

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE DE BLIDA 1 - SAAD DAHLAB



FACULTE DE MEDECINE
DEPARTEMENT DE PHARMACIE

COVID-19 et perturbation des enzymes hépatiques

*Mémoire de fin d'études
Présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Docteur en Pharmacie
Session : Juillet 2021*

Présenté par :

- **DJELLAL Faiza.**
- **BENFARES Amani.**
- **ALOUAT Asma.**

Les membres du jury :

- Présidente : Pr. ABDI S, professeur en biochimie, chef de service de laboratoire central, Hôpital Frantz Fanon CHU Blida.**
- Examinatrice : Dr LARBAOUI, Maitre assistante en physiologie.**
- Encadreur : Dr BENNOUAR S, Maitre assistante en biochimie, Hôpital Frantz Fanon CHU Blida.**

Remerciements

Tout d'abord, nous tenons à remercier Dieu qui nous a donné le courage, la force et la patience pour mener à terme notre formation et pouvoir réaliser ce travail.

Nous tenons à exprimer nos profonds remerciements et notre reconnaissance à notre promotrice docteur Bennouar S qui nous a fourni le sujet de ce mémoire, pour sa disponibilité et pour ses précieux conseils et suggestions.

Nous tenons à remercier le président de jury Professeur ABDI.S Chef de service de laboratoire central. Hôpital Frantz Fanon. CHU Blida pour nous avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury.

Nous tenons à gratifier aussi les membres de jury pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre recherche en acceptant d'examiner notre travail.

Enfin, on adresse nos sincères sentiments de gratitude et de reconnaissances à toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail, surtout BENFARES M qui a pris part à cette étude pour le temps qu'il nous a accordé.

Je dédie cet humble travail

À mes chers parents, Merci d'être là pour moi, d'être toujours à mes côtés, merci pour tous les efforts que vous avez fourni pour que je puisse arriver là où je suis. Mais surtout, merci pour l'amour dont vous m'avez entourée chaque jour
À mes chers frères Mohamed Amine et Ibrahim, Vous avez toujours cru en moi, merci surtout à toi cher frère Mohamed Amine pour ton immense aide que je n'oublierai jamais. Aucune dédicace ne saurait exprimer mon estime et mon amour pour vous. Je vous souhaite une longue vie pleine de bonheur et de succès. Que Dieu vous protège

À ma deuxième famille, ma belle famille qui m'ont adopté et considéré comme leur fille, à ma belle mère et mon beau père qui m'ont toujours soutenu, à toutes mes belles sœurs sans exception qui m'ont beaucoup aidé, à mes beaux frères.
Que Dieu vous protège.

À mes deux belles sœurs et mes neveux, Je suis très heureuse d'avoir eu des belles sœurs merveilleuses comme vous. À mes chers petits neveux, mes petits bébés que j'aime trop. Que le Seigneur vous protège

À mes amies, et spécialement mes deux chères Wardiyat et ma petite Meryouma , je vous aime très fort

À mon trinôme Faiza et Asma

Et en fin, une énorme dédicace à ma petite famille, Un merci ne suffira jamais pour décrire ma reconnaissance envers toi mon cher mari, merci d'être toujours à mes cotés, merci pour ton soutien durant toutes ces années, Nous avons traversé des moments difficiles et nous nous sommes toujours battus pour y arriver, merci pour ta patience et ta présence pour moi et pour notre fils

Et à mon fils Mohamed Djawed, à la lumière de mes jours, à ma joie, ma force, mon tout, je t'aime mon petit cœur je te souhaite tout le bonheur du monde, je prie dieu pour que tu sois toujours heureux et en bonne santé, et pour que tu sois autant fier de ta maman qu'elle est fière de toi, et j'espère que tu sois un merveilleux grand frère pour ta petite sœur qu'elle va bientôt nous rejoindre, et j'en doute pas, merci d'illuminer ma vie et d'être la meilleure chose qui me soit arrivée

