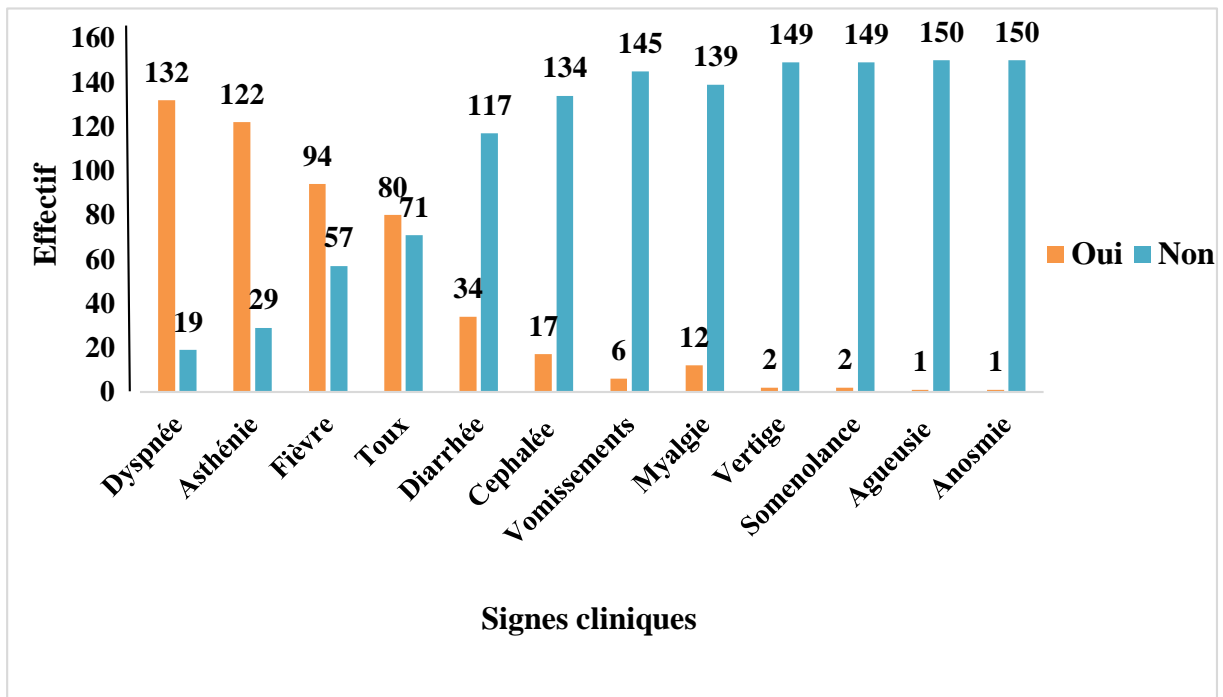
En ce qui concerne les signes digestifs la diarrhée prend le dessus avec 22.51% (n=34) suivie des vomissements avec 3.9% (n=6).

Pour le reste des symptômes, les signes neurologiques étaient plus ou moins présents en particulier les céphalées avec 11.25% (n=17) et les vertiges avec 1.31% (n=2).

Quant aux signes ORL, uniquement un patient sur 151 a été enregistré pour une agueusie et une anosmie (tableau VI).

**Tableau VI** : Représentation du pourcentage de manifestation des symptômes chez les patients atteints de COVID19. Pneumo-phtisiologie CHU-TO.

Symptômes	Effectif (n=151)	Fréquence (%)
<b>Dyspnée</b>	132	87,41
<b>Asthénie</b>	122	80,79
<b>Fièvre</b>	94	62,25
<b>Toux Sèche</b>	80	52,98
<b>Diarrhée</b>	34	22,51
<b>Céphalée</b>	17	11,25
<b>Myalgie</b>	12	7,94
<b>Vomissements</b>	6	3,9
<b>Vertiges</b>	2	1,31
<b>Somnolence</b>	2	1,31
<b>Agueusie</b>	1	0,66



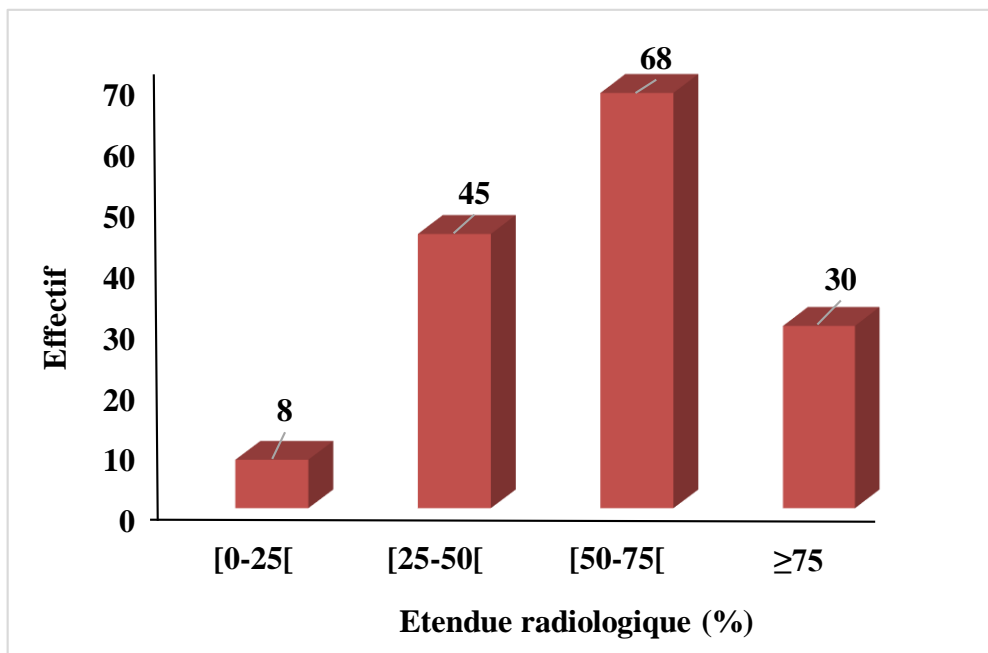
**Figure 17 :** Représentation graphique de la répartition des symptômes chez les patients atteints de COVID 19. Pneumo-physiologie CHU-TO.

### 5. Etendue radiologique chez les patients atteints de la COVID-19 à leur admission

Les fréquences des signes radiologiques notées dans notre étude sont dispersées sur différents intervalles (Figure 18). Sur les 151 patients étudiés, La majorité (n=68) a présenté des signes radiologiques étendus entre 50 et 75%, suivi d'un effectif de (n=45) qui entre dans un intervalle de 25 à 50% soit moyen étendu. D'autres présentent des extensions pulmonaires très étendus supérieures à 75%, leur nombre est de 30 patients soit 19% contre une minorité de seulement 08 malades a présenté des signes radiologiques peu étendu compris dans l'intervalle 0 à 25% d'atteinte pulmonaire (Tableau VII).

**Tableau VII** : Représentation de l'étendu radiologique des patients hospitalisés pour pneumopathie COVID-19. Pneumo-phtisiologie CHU-TO

Etendue radiologique	Effectif (n=151)	Fréquence (%)
[0-25[	8	5,30
[25-50[	45	29,80
[50-75[	68	45,03
≥75	30	19,87
<b>Total général</b>	<b>151</b>	<b>100,00</b>



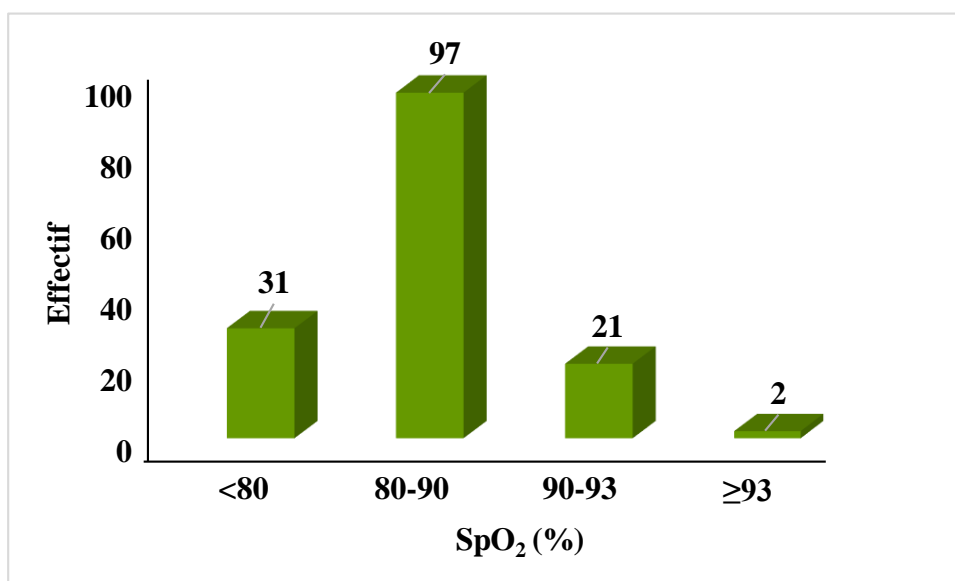
**Figure 18** : Représentation graphique de l'étendue radiologique des patients hospitalisés pour pneumopathie COVID-19. Pneumo-phtisiologie CHU-TO

## 6. Pourcentage de saturation des patients hospitalisés pour pneumopathie à la COVID-19 à l'admission

Dès leur admissions, la saturation en oxygène est mesurée chez les patients. Le taux d'oxygène dans le sang était en baisse chez la plus part des cas. En effet, sur un effectif de 151 patients au total, 128 étaient en hypoxie et présentait une moyenne de saturation à 83.25% (tableau VIII). Il est à souligner que 31 patients soit 20.53% avaient encore plus de mal à respirer sous air ambiant étant donné que leur saturation était en dessous de 80.

**Tableau VIII** : Représentation du pourcentage de la SpO<sub>2</sub> des patients hospitalisés pour pneumopathie à la COVID-19. Pneumo-physiologie CHU-TO

Saturation (%)	Effectif (n=151)	Moyenne (%)	Fréquence (%)
<80	31	71,9	20.53
80-90	97	84,86	64.24
90-93	21	91,28	13.90
≥93	2	97	1.33
<b>Total général</b>	<b>151</b>	<b>83,25</b>	<b>100</b>



**Figure 19** : Représentation graphique du pourcentage de la SpO<sub>2</sub> des patients hospitalisés pour pneumopathie à la COVID-19. Pneumo-physiologie CHU-TO

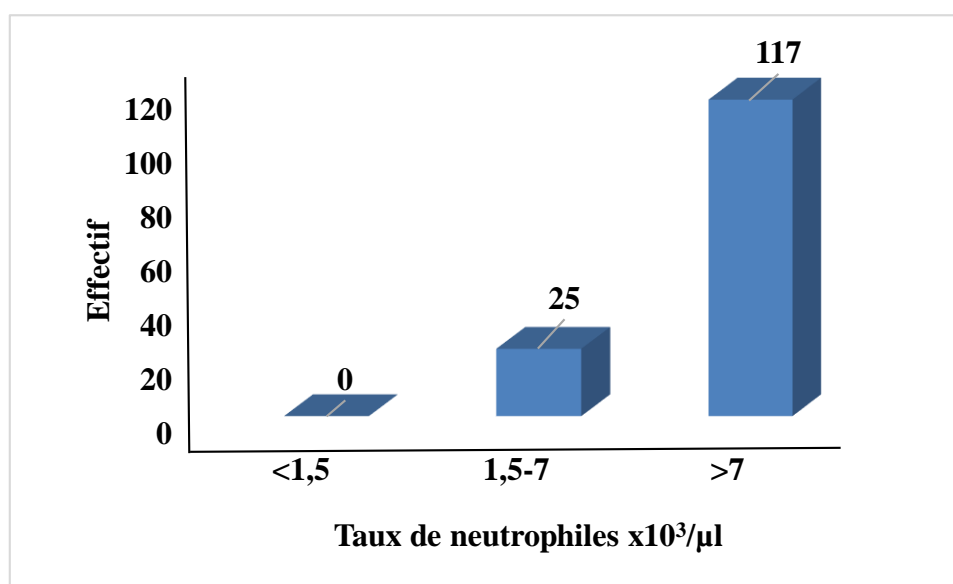
## 7. Analyse descriptive des données civiles

### 7.1. Taux de neutrophiles rapporté chez les patients atteints de la COVID-19 au cours de leur hospitalisation

La norme du taux de neutrophile utilisée au service de pneumo-physiologie du CHU de Tizi-Ouzou est entre  $1,5 \times 10^3 /\mu\text{l}$  à  $7 \times 10^3 /\mu\text{l}$ . Nos résultats montrent une hyperleucocytose chez 82,39% (n=117) des patients admis dans ce service avec un taux de neutrophiles moyen de  $14,22 \times 10^3 /\mu\text{l}$ . Par ailleurs, 25 personnes ont présenté un taux de neutrophile qui varie entre  $1,5$  et  $7 \times 10^3 /\mu\text{l}$ . À noter que sur 151 patients hospitalisés la valeur en neutrophiles de 9 patients n'a pas été précisé (Tableau IX).