*Je dédie cet événement marquant de ma vie
À la mémoire de mes parents qui sont partis trop tôt, avant même de
partager cette joie avec moi. Ceux qui ont toujours sacrifié pour me
voir réussir, ma source de joie, de bonheur et de noblesse, qui je ne
cesse d'admirer de m'avoir guidée et conseillée dans ma vie, que dieu
vous garde en son vaste paradis
Merci à mes chers frères et mes chères sœurs pour leur appui et leur
encouragement
À mes chères amies, chacune par son nom
À mes tantes, à mes oncles et toute ma famille .que Dieu vous préserve
sante et longue vie À tous mes enseignants, tout au long de mes études
À ma chère promotrice qui ne nous a jamais manqué de conseils et
d'aide, merci
À tous qui m'ont aidé, encouragé, et qui ont contribué de près ou de
loin dans la réalisation de ce travail*

Je dédie ce travail...

À mon cher père :

Pour m'avoir soutenu durant toutes ces années. Merci d'être toujours là pour moi.

À mes chères sœurs.

À mes amies.

© 2021 ALOUAT ASMA

Liste des abréviations

AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases
ACE2	Enzyme de conversion de l'angiotensine 2
ALAT	alanine aminotransférase
ARN	Acide ribonucléique
ARNm	Acide ribonucléique messenger
ARN-seq	Séquençage de l'acide ribonucléique
ASAT	aspartate aminotransférase
ASC	aire sous la courbe
AVC	Accidents vasculaires cérébral
BD	bilirubine directe
BT	Bilirubine totale
CD	Cluster de différenciation
CFR	Ratio de létalité apparent, case fatality rate
CK19	Cytokératine 19
CNR	Centre National de Référence
CoVs	Coronavirus
CRP	Protéine C-réactive
CV	Cardio-vasculaires
E	Protéine de l'enveloppe
EER	Épuration extrarénale
FDA	Food and Drug Administration
FNS	formule de numération sanguine
GB	globules blancs
GGT	gamma-glutamyl transférase
GISAID	Global Initiative on Sharing All Influenza Data
GOD	Glucose-oxydase
GOT	Transaminase Glutamo-oxaloacétique
GPT	Transaminase Glutamo-pyruvique
GR	Globules rouges

g/l	gramme par litre
H1N1	Virus da la grippe A
H2O2	Peroxyde d'hydrogène
Hb	l'hémoglobine
HR	Hazard ratio
HR	Heptad repeat (la répartition heptad)
HTA	Hypertension
IC	Insuffisance cardiaque
IC	Intervalle de confiance
ICTV	Comité international de taxonomie des virus
IFCC	International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicines
IFN gamma	Interféron gamma
IFR	Ratio de létalité réel, infection fatality rate
IL	Interleukine
IMC	Indice de masse corporelle
kg/m²	kilogramme par mètre carré
ki67	Antigène Ki-67 fait partie des marqueurs de prolifération
LDH	lactate déshydrogénase
LSN	Limite supérieur de la normale
LT	Lymphocytes tueurs
M	protéine matricielle
MERS	Syndrome respiratoire du Moyen-Orient
mEq/l	Milli équivalent par litre
mg/dl	Milligramme par décilitre
MHC	Maladie hépatique chronique
MDH	Malate déshydrogénase
N	protéine de la nucléocapside
NA	acide nucléique
NADH	Hydrure de nicotinamide adénine dinucléotide
NF-κB	Facteur nucléaire kappa B
NGS	Séquençage de nouvelle génération
NLR	Neutrophile lymphocyte ratio
nm	nanomètre
NSP	Protéines non structurales
OMS	Organisation mondiale de la santé