**Tableau IX :** Représentation du taux de neutrophile chez les patients hospitalisés pour pneumopathie COVID19. Pneumo-physiologie CHU-TO

Taux de neutrophile ( $\times 10^3 /\mu\text{l}$ )	Effectif (n= 151)	Moyenne ( $\times 10^3 /\mu\text{l}$ )	Fréquence (%)
<1,5	0	0	0,00
1,5-7	25	5,03	17,61
>7	117	14,2	82,39
<b>Total général</b>	<b>142</b>	<b>12,6</b>	<b>100</b>



**Figure 20 :** Représentation graphique du taux de neutrophiles chez les patients hospitalisés pour pneumopathie COVID19. Pneumo-physiologie CHU-TO

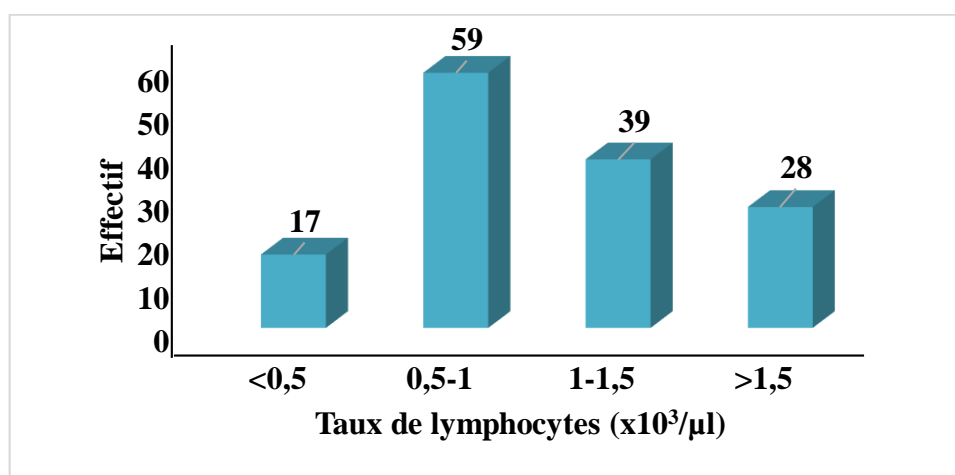
### 7.2. Taux de lymphocytes rapporté chez les patients atteints de la COVID-19 au cours de leur hospitalisation

Un patient est considéré comme lymphopénique si son nombre de lymphocytes est inférieur à  $1000/\mu\text{l}$ .

Dans notre étude 53,15% des patients ont présenté un taux de lymphocytes  $< 1000/\mu\text{l}$  dont 11,89% ont un taux inférieur à  $500/\mu\text{l}$  et 41,26% ont un taux compris entre 500 et  $1000/\mu\text{l}$ . 27,27% des cas ont un taux de lymphocyte qui varie entre 1000 et  $1500/\mu\text{l}$  (Tableau X).

**Tableau X** : Représentation du taux de lymphocytes chez les patients hospitalisés pour pneumopathie. Pneumo-phtisiologie CHU-TO

Taux de lymphocytes ( $\times 10^3/\mu\text{l}$ )	Effectif (n=151)	Moyenne ( $\times 10^3/\mu\text{l}$ )	Fréquence (%)
<0,5	17	0,3	11,89
0,5-1	59	0,7	41,26
1-1,5	39	1,2	27,27
>1,5	28	2,1	19,58
<b>Total général</b>	<b>143</b>	<b>1,1</b>	<b>100</b>



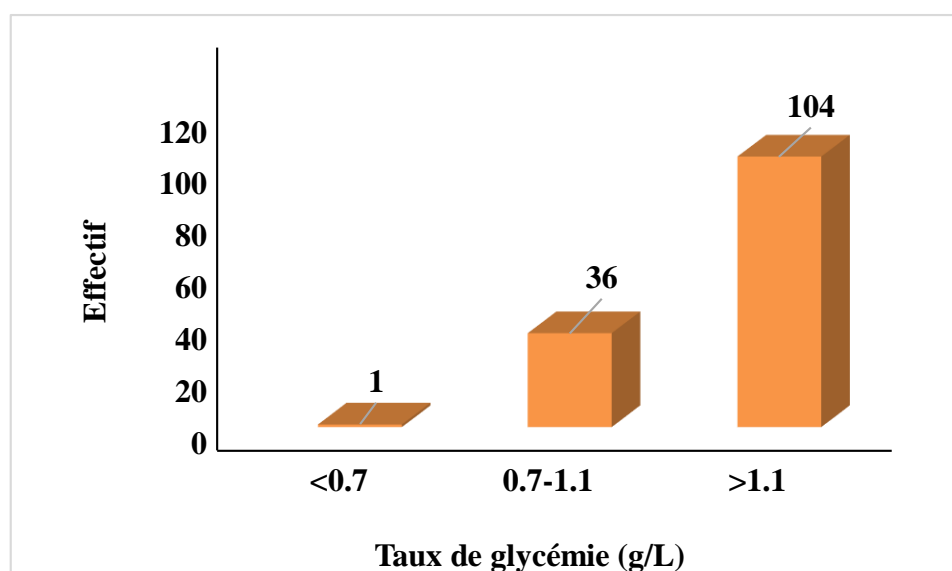
**Figure 21** : représentation graphique du taux de lymphocyte chez les patients hospitalisés pour une pneumopathie COVID-19. Pneumo-phtisiologie CHU-TO

## 7.3.Glycémie

Au cours de notre étude, les taux de glycémie rapportés chez les patients positifs au SARS-CoV-2 étaient nettement supérieurs à la normale dans la majorité des cas avec une moyenne de 1.76g/L (Figure 22). En effet, plus de la moitié des malades hospitalisés soit 73.76% incluant 104 patients sur un effectif de 151 présentaient une forte glycémie d'une moyenne de 2.05 g/L contre seulement 25.53% soit 36 patients qui entraient dans la norme (Tableau XI).

**Tableau XI :** Représentation des taux, moyennes et fréquence de glycémie des patients hospitalisés pour pneumopathie à la COVID-19 sans antécédent de diabète. Pneumophtisiologie CHU-TO.

Taux de la glycémie g/L	Effectif (n= 151)	Moyenne (g/L)	Pourcentage (%)
<0.7	1	0.69	0.71
0.7-1.1	36	0.98	25.53
>1.1	104	2.05	73.76
<b>Total général</b>	<b>141</b>	<b>1.76</b>	<b>100.00</b>



**Figure 22 :** Représentation graphique des taux, moyennes et fréquence de glycémie des patients hospitalisés pour pneumopathie à la COVID-19 sans antécédent de diabète. Pneumophtisiologie CHU-TO.

*Chapitre V :*  
*Discussion*

Notre travail porte sur une étude descriptive et rétrospective des paramètres cliniques et biologiques liés à la maladie de la COVID-19 ainsi qu'aux facteurs associés à la sévérité de la pathologie. Elle a été réalisée au niveau du service pneumo-phtisiologie unité Baloua au sein du CHU de Tizi-Ouzou sur une cohorte de 151 patients avec une moyenne d'âge de 64,70 ans.

Nous avons établi, dans un premier temps, la prévalence des hospitalisations des patients au sein du service de pneumo-phtisiologie du CHU de Tizi-Ouzou pour une pneumopathie liée à la COVID-19 depuis le début de la pandémie en 2020 jusqu'au mois de mai 2022. Nos résultats montrent que durant les deux années 2020 et 2021 l'incidence des admissions au sein du service augmentent à partir de la mi-Juin jusqu'au mois d'Août et atteignent le pic durant le mois de Juillet sur les deux années 2020 et 2021. Ces deux vagues enregistrées coïncident avec la saison de l'été durant laquelle les citoyens ont tendance à baisser leur vigilance et à réduire leurs gestes barrières, pouvant s'expliquer par la hausse des températures et du taux d'humidité enregistrés pendant cette période estivale. Ainsi, nous pouvons dire que ces conditions auront probablement contribué à la transmission interhumaine et en conséquence à une propagation plus importante du virus. Nos résultats concordent avec ceux de l'étude d'**Adekunle et al**, qui ont montré une corrélation entre les deux facteurs température et humidité et l'incidence de la COVID-19. Cette corrélation a également été observée chez le MERS et d'autres virus (**Casanova et al, 2010 ; Paynter et al, 2015 ; Park et al, 2020**). Par ailleurs, les résultats récents de **Riddell et al, en 2020** rapportent que le SARS-CoV-2 peut rester viable jusqu'à 28 jours dans une température optimale de 20 °C sur le verre, l'acier inoxydable et les billets de banque cependant sa viabilité peut diminuer jusqu'à 24 heures dans une température avoisinant les 40 °C mais reste tout de même suffisante pour la transmission.

Nous nous sommes intéressées, dans un second temps, à la survenue de la COVID-19 chez les patients considérés en fonction de leur âge. Nos résultats montrent une prédominance de survenue chez les malades dont l'âge est compris entre 60 et 75 ans suivi de la classe des personnes très âgés ayant plus de 75ans. Cela nous permet de conclure qu'un âge avancé supérieur à 60ans est un facteur à risque de survenue de la COVID-19 et de développement d'une forme sévère de la pathologie. Le constat de **Christine et al**, révèle également que la COVID-19 n'est pas une pathologie équitable, étant donné que les personnes âgées sont plus susceptibles de souffrir de formes plus sévères de la COVID-19.

Par ailleurs, notre étude de survenu de la COVID-19 et le développement de formes sévères selon le sexe a révélé une incidence de 60.26% chez les hommes qui sont largement placés en tête comparé aux femmes. **McKinnon et al**, confirment bien ce résultat et rapportent que l'immunité humorale et cellulaire est plus efficace et prolongée chez la femme et ce grâce à des facteurs hormonaux qui semblent la protéger. En effet, la production d'anticorps durant une infection virale est fortement stimulée par l'œstradiol chez les femmes néanmoins cette réponse est influencée par le cycle menstruel. Par ailleurs **Ruggieri et al**, expliquent dans leur étude que l'ingestion des oestroprogestatives ou de traitements oestrogéniques de ménopause influencent positivement l'immunité féminine, à l'inverse chez les hommes, la testostérone produite exerce un effet inhibiteur sur leur système de défense. D'autres chercheurs notamment **Cheng et Majdic et al**, pensent que cette différence pourrait s'expliquer par une différence dans l'expression de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II (ACE2) qui est stimulée par les estrogènes au niveau des cellules endothéliales.

L'analyse des comorbidités associées aux formes sévères, révèle que 69.53 % des cas ont présenté au moins une comorbidité et l'hypertension artérielle était la pathologie la plus fréquente chez la population étudiée avec un pourcentage de 33,11%. De ce fait, nous pensons que l'HTA pourrait potentiellement être reliée à l'incidence de la COVID-19. En effet, plusieurs études actuelles notamment celle de **Gouttenoire et al, en 2020 et Donamo et al, en 2021** rapportent une forte prévalence de l'HTA chez les patients hospitalisés pour COVID-19. Nos résultats montrent également que la survenue de l'HTA est liée à un âge avancé étant donné que 74,92% de nos patients hypertendus ont un âge supérieur ou égal à 60 ans. Ces données concordent avec une étude antérieure qui rapporte une surreprésentation de l'HTA plus importante chez les patients âgés (**Fourouzanfar et al, 2017**).

Par ailleurs, des recherches dans le cadre de la COVID-19, ont montré une relation étroite entre le SARS-CoV-2 et les atteintes myocardiques. En effet, 35,3% des patients hospitalisés présentaient des maladies cardiovasculaires, avec un taux de mortalité chez ces patients atteints de MCV de 69,44% (**Guo et al, 2020**). Ainsi, du point de vue physiopathologique, l'atteinte myocardique peut être la conséquence de l'inflammation associée aux orages cytokiniques et à l'hypercoagulabilité pouvant favoriser les ruptures de plaques d'athérome instables. De même, l'hypoxémie et le déséquilibre du rapport apport/consommation en oxygène du myocarde provoque un dysfonctionnement ventriculaire. (**Madjid et al, 2020**).

Concernant ces comorbidités, notre analyse révèle que le diabète représente la deuxième comorbidité la plus manifestée avec une fréquence de 32,45%. Il est à souligner que 71.42% des patients diabétiques ont un âge supérieur à 60 ans. Nos résultats sont similaires à plusieurs études notamment celle d'**Orioli et al, en 2020**, où le pourcentage de manifestation du diabète chez 160 patients atteints du COVID 19 était de 21,1%, une prévalence qui augmente avec l'âge. Les personnes ayant un âge entre 45 et 64 ans ont une fréquence de 16,2%, tandis que les personnes dépassants les 65 ans ont une fréquence de 26,3%.

Selon les résultats de certaines recherches, l'infection par le SRAS-CoV-2 chez les personnes atteintes de diabète peut déclencher des conditions de stress intense et libérer davantage d'hormones hyperglycémiques, entraînant ainsi une augmentation du glucose dans le sang (**Wang et al, 2019**). Par ailleurs, d'autres études ont montré plusieurs perturbations immunitaires causées par l'hyperglycémie telles que l'inhibition de la prolifération lymphocytaire et l'altération des fonctions des macrophages et des neutrophiles (**Knapp, 2013**). De plus, l'hyperglycémie améliore la réplication virale selon des études menées *in vitro* (**Kohio, 2013**).

Ainsi, nous pouvons conclure quant à l'importante survenue des formes sévères chez nos patients diabétiques. Reste à déterminer si la perturbation de la glycémie favorise la virulence du SARS-CoV-2 ou si c'est le virus lui-même qui interfère avec la sécrétion de l'insuline. Des recherches sont donc nécessaires pour mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques du SARS-CoV-2 et sa relation avec le diabète. Cependant tout comme (**Orioli et al, 2020**), nous pensons que le diabète est un facteur de risque dans le développement de formes sévères et critiques liée à la COVID-19.

La troisième comorbidité manifestée chez nos patients était les pathologies respiratoires avec 16,55% à savoir l'asthme, la BPCO, les fibroses pulmonaires et la dilatation des bronches. Comme le SARS-CoV-2 est un virus à tropisme respiratoire, les patients aux antécédents respiratoires pathologiques chroniques étaient considérés comme personnes à risque lors d'une pneumonie COVID-19.

Toutefois, les chercheurs sont sceptiques vis-à-vis du risque véhiculé par les maladies respiratoires chronique lors d'une infection à la COVID-19. En effet, des études américaines faites en mars 2020, ont montré une augmentation du risque d'hospitalisation pour une pneumopathie COVID-19 chez les patients asthmatiques avec une proportion de 27,3 chez les personnes âgées entre 18 et 45 ans (**Garg et al, 2020**). En revanche de leur côté, les chinois ne

considéraient pas les pathologies respiratoires comme étant facteur de risque d'ailleurs une faible prévalence de seulement 1% a été rapportée (**Chen et al, 2020**). Dans deux autres études la fréquence de l'asthme était très faible 0.3% (**Zhang et al, 2020**) et 0.9% (**Li et al, 2020**).

En ce qui concerne les troubles psychiatriques, ils représentent 5,29% de notre population étudiée, cependant il n'y a pas de données qui indiquent qu'ils représentent un facteur de risque lors des infections par le COVID19. En revanche il y'a des facteurs de risque liés aux maladies psychiques pouvant augmenter le risque de contracter la COVID-19 comme la difficulté à adopter les barrières d'hygiènes. Aussi un risque accru de déstabilisation psychique en période pandémique fortement anxiogène surtout avec les confinements (**Javelot et al, 2020**).

Nous avons aussi évalué chez les patients hospitalisés la manifestation des maladies neurologiques, ces dernières ont représentées une faible fréquence de 4.63% dont on peut citer l'Alzheimer et le Parkinson. Ces maladies ne sont pas décrites auparavant comme facteurs aggravant la pathologie de la COVID-19. Dans l'étude faite par (**Bouchareb et al, 2022**) 6,2% des patients hospitalisés pour COVID 19 ont la maladie d'Alzheimer.

En dernier lieu nous nous sommes intéressées aux patients cancéreux qui représentaient 3,33% de la population étudiée dont un 1 patient décédé. Tout comme **Al-quteimat et Amer**, nous pensons que le statut immunodéprimé causé par les traitements immunosuppresseurs de certains patients atteints de cancer jouerait un rôle dans l'exposition de ces derniers à des risques de complications graves lors des infections. En effet, selon **Liang et al**, les patients cancéreux atteints de la COVID-19 ont 3,5 fois plus de risque d'avoir recours à une ventilation mécanique, à une admission en soin intensif ou bien à un risque de mortalité plus élevé par rapport aux patients non cancéreux.

Par ailleurs, une étude rétrospective faite sur 1276 patients atteints de COVID- 19 montre que les 28 cancéreux ont développé plusieurs complications graves : le syndrome de détresse respiratoire aiguë (28,6 %), le choc septique (3,6 %) et l'infarctus aigu du myocarde (3,6 %), avec une lymphopénie d'une fréquence de 82,1% et 28,6 % sont décédés (**Zhang et al, 2020**).

Les caractéristiques cliniques des patients hospitalisés au CHU de Tizi-Ouzou étaient dominées par la triade « dyspnée- asthénie –fièvre », des résultats similaires aux travaux publiés par **Ketfi et al**, en2020.

La dyspnée qui désigne une difficulté respiratoire ou un essoufflement rapportée dans l'infection au SARS-CoV-2 est due au tropisme respiratoire du virus pour le tissu pulmonaire. Il est à noter que ce symptôme est le plus fréquemment rapporté dans notre étude (87.41%). Selon **Aube en 2020**, cela expliquerai l'évolution de la maladie vers une forme plus sévère de la pneumopathie.

L'asthénie est classée en deuxième position avec 80,79%. Sa fréquence est proche de celle observée dans l'étude de **Ketfi et al**, en 2020 réalisée sur des patients algériens hospitalisés à l'hôpital de Rouiba suivie d'une fièvre avec un pourcentage de 62.25%. Nous pensons que ces deux symptômes sont le résultat de la grande énergie consommée par l'organisme pendant sa lutte contre le SARS-CoV-2. La COVID-19 étant une maladie infectieuse, la fièvre est l'un des symptômes majeurs au cours d'une infection (**Leport, 2022**).

Au cours de notre étude, plus de la moitié de nos patients présentaient une atteinte pulmonaire supérieure à 50%. Cette étendue peut être expliquée par un tropisme du SARS-CoV-2 pour les tissus pulmonaires constitués de pneumocytes de type 2 qui expriment l'enzyme ACE2 (**Bonny et al, 2020**). Nos résultats rapportent également que plus de la moitié de l'effectif total a eu une pneumonie COVID-19 qualifiée de sévère à critique. Selon la société française de radiologie en France, l'extension pulmonaire totale est qualifiée de légère lorsque l'étendue est entre 0 à 25%, modérée entre 25 à 50%, sévère de 50 à 75% et critique au-delà de 75% (**Plaçais et Richier, 2020**). Par ailleurs, 22 sur 25 patients décédés ont tous eu une atteinte pulmonaire au-dessus de 50% ce qui sous-entend une charge virale importante au niveau des poumons, ce qui nous mène à déduire que cette atteinte est associée à l'apparition d'un syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA) voire même la mort. Ce SDRA serait causé par un orage cytokinique, engendré par une réaction inflammatoire intense, et une élévation des polynucléaires neutrophiles impliquant le processus de la NETose (**Wu et al, 2020 ; Zhou et al, 2020**).

L'étude des paramètres biologiques révèle plusieurs perturbations. En effet, nos résultats montrent que la majorité de nos patients étaient caractérisés par un taux de neutrophiles très élevé suite à leur infection par le SARS-CoV-2. Ces résultats concordent avec ceux publiés par **Wang et al, en 2020** qui rapportent une hausse de neutrophiles chez leurs patients durant la phase sévère ainsi qu'une infiltration importante du tissu pulmonaire par ces leucocytes.

De même, notre analyse de l'impact du SARS-CoV-2 sur le taux des lymphocytes chez les patients hospitalisés a révélé que 53.15% des malades considérés ont présenté une lymphopénie au cours de leur infection. A cet effet, de nombreuses études cliniques rapportent, elles aussi, une lymphopénie CD4 et CD8 chez les patients atteints de la COVID-19 (**Guan et al, 2020 ; Liu et al, 2020**). De plus, l'analyse du liquide bronchoalvéolaire révèle une augmentation de l'infiltrat de LTCD8, une preuve de recrutement des LT vers les sites d'infections qui réduit leur taux dans le sang (**Liao et al, 2020**).

Par conséquent, cette baisse de lymphocytes est considérée comme étant un facteur critique fortement associé à la gravité de la maladie mais aussi à la mortalité des malades. En effet, sur une totalité de 25 patients décédés 18 d'entre eux ont présenté un taux de lymphocyte inférieur à 1000/ $\mu$ l. Cela nous amène à conclure que la lymphopénie est associée à la mortalité des personnes souffrant de pneumonie COVID-19 sévère une hypothèse confirmée par (**Zhou et al, 2020**).

En plus du taux de CRP élevé enregistré chez 97.74% de nos patients, nous pouvons conclure à une forte perturbation du bilan inflammatoire chez les patients ayant développés des formes graves au cours de leur infection. Ces perturbations associées à des bilans de coagulation tout autant perturbés avec des taux élevés en D-dimers sont directement liés à une hyper inflammation du système immunitaire et nous indiquent alors une exacerbation de la réponse inflammatoire.

En s'intéressant de plus près au taux de glucose dans le sang, nos résultats montrent une perturbation dans la régulation de la glycémie pendant la phase d'hospitalisation, notamment chez les patients ayant eu une atteinte pulmonaire sévère supérieure à 50 % sans antécédent de diabète. Nous pensons que cette induction d'hyperglycémie peut être liée d'une part au stress, et d'autre part, à la corticothérapie suivie durant le séjour hospitalier ou de fortes doses sont injectées par jours (6 à 10 mg de dexaméthasone ou 120 mg de méthylprednisolone). Par ailleurs, des études ont montré qu'en plus de provoquer des atteintes pulmonaires, il semblerait que la COVID-19 soit à l'origine de l'apparition de diabète chez plusieurs sujets sains. En effet, selon les travaux de **Liu et al**, 17% de leurs patients atteints de COVID-19 sévère présentaient des lésions pancréatiques. Ils rapportent également que le pancréas est très riche en ACE2, une protéine exprimée au niveau des deux glandes exocrines et les îlots du pancréas et utilisée comme porte d'entrée du virus. Le taux d'expression d'ACE2 est légèrement plus important au niveau du pancréas. Cela suggère que le SARS-

CoV-2 peut éventuellement se lier à l'ACE2 du pancréas des personnes non diabétiques, détruire ses cellules et causer un diabète chez ces personnes. Le SARS-CoV-2 serait donc diabétogène. Les auteurs pensent que cela peut aggraver l'inflammation systémique, jouer un rôle dans l'apparition du syndrome de détresse respiratoire aiguë et même causer une pancréatite chronique (Liu *et al*, 2020).