OR	odds ration
ORF	Cadres de lecture ouverts
P	la valeur-p (en anglais p-value pour probability value)
PAL	phosphatase alcaline
PALB	Pré albumine
PP	Poly protéines
PT	Protéines totale
qRT-PCR	transcriptase-réaction en chaine par polymérase quantitative
R0	Taux de reproduction de base
RdRp	RNA dépendant RNA polymérase
ROC	Receiver operating characteristic
rRT-PCR	Real-time reverse transcription polymerase chain reaction
RSNA	Radiological Society of North America
RT-LAMP	Reverse Transcription Loop-Mediated Isothermal Amplification
RT-PCR	Reverse transcriptase-réaction en chaine par polymérase
S	Glycoprotéine Spike
SDRA	Syndrome de détresse respiratoire aigue
Se	Sensibilité
SFR	Société Française de Radiologie
SRAS	Syndrome respiratoire aigu sévère
SRIS	Syndrome de réponse inflammatoire systémique
Sp	Spécificité
STC	syndrome de tempête de cytokines
TAT	Turn-around-time
TDM	Tomodensitométrie
TLR	Tool-like receptor
TMA	Transcription mediated amplification
TMPRSS	Transmembrane protease serine
TNF-α	Facteur de nécrose tumorale α
UMC	Urgences médico-chirurgicales
USI	Unité de soins intensifs
U/L	unité /litre
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
λ	longueur d'onde

Table des matières

Introduction	1
I Partie théorique	2
1 COVID 19	3
1.1 Virologie	3
1.1.1 L'agent pathogène	3
1.1.2 Génome de SARS-CoV-2	3
1.1.3 Structure de SARS-COV-2	4
1.1.4 Pathogenèse	4
1.1.5 Les voies de transmission	6
1.2 Epidémiologie de COVID-19	8
1.2.1 Contagiosité	8
1.2.2 Comparaison épidémiologique entre différentes in- fections respiratoires virales	8
1.2.3 La période d'incubation	9
1.2.4 Le réservoir	9
1.2.5 La pandémie de la COVID-19	10
1.2.6 Epidémiologie en Algérie	11
1.3 Symptomatologie	12
1.4 Diagnostic	15
1.4.1 Diagnostic biologique	16
1.4.2 Diagnostic radiologique	20
1.5 Complications de la COVID-19	22
1.5.1 Complications cardio-vasculaires (CV)	22
1.5.2 Complications neurologiques	23
1.5.3 Complications rénales	23
1.5.4 Complications hépatiques	24

1.6	L'impact de COVID-19 sur la mortalité	24
1.6.1	Le taux de létalité	24
1.6.2	Les facteurs liés au mauvais pronostic	24
1.6.3	Les estimations du taux de létalité de COVID-19 dans certains pays de monde	26
2	COVID-19 et perturbation des enzymes hépatiques	28
2.1	Pathogenèse et étiologie des lésions hépatiques chez les pa- tients atteints de la COVID-19	28
2.2	Mécanismes putatifs du dysfonctionnement hépatique lié à la COVID-19	29
2.2.1	Dysfonctionnement hépatique médié par l'ACE 2	29
2.2.2	Dysfonctionnement hépatique lié au syndrome de réponse inflammatoire systémique (SRIS)	35
2.2.3	Dysfonction d'hypoxie-reperfusion	36
2.2.4	Lésions hépatiques d'origine médicamenteuse	37
2.3	COVID-19 et les marqueurs hépatiques	38
2.3.1	Relation entre la sévérité de l'infection de COVID- 19 et l'élévation des enzymes hépatique	38
2.3.2	La relation entre la mortalité chez patient avec COVID- 19 et l'élévation des enzymes hépatiques	39
2.3.3	relation entre l'inflammation et la perturbation des enzymes hépatiques chez les patients avec COVID-19	39
2.4	COVID-19 et LDH	40
II	Partie Pratique	41
1	Objectifs	42
2	Matériel et méthodes	43
2.1	Type et cadre de l'étude	43
2.2	Critère d'inclusion	43
2.3	Diagnostic de confirmation et critères de suivi et d'évaluation	43
2.4	Paramètres étudiés	43
2.5	Méthodes de dosage	44
2.6	Analyse statistique	48
3	Résultats	49
3.1	Analyse descriptive	49