Notre étude confirme encore une fois que le SARS-CoV-2 est une pathologie qui a plusieurs visages. En effet, c'est une pathologie qui est à l'origine de la perturbation de plusieurs profils notamment le profil clinique et le profil biologique. La compréhension des mécanismes impliqués dans la perturbation de ses profils est indispensable.

Il faut cependant noter qu'au cours de notre étude, certaines limites ont été rencontrées. En effet, la première concerne la durée limite de notre étude au CHU-TO à l'unité Baloua, cette durée a été conditionnée à un mois de travail soit, d'Avril à Mai 2022, ce qui avait limité le nombre de dossiers consultés à 151 dossiers.

La deuxième contrainte vise le caractère monocentrique de l'étude effectuée au CHU-TO à l'unité de Baloua, ceci pourrait, d'une part, biaiser les perspectives de généralisation des résultats et d'autre part, les données des patients recueillies décrivaient pour la plupart les formes sévères et critiques.

La troisième, est l'application des différentes normes pour classer certains paramètres biologiques comme perturbés. A titre d'exemple, lors de notre recherche la norme des lymphocytes était inférieur à  $1000\mu\text{l}$  et une norme de neutrophile de  $1,5 \times 10^3 /\mu\text{l}$  à  $7 \times 10^3 /\mu\text{l}$  a été prise en compte et parallèlement, dans d'autres études des seuils différents ont été appliqués. Ces situations rendent difficile la mise en évidence des relations et les comparaisons avec les données bibliographiques et les autres études.

La dernière limite concerne les données manquantes de certains paramètres statistiques des dossiers colligés.

# *Conclusion*

L'étude de l'incidence de la COVID-19 dans la localité de Tizi-Ouzou a montré une propagation du SARS-CoV-2 plus importante en période estivale. Par ailleurs, nos résultats montrent que les personnes à risques dans le cas de cette maladie sont essentiellement les personnes âgées de plus de 60 ans avec une fréquence de 60,26% de sexe masculin. L'étude des comorbidités associées à la pneumonie montrent que l'HTA et le diabète chez les hommes ayant plus de 60 ans sont des facteurs qui augmentent de façon accrue le risque de développer une forme sévère voire critique de la pathologie. D'autre part, notre étude montre que les principaux signes cliniques lors d'une infection au SARS-CoV-2 étaient essentiellement une dyspnée soit une difficulté à respirer normalement chez 87,7%, suivie de la toux et de la fièvre. D'après les profils de radiologie des patients hospitalisés, on constate que le SARS-CoV-2 se loge principalement dans les poumons puisque les résultats montrent une étendue pulmonaire supérieure à 50% chez 64,9% des et une hypoxémie enregistrée chez 84,77% des malades considérés.

Concernant les paramètres biologiques, notre étude révèle une forte perturbation des bilans inflammatoires avec une augmentation du taux de neutrophiles et de CRP et une diminution du taux de lymphocytes, des signes évocateurs d'une forme sévère ou critique. Par ailleurs, une perturbation de la régulation de la glycémie chez les personnes sans antécédents de diabète a été rapportée dans 73,76%, un taux de glucose dans le sang supérieur à la norme 1.10 g/L. De plus, une perturbation des fonctions rénale et hépatique ont été enregistrées chez les patients infectés par le SARS-CoV-2.

L'ensemble des données issues de notre étude nous permettent d'établir un profil de personnes à risque étant potentiellement susceptibles de développer une forme grave voire sévère au cours de leur pneumonie COVID-19. En effet, un individu de sexe masculin âgé de plus de 60 ans souffrant de l'HTA et du diabète, ou au moins une des deux comorbidités, et présentant un bilan inflammatoire exacerbé défini par une augmentation du taux de neutrophiles, une lymphopénie, un taux de CRP et de D-dimères très élevés, est plus exposé au risque de développer une forme sévère de la COVID-19 potentiellement mortelle.

*Références  
bibliographiques*

## Références bibliographiques

**Astuti I. et Ysrafil. (2020).** Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) : An overview of viral structure and host response. *DiabetesMetab. Syndr. Clin. Res. Rev.*, vol. 14, no. 4, pp. 407–412 ; in : **Boukrit R. (2021).** Evaluation des performances analytiques (sensibilité et spécificité) du test d'amplification rapide Abbott ID NOW COVID-19 pour la détection du SARS-CoV-2 ; Rabat ; Maroc.

**Aube P. (2020).** Difficultés à respirer : Covid, cause, symptôme, que faire ?

**Azhar E.I., El-Kafrawy S.A., Farraj S.A., Hassan A.M., Al-Saeed M.S. et Hashem A.M.(2014).** Evidence for camel-to-human transmission of MERS coronavirus. *N Engl J Med.* ;370(26):2499–2505 ; in : **Plaçais L.et Richier Q. (2020).** COVID-19 : caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques chez l'adulte, la femme enceinte et l'enfant. Une mise au point au cœur de la pandémie.

**Balachandran S., Roberts PC., Brown LE., Truong H., Pattnaik AK., Archer D.R. et Barber GN. (2020).** Rôle essentiel de la protéine kinase dépendante de l'ARNdb PKR dans l'immunité innée contre l'infection virale.

**Bergeron-Caron C., Bigras M., Irace-Cima A., Trudelle A., Turcotte M.E. et Valiquette L. (2021).** COVID-19 : Fiche épidémiologique et clinique.

**Bonnin A. (2018).** Caractérisation de la protéine S du coronavirus humain.

**Bonny V., Maillard A., Mousseaux C., Plaçais L. et Richier.(2020).** COVID-19 : physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages.

**Bouchareb A., Ayed A., Rahoui K., Berroudja S., Benyekhlef F., Besbes F. et Bennani M.A.(2020).** Impact des facteurs de risques et des comorbidités sur la prise en charge des patients hospitalisés pour COVID-19 dans un service de pneumologie : à propos de 240 cas.

**Boukrit R. (2021).** Evaluation des performances analytiques (sensibilité et spécificité ) du test d'amplification rapide abbot ID NOW COVID-19 pour la détection du SARS-CoV-2 ; Rabat ; Maroc.

**Buchholz V.R. et Busch D.H. (2019).** Back to the Future : Effector Fate during T Cell Exhaustion. *Immunity.* ;51: 970–972 ; in : **Setty A et Crotty S. (2021).** Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19.

**Cesbron J. (2014).** Les composants du système immunitaire et son organisation générale.

**Chatenoud L. (2012).** Immunité innée et immunité adaptative ; in *Immunologie*, 6<sup>ème</sup> éd, Lavoisier, Paris, 17-54p.

**Chen N., Zhou M., Dong X., 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 ; in : **Underner M., Peiffer G., Perriot J. et Jaafari N.(2020).** Asthma and covid : a risk population ?

**Cheng H., Wang Y. et Wang G.Q. (2020).** Organ-protective effect of angiotensin-converting enzyme 2 and its effect on the prognosis of COVID-19 ; in : COVID-19 chez les femmes utilisant un traitement hormonal: quelles préventions?

**Cinaud A., Sorbets E., Blachier V., Vallée A., Kretz S., Lelong H. et Blacher J.(2020).** High blood pressure and COVID-19.

**Cogne M. (2020).** Réponse immunitaire associée au SARS-CoV-2.

**Cortegiani A., Ingoglia G., Ippolito M., Giarratano A. et Einav S. (2020).** A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19 ; in : **Praveen M.V., Anthony G.T., Hadida Y., Abhishek S., Janez F., Manu V., Taruna M. et Udak K.(2020).** Host-pathogen interaction in COVID-19: Pathogenesis potential therapeutics and vaccination strategies.

**Crotty S.(2019).** T Follicular Helper Cell *Biology: A Decade of Discovery and Diseases.* *Immunity.* ;50:1132–1148 ; in : **Setty A et Crotty S. (2021).** Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19.

**Delneste Y., Beauvillain C. et Jeannin P. (2007).** Immunité naturelle : structure et fonction des Toll-Like Receptors, *Medecine sciences* ,23(1) ,67-74p.

**Diao B., Wang C., Tan Y., Chen X., Liu Y. et al.(2020).** Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with Coronavirus Disease 2019 (Covid-19).

**Dong, E., Du H. et Gardner L. (2020).** An interactive web- based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Infect.Dis.* **20**, 533–534 ; in : **Hu B., Guo H., Zhou P. et Zheng L.(2020).**Caractéristiques du SARS-CoV-2 et du COVID-19.

**Dudakov J.A., Hanash A.M. et Van Den Brink M.R.M. (2015).** Interleukin-22:immunobiology and pathology. *Annu. Rev. Immunol.* ;33:747–785 ; in : **Setty A. et Crotty S. (2021).** Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19.

**Eckert D.M. et Kim P.S. (2001).** Mechanisms of viral membrane fusion and its inhibition. In *Host-pathogen interaction* ; in : **COVID-19: Pathogenesis, potential therapeutics and vaccination strategies.**

**Epand R.M. (2003).** Fusion peptides and the mechanism of viral fusion. *Biochim. Biophys. Acta Biomembr* ; in : **Host-pathogen interaction in COVID-19: Pathogenesis, potential therapeutics and vaccination strategies.**

**Forouzanfar M.H., Liu P.,GA Roth M. Ng., Biryukov S., Marczak L., et al.(2017).**Global burden of hypertension and systolicblood pressure of at least110 to 115 mmHg, 1990-2015*JAMA* , 317 (2 ) p. 165 ; in : **Cinauda., SorbetsE., Blachier V., Vallée A., Kretz S.,Lelong H. et Blacher J. (2021).** High blood pressure and COVID-19.

**Frieman M., Ratia K., Johnston R.E., Mesecar A.D. et Baric R.S. (2009).** Severe acute respiratory syndrome coronavirus papain-like protease ubiquitin-like domain and catalyticdomainregulateantagonism of IRF3 and NF-kappaBsignaling. *J Virol.* ;83:6689–6705. ;in : **Bonny V., Maillard A. , Mousseaux C.,Plaçais L. et Richier Q.(2020).**COVID-19 : physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages.

**Garg S., Kim L., Whitaker M., et al.(2020).**Hospitalization rates and characteristics of patients hospitalizedwithlaboratory-confirmed coronavirus disease 2019–COVID-NET, 14 States, March 1-30*MMWR*, 69, p. 458 – 464 ; in : **Underner M., Peiffer G., Perriot J. et Jaafari N.(2020).**Asthma and covid : a risk population ?

**Garnier M., Quesnel C. et Constantin J.M. (2021).** Atteintes pulmonaires liées à la COVID-19.

**Glowacka I., Bertram S., Muller M.A., Allen P., Soilleux E., Pfefferle S., Steffen I., Tsegaye T.S., He Y. et Gnirss K. (2011).** Evidence that TMPRSS2 activates the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein for membrane fusion and reduces viral control by the humoral immune response ; in : **Praveen M.V., Anthony G.T., Hadida Y., Abhishek S., Janez F., Manu V., Taruna M. et Udak K.(2020).** Host-pathogen interaction in COVID-19: Pathogenesis, potential therapeutics and vaccination strategies.

**Gouttenoire A., Lejeune J., Redor A., Chatre K., Bertrand K., Granger M., Ferreyra M., Thevenet M., Colombain L. et Aumaitre H. (2020).** Description et facteurs associés à la gravité d'un cluster original COVID-19.

**Gralinski L.E. et Menachery V. D. (2020).** Return of the coronavirus: 2019-nCoV. *Viruses* **12**, 135 ; in : **Hu B., Guo H., Zhou P. et Zheng L. (2020).** Caractéristiques du SARS-CoV-2 et du COVID-19.

**Grifoni A., Weiskopf D., Ramirez S.I., Mateus J., Dan J.M., Moderbacher C.R., Rawlings S.A., Sutherland A., Premkumar L. et Jadi R.S. (2020).** Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals. *Cell.*;181:1489–1501.e15 ; in : **Setty A. et Crotty S. (2021).** Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19.

**Guan W., Ni Z., Hu Y., Liang W., Ou C. et He J. (2020).** Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.*;382(18):1708–1720 ; in : **Bonny V., Maillard A., Mousseaux C., Plaçais L. et Richier Q. (2020).** COVID-19 : physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages.

**Guan Y., Zheng B.J., He Y.Q., Liu X.L., Zhuang Z.X. et Cheung C.L. (2003).** Isolation and characterization of viruses related to the SARS coronavirus from animals in southern China. *Science.* 2003;302(5643):276–278 ; in : **Plaçais L. et Richier Q. (2020).** COVID-19 : caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques chez l'adulte, la femme enceinte et l'enfant. Une mise au point au cœur de la pandémie.

**Guo T., Fan Y., Chen M., Wu X., Zhang L., He T., et al. (2020).** Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) ; in :

**Cinaud A., Sorbets E., Blachier V., Vallée A., Kretz S., Lelong H. et Blacher J.(2021).** High blood pressure and COVID-19.

**Guo T., Yongzhen F., Chen M., et al. (2020),** Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease (2019) (COVID-19).

**Guo Y., et al. (2017).** La surveillance des coronavirus de chauve-souris au Kenya identifie les parents des coronavirus humains NL63 et 229E et leur historique de recombinaison. *J. Virol.* 91 , e01953–16 ;in : **Jie C., Fang L. et Zheng L.(2018).** Origin and evolution of pathogeniccoronaviruses.

**Harrison A.G., Lin T. et Wang P. (2020).** Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis.

**Hoffmann M., Hoffman-Winkler H. et Pohlmann S. (2018).** Activation of Viruses by Host Proteases ; in : SARS-CoV-2 tropism, entry, replication, and propagation: Considerations for drug discovery and development.

**Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Krüger N., Herrler T., Erichsen S., et al. (2020).** SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor ; in : **Praveen M.V., Anthony G.T., Hadida Y., Abhishek S., Janez F., Manu V., Taruna M. et Udak K.(2020).** Host-pathogen interaction in COVID-19: Pathogenesis, potential therapeutics and vaccination strategies.

**Hongjie X., Zengguno C., Xuping X., Xianwen Z., John Y.C.C., Hualei W., Vineet D., Menachery., Ricardo R. et Pei-yong S.(2020).** Evasion de l'interféron de type I par le SARS-CoV-2.

**Hu B., Guo., Zhou P. et Zheng L .(2020).** Caractéristiques du SARS-CoV-2 et du COVID-19.

**Hu Y., Li W., Gao T., Cui Y., Jin Y. et Li P. (2017).**The severe acute respiratory syndrome coronavirus nucleocapsidinhibits type I interferon production by interferingwith TRIM25-mediated RIG-I ubiquitination. *J Virol.* :91 ; in : **Bonny V., Maillard A. , Mousseaux C.,Plaçais L. et Richier Q. (2020).**COVID-19 : physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages.

**Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., et al. (2020).** Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*.

**Iqbal A., Prince L.R., Novodvorsky P., Bernjak A., Thomas M.R., Birch L., et al.(2019).**Effect of hypoglycemia on inflammatory responses and the response to low-dose endotoxemia in humans. *J Clin EndocrinolMetab*, 104 (4), pp. 1187-1199 ; in : **Hussain A., Bhowmik B., Cristinado N. et Moreira V. (2020).**COVID-19 and diabetes : Knowledge in progress.

**Javelot H., Llorca P., Drapier D., Fakra E., et al.(2020).**Informations relatives aux psychotropes et à leurs adaptations éventuelles pour les patients souffrant de troubles psychiques en France pendant l'épidémie à SARS-CoV-2.

**Kawase M., Shirato K., van der Hoek L., Taguchi F. et Matsuyama S.(2012).** Simultaneous treatment of human bronchial epithelial cells with serine and cysteine protease inhibitors prevents severe acute respiratory syndrome coronavirus entry.

**Ketfi A., Chabati O., Chemali S., Mahdjoub M., Gharnout M., Touahri R., Djenouhat K., Selatni F. et Ben Saad H. (2020).** Profil clinique, biologique et radiologique des patients Algériens hospitalisés pour COVID-19: données préliminaires.

**Knapp S. (2013).**Diabetes and infection: is there a link ? - A mini-review *Gerontology*, 59 (2), pp. 99-104 ; in : **Hussain A., Bhowmik B., Cristinado N. et Moreira V.(2020).**COVID-19 and diabetes : Knowledge in progress.

**Kohio H et Adamson L. (2013).**Glycolytic control of vacuolar-type ATPase activity: a mechanism to regulate influenza viral infection. *Virology*, 444 (1-2), pp. 301-309 ; in : **Hussain A., Bhowmik B., Cristinado N., Moreira V., et al.(2020).**COVID-19 and diabetes : Knowledge in progress.

**Lacomby D. (2017).** Organisation générale du système immunitaire.

**Le Bert N., Tan A.T., Kunasegaran K., Tham C.Y.L., Hafezi M., Chia A., Chng M.H.Y., Lin M., Tan N. et Linster M. (2020).**SARS-CoV-2-specific T cell immunity in cases of COVID-19 and SARS, and uninfected controls. *Nature*. ;584:457–462 ; in : **Setty A., Crotty S. (2021).** Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19.

**Lei X., Dong X., Ma R., Wang W., Xiao X., Tian Z., Wang C., Wang Y., Li L. et Ren L. (2020).** Activation et évasion des réponses d'interféron de type I par le SRAS- CoV-2. In *Evasion de l'interféron de type I par le SARS-CoV-2.*

**Lelièvre J.D., Gautheret-Dejean A., Petitprez K. et Tchakamian S.(2021).** Aspects immunologiques et virologiques de l'infection par le SARS-CoV-2.

**Leport C. (2022).** Fièvre et Covid : durée, à partir de combien ?

**Lescure F.X., Bouadma L., Nguyen D., Parisey M., Wicky P.H., Behillil S., Gaymard A., Bouscamber-Duchamp M., Donati F., Le Hingrat Q., Enouf V., Houhou-Fidouh N., Valette M., Mailles A., Lucet J.C., Mentre F., Duval X., Descamps D., Malvy D., Timsit J.F., Lina B., Van-Der-Werf S. et Yazdanpanah Y. (2021).** Clinical and virological data of the first cases of COVID-19 in Europe: a case series ; in : **Plaçais L. et Richier Q. (2020).** COVID-19 : caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques chez l'adulte, la femme enceinte et l'enfant. Une mise au point au cœur de la pandémie.

**Levy DE., Darnell J.E. et Jr. Stats (2002).** Contrôle transcriptionnel et impact biologique ; (2020) *Evasion de l'interféron de type I par le SARS-CoV-2.*

**Lelièvre S. T. Jean-Daniel., Agnès Gautheret-Dejean., Karine Petitprez et Les. (2020).** Aspects immunologiques et virologiques de l'infection par le SARS-CoV-2. 2020 ; in : **R. Boukrit .(2021).** Evaluation des performances analytiques (sensibilité et spécificité) du test d'amplification rapide Abbott ID NOW COVID-19 pour la détection du SARS-CoV-2, Maroc.

**Li H., Liu L., Zhang D., et al. (2020).** SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *Lancet.*

**Li X., Xu S., Yu M., et al. (2020).** Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *Allergy Clin Immunol* ; in : **Underner M., Peiffer G. et Perriot Jet Jaafari N.(2020).** Asthma and covid : a risk population ?

**Liang R., Wang L., Zhang N., Deng X., Su M., Su Y., et al. (2018).** Development of Small-Molecule MERS-CoV Inhibitors *Viruses.*

**Liang W, Guan W, Chen R., et al.(2020).**Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: anationwideanalysis in China”. *Lancette Oncol* . 2020 ; 21 : 335–337 ; in :**Al Quteimat O. et Amer M. (2020).**The Impact of the COVID-19 Pandemic on Cancer Patients .

**Ling Z., Xu X., Gan Q., Zhang L., Luo L., Tang X et Liu J. (2020).** Asymptomatic SARS-CoV-2 infected patients with persistent negative CT findings; in : **Praveen M.V., Anthony G.T., Hadida Y., Abhishek S., Janez F., Manu V., Taruna M. et Udak K.(2020).** Host pathogen interaction in COVID-19: Pathogenesis, potential therapeutics and vaccination strategies.

**Loganathan SK., Schleicher K., Malik A., Quevedo R., Langille E., Teng K., Oh RH., Rathod B., Tsai R., Samavarchi-Tehrani P., et al.(2020).** Rare driver mutations in head and neck squamous cell carcinomas converge on NOTCH signaling. *Science*; in : **Praveen M.V., Anthony G.T., Hadida Y., Abhishek S., Janez F., Manu V., Taruna M. et Udak K.(2020).** Host-pathogen interaction in COVID-19 : Pathogenesis, potential therapeutics and vaccination strategies.

**Lokugamage KG., Hage A., Schindewolf C., Rajsbaum R. et Menachery VD. (2020).** SARS-CoV-2 est sensible au prétraitement à l'interféron de type I.

**Lu G., Wang Q et Gao G.F. (2015).** Bat-to- human: spike features determining “host jump” of coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV; in : **Praveen M.V., Anthony G.T., Hadida Y., Abhishek S., Janez F., Manu V., Taruna M. et Udak K.(2020).** Host-pathogen interaction in COVID-19: Pathogenesis, potential therapeutics and vaccination strategies.

**Luk H.K.H., Li X., Fung J., et al.(2019).** Epidémiologie moléculaire, évolution et phylogénie du coronavirus du SRAS. *Infecter. Genet Evol* ; 71 : 21–30 ; in ; **Sallard E., Halloy J., Casane D., Van Helden J. et Decroly E.(2020).** Tracing the origins of SARS-COV-2 in coronavirus phylogenies.

**Madjid M., Safavi-Naeini P., Solomon S.D. et Vardeny O. (2020).**Potentialeffects of Corona viruses on the cardiovascular system: areview ; in : **Cinaud A., Sorbets E., Blachier V., Vallée A., Kretz S., Lelong H. et Blacher J.(2021).**High blood pressure and COVID-19.

**Majdic G. (2020).** Could sex/gender differences in ACE2 expression in the lungs contribute to the large gender disparity in the morbidity and mortality of patients infected with the SARS-CoV-2 Virus?.

**Matsuyama S et Taguchi F. (2009).** Two-step conformational changes in a coronavirus envelope glycoprotein mediated by receptor binding and proteolysis ; in : **Murgolo N., Therien A.G., Howell B., Klein D., Koeplinger K., Lieberman L.A., Adam G.C., Flynn J., Mckenna P., Swaminathan G., Hazuda D.J. et Olsen D.B. (2021).** SARS-CoV-2 tropism, entry, replication, and propagation: Considerations for drug discovery and development.

**McDonald HL., Nitsch D., Millett E., Sinclair Aet Thomas SL.(2014).**New estimates of theburden of acute community-acquired infections amongolder people withdiabetesmellitus: aretrospectivecohortstudyusinglinkedelectronichealth records Diabet Med, 31 (5), pp. 606-614 ; in : **Hussain A., Bhowmik B., Cristinado N. et Moreira V. (2020).**COVID-19 and diabetes:Knowledge in progress.

**McKinnon K.E., Getsios S. et Woodruff T.K. (2020).** Distinct follicular and luteal transcriptional profiles in engineered human ectocervical tissue dependent on menstrual cycle phase.

**Meckiff B.J., Ramírez-Suástegui C., Fajardo V., Chee S.J., Kusnadi A., Simon H., Eschweiler S., Grifoni A., Pelosi E. et Weiskopf D.(2021).** Imbalance of regulatory and cytotoxic SARS-CoV-2-reactive CD4+ T cells in COVID-19. Cell;183:1340–1353.e16 ; in : **Setty A. et Crotty S. (2021).** Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19.