TABLE DES MATIÈRES

3.2	Caractéristiques de la population étudiée	49
3.3	Données démographiques	50
3.4	Données cliniques	50
3.5	Performance des paramètres biochimiques de la fonction hépatique dans la prédiction précoce de la gravité de la COVID-19	59
4	Discussion	60
	Conclusion	66

Table des figures

1.1	Représentation schématique de la structure et le génome SARS-CoV 2 [1]	4
1.2	Représentation schématique du cycle de réplication de COVID-19 [2]	6
1.3	Cinétique des marqueurs diagnostiques en fonction du stade de l'infection [3]	17
1.4	Interprétation du résultat des tests rapides de détection d'antigène [4]	20
1.5	Images de tomodensitométrie (TDM) thoracique chez un homme de 34 ans ayant de la fièvre pendant 4 jours. Un résultat positif du test de RT-PCR pour le SARS-Cov-2 [5]	21
1.6	Taux de mortalité du coronavirus COVID-19 en Chine en février 2020, selon les pathologies sous-jacentes [6]	25
2.1	Analyse de l'expression et la distribution de l'ACE2 sur la base des données de séquençage monocellulaire du tissu hépatique [7]	30
2.2	Détection immun histochimique de l'expression de l'ACE2 dans différents organes et tissus humains (de The Human Protein Atlas) [7].	31
2.3	Expression hépatique de l'ACE2, lésions hépatiques et indices de prolifération à différents moments après une hémi-hépatectomie dans un modèle murin [7]	32
2.4	L'analyse d'enrichissement de la fonction génique de 77 facteurs de transcription fortement corrélée à l'expression de l'ACE2 [7]	33
2.5	Corrélation entre le niveau d'expression d'Ace2 dans le tissu hépatique du modèle de souris hémi-hépatectomie et les facteurs de transcription Hoxb7, Sox17 et Esrrb [7]	34

TABLE DES FIGURES

2.6	Mécanisme hypothétique de la régulation positive de l'expression de l'ACE2 dans les hépatocytes causée par une lésion hépatique et une infection par le SRAS-CoV-2 [7] .	35
2.7	Schéma montrant le syndrome de réponse inflammatoire systémique induit par le SRAS-CoV2 [8]	36
1	Constitution de la population étudiée	49
2	L'âge moyen entre les patients sévères et non sévères . . .	51
3	Comparaison des données en fonction du sexe entre patients sévères et non sévères	51
4	Comparaison des paramètres hépatiques entre les cas sévères et non sévères	53
5	La glycémie moyenne entre les cas sévères et non sévères .	54
6	Comparaison des marqueurs nutritionnels et inflammatoires entre les cas sévères et non sévères	56
6	Comparaison des marqueurs nutritionnels et inflammatoires entre les cas sévères et non sévères (Suite)	57
7	Comparaison des marqueurs de la fonction rénale entre les cas sévères et non sévères	58
8	Courbe ROC des marqueurs hépatiques dans la prédiction de la sévérité du COVID-19	59

Liste des tableaux

1.1	Comparaison épidémiologique entre les infections virales [9]	9
1.2	Données de la pandémie de COVID-19 dans certains pays de monde de 30 décembre 2019 au 22 mars 2021 [10]	12
1.3	Résumé de la prévalence des symptômes signalés [11]	14
1.4	Les principaux symptômes de COVID-19, des plus fréquents au plus rares [12]	15
1.5	Principaux avantages et inconvénients des méthodes de détection moléculaires du SARS-CoV-2 [13] [14]	18
1.6	Interprétation clinique des résultats des tests diagnostiques [14]	21
1.7	Risques de décès par rapport à l'âge [15]	26
1.8	Les 10 pays qui ont les taux de létalité les plus forts [16]	27
1.9	Nombre de décès par continent [17]	27
1	Répartition des patients selon la sévérité	50
2	Répartition des patients selon le sexe	50
3	L'âge moyen entre les patients sévères et non sévères	50
4	Comparaison des données en fonction du sexe	51
5	Comparaison des paramètres hépatiques entre les cas sévères et non sévères	52
6	La glycémie moyenne entre les cas sévères et non sévères	53
7	Comparaison des marqueurs nutritionnels inflammatoires entre les cas sévères et non sévères	55
8	Comparaison des marqueurs de la fonction rénale entre les cas sévères et non sévères	58
9	Seuil et performance des marqueurs hépatiques dans la prédiction de la sévérité de la COVID-19	60