**Menachery V.D., Gralinski L.E., Mitchell H.D., Dinnon K.H., Leist S.R. et Yount B.L. (2017).** Middle East respiratory syndrome coronavirus nonstructural protein 16 isnecessary for interferonresistance and viral pathogenesis. mSphere. ;2(6):e00317–e00346 ;in : **Bonny V., Maillard A., Mousseaux C., Plaçais L. et Richier Q. (2020).**COVID-19 : physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages.

**Millet J. K. et Whittaker G. R. (2018).**Physiological and molecular triggers for SARS-CoV membrane fusion and entry into host cells. Virology. 517 : 3–8 ; in : **Chehboub Fet Zitouni**

**R. (2020)** . Analyse Viro-Informatique des variants SARS-CoV-2 portée sur la protéine Spike.

**Moderbacher C., Ramirez S.I., Dan J.M., Grifoni A., Hastie K.M., Weiskopf D., Belanger S., Abbott R.K., Kim C. et Choi J.(2020).**Antigen-specific adaptive immunity to SARS-CoV-2 in acute COVID-19 and associations with age and disease severity. *Cell* ;183:996–1012.e19 ; in : **Setty A. et Crotty S. (2021).** Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19.

**Moore J.B. et June C.H. (2020).** Cytokine release syndrome in severe COVID-19 ; in : Host-pathogen interaction ; in : **Praveen M.V., Anthony G.T., Hadida Y., Abhishek S., Janez F., Manu V., Taruna M. et Udak K.(2020).** COVID-19: Pathogenesis, potential therapeutics and vaccination strategies.

**Nikolich-Zugich J., Knox K.S., Rios C.T., Natt B., Bhattacharya D et Fain M.J. (2020).** SARS-CoV2 and COVID-19 in older adults: what we may expect regarding pathogenesis, immune responses, and outcomes ; in : **Praveen M.V., Anthony G.T., Hadida Y., Abhishek S., Janez F., Manu V., Taruna M. et Udak K.(2020).** Host-pathogen interaction in COVID-19: Pathogenesis, potential therapeutics and vaccination strategies.

**Orioli L., Hermans M., Thissen J., Vandeleene B. et Yombi J. (2020).** COVID-19 in diabetic patients: Related risks and specifics of management.

**Piccoli L., Park Y.J., Tortorici M.A., Czudnochowski N., Walls A.C., Beltramello M., Silacci-Fregni C., Pinto D., Rosen L.E. et Bowen J.E. (2020).** Mapping Neutralizing and Immunodominant Sites on the SARS-CoV-2 Spike Receptor-Binding Domain by Structure-Guided High-Resolution Serology Cell ;183:1024–1042.e21 ; in : **Sette A. et Crotty S. (2021).** Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19.

**Plaçais L. et Richier Q. (2020).** COVID-19 : caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques chez l'adulte, la femme enceinte et l'enfant. Une mise au point au cœur de la pandémie .

**Popov D. et Simionescu M. (1997).** Alterations of lung structure in experimental diabetes, and diabetes associated with hyperlipidaemia in hamsters *Eur Respir J*, 10 (8) pp. 1850-1858 ;

in : **Hussain A., Bhowmik B., Cristinado N. et Moreira V. (2020).** COVID-19 and diabetes : Knowledge in progress.

**Robbiani D.F., Gaebler C., Muecksch F., Lorenzi J.C.C., Wang Z., Cho A., Agudelo M., Barnes C.O., Gazumyan A. et Finkin S.(2020).** Convergent antibody responses to SARS-CoV-2 in convalescent individuals ». *Nature.*;584:437–442; in : **Sette A. et Crotty S. (2021).** « Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19 ».

**Rockx B., Kuiken T., Herfst S., Bestebroer T., Lamers MM., Oude Munnink BB., de Meulder D., van Amerongen G., van den Brand J., Okba NMA., et al. (2020).** Comparative pathogenesis of COVID-19, MERS, and SARS in a non human primate model ; in : **Praveen M.V., Anthony G.T., Hadida Y., Abhishek S., Janez F., Manu V., Taruna M. et Udak K.(2020).** Host-pathogen interaction in COVID-19: Pathogenesis, potential therapeutics and vaccination strategies.

**Ruan Q., Yang K., Wang W., Jiang L. et Song J. (2020).** Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China ; in : *The COVID-19 Cytokine Storm : What We Know So Far.*

**Ruggieri A., Gagliardi M.C. et Anticoli S. (2020).** Sex-dependent outcome of hepatitis B and C viruses infections: synergy of sex hormones and immune responses? ; In : *COVID-19 chez les femmes utilisant un traitement hormonal: quelles préventions?*

**Sariol A. et Perlman S. (2020).** Lessons for COVID-19 immunity from other coronavirus infections». *Immunity.*;53:248–263; in : **Sette A. et Crotty S. (2021).** Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19.

**Schneider WM., Chevillotte MD., Rice CM. (2014).** Gènes stimulés par l'interféron : un réseau complexe de défenses de l'hôte ; in : **(2020)** Evasion de l'interféron de type I par le SARS-CoV-2.

**Setty A et Crotty S. (2021).** Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19.

**Shang J et al.(2020).** Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S.*

A., vol. 117, no. 21, pp. 1–8 ; in : **Boukrit R., 2021.**” Evaluation des performances analytiques (sensibilité et spécificité) du test d’amplification rapide Abbott ID NOW COVID-19 pour la détection du SARS-CoV-2 ; Rabat ; Maroc.

**Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N et Siddique R. (2020).** COVID-19 infection: Origin,transmission, and characteristics of humancoronaviruses, Journal of Advanced Research,: 91-98 ; in **Philippe Desmeules.(2020).**SARS-CoV-2 : Origine et Structure Générale du Virus.

**Simard M., de Montigny C., Jean S., Fortin E.,Blais C., Théberge I., Rochette L., Dubé M., Trépanier M etGilca R.(2020).**Impact des comorbidités sur les risques de décès et d’hospitalisation chez les cas confirmés de la COVID-19 durant les premiers mois de la pandémie au Québec.

**Snijder E.J., van der Meer Y., Zevenhoven-Dobbe J., Onderwater J.J.M., van der Meulen J etKoerten H.K.(2006).**Ultrastructure and origin of membrane vesicles associated with the severe acute respiratory syndrome coronavirus replicationcomplex. J Virol. ;80:5927–5940 ; in : **Bonny V., Maillard A. , Mousseaux C.,Plaçais L etRichier Q(2020).**COVID-19 : physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages.

**Snijder E.J., van der Meer Y., Zevenhoven-Dobbe J., Onderwater J.J.M., van der Meulen J., Koerten H.K et Mommaas A.M. (2006).** Ultrastructure and origin of membrane vesicles associated with the severe acute respiratory syndrome coronavirus replication complex; in : **Praveen M.V., Anthony G.T., Hadida Y., Abhishek S., Janez F., Manu V., Taruna M. et Udak K.(2020).** Host-pathogen interaction in COVID-19: Pathogenesis, potential therapeutics and vaccination strategies.

**Tooze J., Tooze S et Warren G. (2020).** Replication of coronavirus MHV-A59 in sac- cells: determination of the first site of budding of progeny virions, in : **Praveen M.V., Anthony G.T., Hadida Y., Abhishek S., Janez F., Manu V., Taruna M. et Udak K.(2020).** Host-pathogen interaction in COVID-19: Pathogenesis, potential therapeutics and vaccination strategies.

**Vabret N., et al.(2020).** “Immunology of COVID-19 : Current State of the Science,” Immunity, vol. 52, no. 6, pp. 910–941 ; in: **Boukrit R. (2021).**”Evaluation des performances

analytiques (sensibilité et spécificité) du test d'amplification rapide Abbott ID NOW COVID-19 pour la détection du SARS-CoV-2 ; Rabat ; Maroc

**Versteeg G.A., Bredenbeek P.J., Van Den Worm S.H.E. et Spaan W.J.M. (2007).** Group 2 coronaviruses prevent immediate early interferon induction by protection of viral RNA from host cell recognition. *Virology.* ;361:18–26 ; in : **Bonny V., Maillard A. , Mousseaux C., Plaçais L. et Richier Q. (2020).** COVID-19 : physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages.

**Wang A., Zhao W., Xu Z. et Gu Z.(2020).** Timely blood glucose management for the outbreak of 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) is urgently needed. *Diabetes Res Clin Pract,* 162 ; in : **Hussain A., Bhowmik B., Cristinada N. et Moreira V. (2020).** COVID-19 and diabetes: Knowledge in progress.

**Wang X., Fang J., Zhu Y., Chen L., Ding F., Zhou R., et al.(2020).** Clinical characteristics of non-critically ill patients with novel Coronavirus infection (COVID-19) in a Fangcang Hospital. *Clin Microbiol Infect* ; in : **Cinaud A., Sorbets E., Blachier V., Vallée A., Kretz S., Lelong H. et Blacher J. (2021).** High blood pressure and COVID-19.

**Waechter C. (2021).** Manifestations cliniques et paracliniques de la COVID-19, diagnostic virologique.

**WHO. (2021).** Réponse immunitaire au SARS-CoV-2 et aux infections virales.

**Wong G., Liu W., Liu Y., Zhou B., Bi Y. et Gao G.F. (2015).** MERS, SARS, and Ebola: The role of super-spreaders in infectious disease. *Cell Host Microbe.* ;18(4):398–401 ; in : **Plaçais L. et Richier Q. (2020).** COVID-19 : caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques chez l'adulte, la femme enceinte et l'enfant. Une mise au point au cœur de la pandémie.

**Wu A, Peng Y, Huang B, Ding X, Wang X, et al. (2020).** Genome Composition and Divergence of the Novel Coronavirus (2019-nCoV) Originating in China. *Cell Host Microbe.*;27: 325–328 ; in **Mittal A., Manjunath K., KumaRanjan R., Kaushik S., Kumar S. et Verma V. (2020).** COVID-19 pandemic: Insights into structure, function, and hACE2 receptor recognition by SARS-CoV-2.

**Wu C., Chen X., Cai Y., Zhou X. et Xu S. (2020).** Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China JAMA Intern Med ; in: **Plaçais L. et Richier Q. (2020).** COVID-19 : caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques chez l'adulte, la femme enceinte et l'enfant. Une mise au point au cœur de la pandémie.

**Wu, F. et al. (2020).** Un nouveau coronavirus associé à une maladie respiratoire humaine en Chine. Nature 579, 265–269; in : **Hu B., Guo H., Zhou P. et Zheng L. (2020).** Caractéristiques du SARS-CoV-2 et du COVID-19.

**Wu, Z. et McGoogan.(2019).** Caractéristiques et leçons importantes de l'épidémie de maladie à coronavirus (COVID-19) en Chine ; in : **Hu B., Guo H., Zhou P. et Zheng L.(2020).** Caractéristiques du SARS-CoV-2 et du COVID-19.

**Xia H., Luo H., Shan C., Muruato AE., Nunes BT., Medeiros DBA., Zou J., Xie X., Giraldo MI et Vasconcelos PFC. (2018) .** Evasion de l'interféron de type I par le SARS-CoV-2.

**Yao XH., He ZC., Li TY., et al. (2020).** Pathological evidence for residual SARS-CoV-2 in pulmonary tissues of a ready-for-discharge patient.

**Yuen CK., Lam JY., Wong WM., Mak LF., Wang X., Chu H., Cai JP., Jin DY., To KK et Chan JF ; (2020).** SARS-CoV-2 nsp13, nsp14, nsp15 et orf6 fonctionnent comme de puissants antagonistes de l'interféron. in : **Xia H., Luo H., Shan C., Muruato AE., Nunes BT., Medeiros DBA., Zou J., Xie X., Giraldo MI et Vasconcelos PFC. (2018) .** Evasion de l'interféron de type I par le SARS-CoV-2.

**Zander R., Schauder D., Xin G., Nguyen C., Wu X., Zajac A. et Cui W.(2019).** CD4<sup>+</sup> T Cell Help Is Required for the Formation of a Cytolytic CD8<sup>+</sup> T Cell Subset that Protects against Chronic Infection and Cancer. Immunity. ; 51:1028–1042.e4 ; in : **Setty A. et Crotty S. (2021).** Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19.

**Zhang H., Huang Y. et Xie C.(2020).** "The treatment and outcome of a lung cancer patient infected with SARS-CoV-2". J Thorac Oncol ; in : **Al Quteimat O. et Amer M.(2020).** The Impact of the COVID-19 Pandemic on Cancer Patients.

**Zhang J.J., Cao Y.Y., Dong X., et al. (2020).** Distinct characteristics of COVID-19 patients with initial rRT-PCR positive and negative results for SARS-CoV-2. *Allergy* ; in : **Underner M., Peiffer G., Perriot J. et Jaafari N.(2020).** Asthma and covid : a risk population ?

**Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y. et Liu Z.(2020).** Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China : a retrospective cohort study ; in : **Bonny V., Maillard A., Mousseaux C., Plaçais L. et Richier Q. (2020).** COVID-19 : physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages.

**Zhou J. et Tan J.(2020).** Diabetes patients with COVID-19 need better care  
Metabolism ; in : **Hussain A., Bhowmik B., Cristinada N. et Moreira V. (2020).** COVID-19 and diabetes : Knowledge in progress.

**Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y. et Liu Z. (2020).** Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 395(10229):1054–1062 ; in : **Plaçais L. et Richier Q. (2020).** COVID-19 : caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques chez l'adulte, la femme enceinte et l'enfant. Une mise au point au cœur de la pandémie.

**Zhou P., et al. (2018).** Fatal swine acute diarrhoea syndrome caused by an HKU2-related coronavirus of bat origin. *Nature* 556, 255–258 ; in ; **Jie Li F. et Zheng L.(2018).** Origin and evolution of pathogenic coronaviruses.

**Zhou P., et al. (2020).** Pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 579,270–273; in **Hu B., Guo H., Zhou P. et Zheng L.(2020).** Caractéristiques du SARS-CoV-2 et du COVID-19.

**Züst R., Cervantes-Barragan L., Habjan M., Maier R., Neuman B.W. et Ziebuhr J.(2011).** Ribose 2'-O-methylation provides a molecular signature for the distinction of self and non-self mRNA dependent on the RNA sensor Mda5. *Nat Immunol.*;12:137–143 ; in : **Bonny V., Maillard A. , Mousseaux C., Plaçais L. et Richier Q. (2020).** COVID-19 : physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages.

**Züst R., Cervantes-Barragan L., Habjan M., Maier R., Neuman B.W., Ziebuhr J., Szretter KJ., Baker SC., Barchet W., Diamond MS., et al. (2011).** Ribose 2'-O-methylation provides a molecular signature for the distinction of self and non-self mRNA

dependent on the RNA sensor Mda5 ; in : **Praveen M.V., Anthony G.T., Hadida Y., Abhishek S., Janez F., Manu V., Taruna M. et Udak K.(2020).** Host-pathogen interaction in COVID-19: Pathogenesis, potential therapeutics and vaccination strategies.

#### Site web

<https://www.vidal.fr/maladies/voies-respiratoires/coronavirus-covid-19.html>. Consulté le 20.05.2022

<https://www.gustaveroussy.fr/fr/covid-19-news-10-avril-2020>. Consulté le 02.06.2022

# *Annexes*

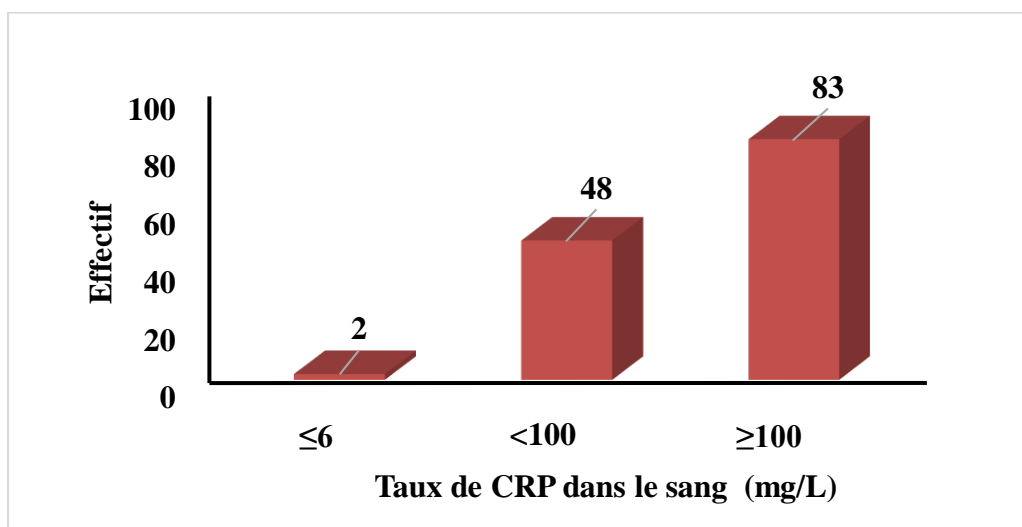
## 1. Annexe :

### 1.1. Taux d'inflammation rapporté chez les patients atteints de la COVID-19 à l'admission

Les résultats de notre étude montrent que le bilan inflammatoire des patients hospitalisés était fortement perturbé. En effet, sur un effectif total de 151 patients le taux de CRP de 18 d'entre eux n'a pas été précisé. Par ailleurs, 48 patients présentaient un taux de CRP plus au moins élevé d'une moyenne de 42.78mg/L et en parallèle à cela, la majorité soit 83 patients avaient un bilan inflammatoire fortement touché avec une moyenne de 182.84mg/L.

**Tableau XII :** Représentation de la moyenne de la CRP témoignant du bilan inflammatoire des patients considérés. Pneumo-physiologie CHU-TO

Taux de CRP (mg/L)	Effectif (n=151)	Moyenne (mg/L)	Fréquence (%)
≤6	2	3,6	1.50
6-100	48	42,8	36.09
≥100	83	182,8	62.41
<b>Total général</b>	<b>133</b>	<b>129,6</b>	<b>100</b>



**Figure 23 :** Représentation graphique de la moyenne de la CRP témoignant du bilan inflammatoire des patients considérés. Pneumo-physiologie CHU-TO

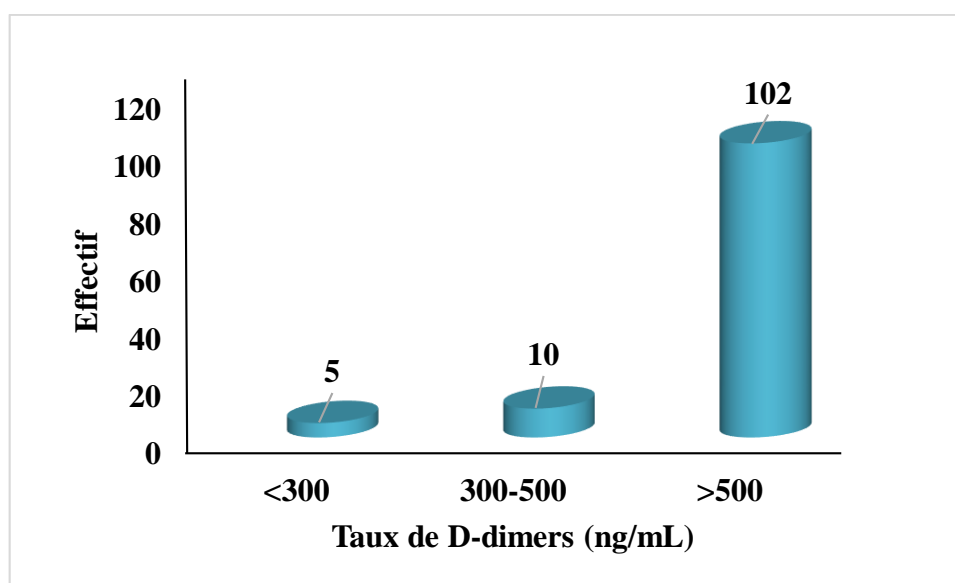
## 1.2. D-dimers

La norme de D-dimères utilisée au service de pneumo-physiologie du CHU de Tizi-Ouzou est comprise entre 300 et 500 ng/mL. Notre étude des paramètres de coagulation chez les patients étudiés témoigne d'un taux élevé en D-dimères (Figure 24). En effet, chez 102 malades représentant la majorité, tous ont largement dépassé la norme utilisée au sein du service et indique en moyenne un taux de 3154.6 ng/mL chez l'ensemble des patients.

À noter que le taux de D-dimers n'a pas été précisé chez 34 patients.

**Tableau XIII** : Résultats des D-dimères chez les patients étudiés pour pneumopathie COVID-19. Pneumo-physiologie CHU-TO.

Taux de D-dimers (ng/mL)	Effectif (n=151)	Moyenne (ng/mL)
<300	5	244.7
300-500	10	427.3
>500	102	3154.6
<b>Total général</b>	<b>117</b>	<b>2797.1</b>



**Figure 24** : Représentation graphique des résultats des D-dimers chez les patients étudiés pour pneumopathie COVID-19. Pneumo-physiologie CHU-TO.

### 1.3. Bilan hépatique

D'une part, notre étude a mis en évidence une légère perturbation des bilans hépatiques qui se résume à une augmentation de taux des deux enzymes ASAT et ALAT.

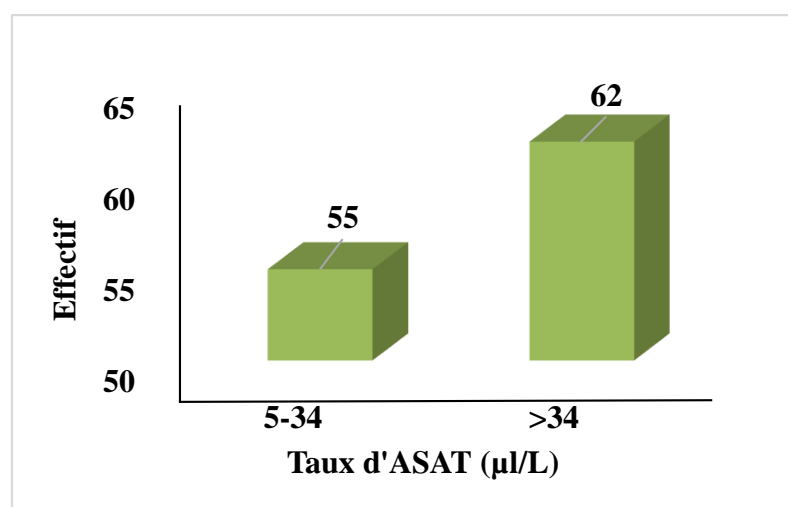
#### 1.3.1. ASAT

La norme de l'aspartate aminotransférase (ASAT) au service de pneumo-physiologie du CHU de Tizi-Ouzou est comprise entre 5 et 34  $\mu\text{L}$ . Sur l'ensemble des patients étudiés, 52.99% des patients ont présenté des perturbations des taux de l'enzyme aspartate aminotransférase et ont été classés supérieur à la norme maximale 34  $\mu\text{L}$ , contre 47.01% dans la norme (Tableau XIV).

À noter que le taux d'ASAT n'a pas été précisé chez 34 patients.

**Tableau XIV** : Résultats des taux d'ASAT chez les patients hospitalisés pour pneumopathie COVID-19. Pneumo-physiologie CHU-TO

Taux d'ASAT ( $\mu\text{L}$ )	Effectif (n=151)	Moyenne ( $\mu\text{L}$ )	Fréquence (%)
5-34	55	24.5	47.01
>34	62	63.4	52.99
<b>Total général</b>	<b>117</b>	<b>45.1</b>	<b>100</b>



**Figure 25** : Représentation graphique des taux d'ASAT chez les patients hospitalisés pour pneumopathie COVID-19. Pneumo-physiologie CHU-TO.