Introduction

Les coronavirus sont une vaste famille de virus susceptibles de provoquer des maladies diverses chez l'homme, allant d'un simple rhume au syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS) et au syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS). Un nouveau coronavirus (COVID-19) a été identifié en 2019 à Wuhan, en Chine [12].

Le nouveau coronavirus SARS-CoV-2, responsable de la COVID-19, est à l'origine de la pandémie actuelle [18]. Cette pandémie a abouti à un nombre considérable d'hospitalisations, notamment dans les unités de soins intensifs, avec de nombreux décès à déplorer, en particulier parmi la population âgée.

La majorité des personnes atteintes de la COVID-19 ne ressentiront que des symptômes bénins ou modérés et guériront sans traitement particulier [12].

La COVID-19 est une maladie très contagieuse et présente diverses manifestations cliniques [12]. Si les manifestations pulmonaires sont le plus souvent au premier plan, des autres complications peuvent apparaître en deuxième intention comme les complications hépatiques qui ont été observées et associées à un plus mauvais pronostic. Ces derniers mois, de nombreuses études et méta-analyses ont été publiées sur l'impact de la COVID-19 sur la fonction hépatique.

Le but de cette étude est d'étudier l'impact de l'infection au SARS-CoV-2 sur les marqueurs de la fonction hépatique et de déterminer la relation entre les perturbations de ces paramètres et la sévérité de COVID-19, et leur efficacité dans la prédiction précoce de sa gravité.

Première partie

Partie théorique

Chapitre 1

COVID 19

1.1 Virologie

1.1.1 L'agent pathogène

Les coronavirus (CoVs) : ce sont des virus provoquant des infections respiratoires et digestives chez de nombreux mammifères et oiseaux, sont divisés en quatre genres (Alpha-CoVs, Beta-CoVs, Gamma-COVs et Delta-COVs) ; Six CoVs sont responsables d'infections humaines : deux Alpha-CoVs (HCoV-NL63, HCoV-229E) et quatre Beta-CoVs (HCoV-OC43, HCoV-HKUI, SARS-CoV-1, MERS-CoV) [1]. En janvier 2020, une nouvelle beta CoVs, le SARS-CoV-2, a été isolé en Chine chez des patients de la ville de Wuhan et qui présentaient une forme de pneumonie virale sévère [1].

1.1.2 Génome de SARS-CoV-2

SARS-CoV-2 est un virus enveloppé à ARN monocaténaire positivement polarisé de 29,9 kb [1]. Le génome des CoVs comporte un nombre variable de cadres de lecture ouverts (ORF). Les deux tiers de l'ARN viral sont situés dans le premier ORF (ORF1a/b), et codent pour deux protéines de type pp1a et pp1b, ainsi que pour 16 protéines non structurales (NSP). Le reste du génome code pour quatre protéines essentielles à rôle structural, dont la glycoprotéine Spike (S), la protéine de l'enveloppe (E), la protéine matricielle (M) et la protéine de la nucléocapside (N), en plus de plusieurs protéines accessoires, qui interfèrent avec la réponse immunitaire de l'hôte [13]. Le génome ainsi que la structure du virus sont présentés dans la figure 1.1.

1.1.3 Structure de SARS-COV-2

Il s'agit d'un virus sphérique, enveloppé, de 60-220 nm de diamètre. Il comprend de l'extérieur vers l'intérieur : -La glycoprotéine Spike (S) qui donne au virus l'aspect caractéristique en couronne en microscopie électronique. La protéine S est une protéine spécifique du SARS-CoV-2, elle peut se lier à des récepteurs cellulaires de l'hôte de type enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2). Elle est constituée de deux sous-unités : la sous-unité S1 qui contient le domaine de liaison aux récepteurs cellulaires, et la sous-unité S2 impliquée dans la fusion des particules virales aux membranes cellulaires [1] [13].