### 1.3.2. ALAT

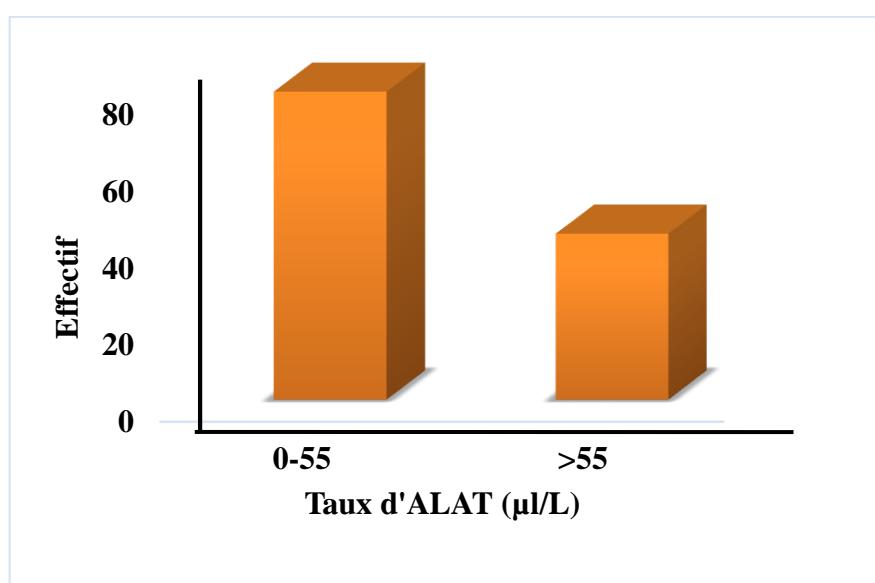
La norme de l'alanine aminotransférase ALAT au service de pneumo-physiologie du CHU de Tizi-Ouzou est comprise entre 0 et 55  $\mu\text{L}$ .

Sur l'ensemble des patients étudiés, la majorité des patients considérés présentaient un taux d'ALAT normal (Figure 26). En revanche, 34,96% des patients ont montré des perturbations des taux de l'enzyme alanine aminotransférase et ont été classés supérieurs à la norme maximale 55  $\mu\text{L}$  (Tableau XV).

À noter que le taux d'ALAT n'a pas été précisé chez 28 patients.

**Tableau XV** : Résultats du taux d'ALAT chez les patients hospitalisés pour pneumopathie COVID-19. Pneumo-physiologie CHU-TO

Taux d'ALAT ( $\mu\text{L}$ )	Effectif (n=151)	Moyenne ( $\mu\text{L}$ )	Fréquence (%)
0-55	80	31,37	65,04
>55	43	103,22	34,96
<b>Total général</b>	<b>123</b>	<b>56,49</b>	<b>100,00</b>



**Figure 26** : Représentation graphique des taux d'ASAT chez les patients hospitalisés pour pneumopathie COVID-19. Pneumo-physiologie CHU-TO.

#### 1.4. Bilan Rénal :

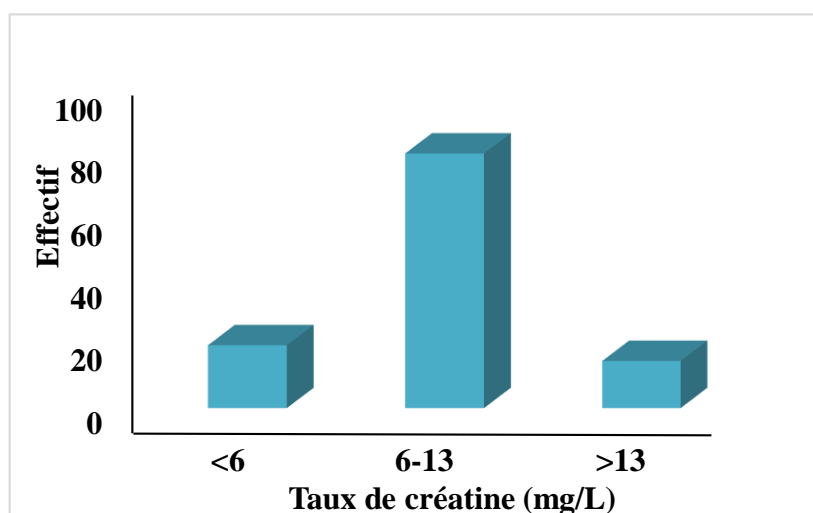
Nous nous sommes intéressées au bilan rénal des patients. Notre étude a aussi mis en évidence une légère perturbation du bilan rénal qui montre une augmentation des taux de créatine et urée.

##### 1.4.1. Créatine

Notre étude montre des taux élevés de créatine dans le sang chez quelques patients (Figure 27). En effet, 81 d'entre eux, présentaient un taux de créatine normal contre 20 malades qui sont inférieurs à la norme minimale soit 6 mg/L avec une moyenne de 1.3 mg/L et 15 qui dépassent la norme maximale de 13 mg/L avec une moyenne de 20.2 mg/L. À noter que le taux de créatine n'a pas été précisé chez 35 patients.

**Tableau XVI :** Résultats des valeurs de créatine chez les patients hospitalisés pour pneumopathie COVID-19. Pneumo-physiologie CHU-TO.

Taux de Créatine (mg/L)	Effectif (n= 151)	Moyenne de Créatine (mg/L)
<6	20	1.3
6-13	81	8.9
>13	15	20.2
<b>Total général</b>	<b>116</b>	<b>9.1</b>



**Figure 27 :** Représentation graphique des valeurs de créatine dans le sang chez les patients hospitalisés pour pneumopathie COVID-19. Pneumo-physiologie CHU-TO

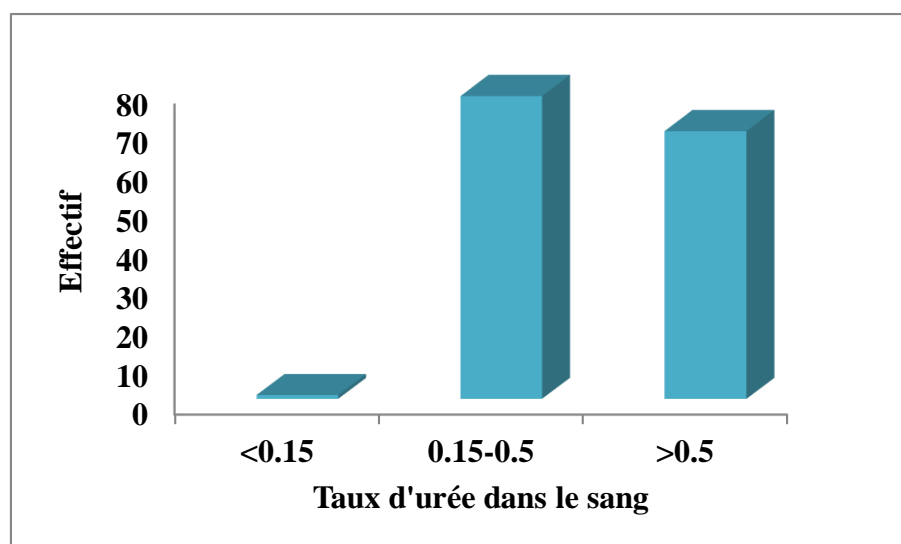
### 1.4.2. Urée

La norme de l'urée dans le sang au service de pneumo-physiologie du CHU de Tizi-Ouzou est comprise entre 0.15 et 0.5 g/L. Sur l'ensemble des patients étudiés les taux d'urée étaient plus ou moins dans la norme. Plus de la moitié des malades soit 52.70% étaient dans la norme contre 46.62% qui dépassent la norme maximale de 0.5g/L et 0.68% sont inférieurs à la norme minimale (Tableau XVII).

À noter que le taux d'urée dans le sang n'a pas été précisé chez 03 patients.

**Tableau XVII :** Résultats des valeurs d'urée dans le sang chez les patients hospitalisés pour pneumopathie COVID-19. Pneumo-physiologie CHU-TO

Étiquettes de lignes	Effectif (n=151)	Moyenne (g/L)	Pourcentage (%)
<0.15	1	0.13	0.68
0.15-0.5	78	0.36	52.70
>0.5	69	2.80	46.62
<b>Total général</b>	<b>148</b>	<b>1.5</b>	<b>100</b>



**Figure 28 :** Représentation graphique des valeurs d'urée dans le sang chez les patients hospitalisés pour pneumopathie COVID-19. Pneumo-physiologie CHU-TO.

**Annexes**  
**Annexe I : Fiche d'enquête de renseignement des patients.**

Age :

Sexe : Masculin  féminin

**Comorbidités :**

Cardiopathie/HTA	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Diabète	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Comorbidités respiratoires	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Autres	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>

**Cliniques :**

SpO<sub>2</sub> <80  [80-90[  [90-93[  ≥93

Signes respiratoires : Toux Oui  Non

Dyspnée Oui  Non

Signes neurologiques : Céphalée Oui  Non

Vertige Oui  Non

Signes digestifs : Diarrhée Oui  Non

Vomissement Oui  Non

Signes ORL : Oui  Non

Signes radiologiques :

[0-25[  [25-50[  [50-75[  ≥75

**Biologiques :**

FNS : Lymphopénie Oui  Non

Leucocytose Oui  Non

Thrombopénie Oui  Non

Bilan hépatique : Oui  Non

Bilan rénal : Oui  Non

CRP: Oui  Non  D-dimers Oui  Non

## Résumé

Le corona virus 2 dusyndrome respiratoire aigu (SARS-CoV-2) est un nouveau bêta-corona virus apparu fin décembre 2019 en Chine. Hautement transmissible et pathogène chez l'homme, ce virus a provoqué des urgences de santé publique mondiales causant des millions d'infections et des milliers de décès à travers le globe, en plus de la crise économique.

Nous avons entrepris une étude sur la maladie COVID-19 dont l'objectif était de déterminer les paramètres cliniques et biologiques des patients hospitalisés au niveau du service pneumo-phthisiologie du CHU de Tizi-Ouzou et définir les facteurs associés à la sévérité de la maladie, permettant d'établir le profil susceptible de développer une forme sévère de la pathologie en cas d'éventuelle contraction du SARS-CoV-2.

Nos résultats montrent d'une part, une forte incidence de la maladie durant les périodes estivales. D'autre part, 62,91% des patients considérés ont un âge supérieur ou égal à 60 ans et 60,26 % étaient de sexe masculin. Nous montrons également que les maladies chroniques, telles que l'HTA et le diabète, sont des facteurs aggravants le statut des patients infectés par le SARS-CoV-2. L'étude des paramètres biologiques a révélé une perturbation dans le bilan inflammatoire avec une augmentation dans les taux des neutrophiles et de la CRP et une lymphopénie chez les patients hospitalisés pour pneumonie COVID-19.

**Mots clés :** SARS-CoV-2, COVID-19, Hypoxémie, Pneumonie, Facteurs de risque, Epidémiologie, Clinique.

## Abstract

Acute respiratory syndrome corona virus 2 (SARS-CoV-2) is a novel beta corona virus that emerged in late December 2019 in China. Highly transmissible and pathogenic in humans, this virus has caused global public health emergencies causing millions of infections and thousands of deaths across the globe, in addition to the economic crisis.

We undertook a study on the COVID-19 disease whose objective was to determine the clinical and biological parameters of patients hospitalized at the level of the pneumo-phthisiology service of the CHU of Tizi-Ouzou and to define the factors associated with the severity of the disease, making it possible to establish the profile likely to develop a severe form of the pathology in the event of possible contraction of SARS-CoV-2.

Our results show, on the one hand, a high incidence of the disease during the summer period. On the other hand, 62.91% of the patients considered were 60 years old or older and 60.26% were male. We also show that chronic diseases, such as hypertension and diabetes, are factors that aggravate the status of patients infected with SARS-CoV-2. The study of biological parameters revealed a disturbance in the inflammatory balance with an increase in neutrophil and CRP levels and lymphopenia in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia.

**Keywords:** SARS-CoV-2, COVID-19, Hypoxemia, Pneumonia, Risk factors, Epidemiology, Clinical.