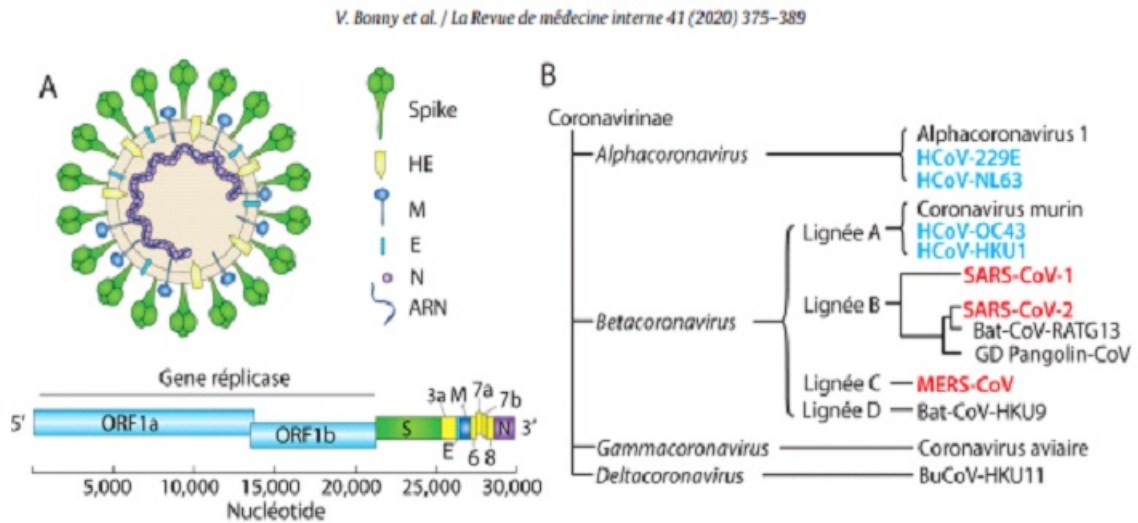


FIGURE 1.1 – Représentation schématique de la structure et le génome SARS-CoV 2 [1]

1.1.4 Pathogenèse

Le mécanisme de pénétration dans la cellule

Le virus s'attache spécifiquement aux récepteurs des cellules cibles grâce à une interaction de haute affinité entre la protéine S virale et le récepteur cellulaire de l'hôte ACE2. Le clivage de la protéine S par les protéases de la cellule hôte active la fusion au niveau de deux sites en tandem, heptadrepeat1 (HR1) et HR2 [13].

Étant donné que le récepteur ACE 2 représente le principal récepteur cellulaire du SARS-CoV-2, il a été suggéré qu'une forte expression d'ACE2 pourrait conduire à une susceptibilité accrue à l'infection. Ceci

pourrait expliquer que les patients diabétiques ou atteints de cancer, qui expriment plus fortement ACE2, soient à plus haut risque de formes sévères [1].

La distribution tissulaire de l'ACE2 n'est pas strictement corrélée à la symptomatologie provoquée par l'infection au SARS-CoV-2. En effet, bien que l'ACE2 soit fortement exprimé dans le tube digestif, les reins, le cœur, le foie, la vésicule biliaire, les glandes séminales et les testicules, la COVID-19 se manifeste initialement par des atteintes respiratoires, dont les formes sévères peuvent se compliquer d'atteintes neurologiques, digestives, cardiologiques, hépatiques, oculaires, et/ou cutanées. De plus, l'ARN du SARS-CoV2 était fortement détecté dans les poumons, et à moindre degré dans le foie, le rein et le cœur. Cette disparité entre la répartition tissulaire de l'ACE2 et les atteintes organiques provoquées par le SARS-CoV-2 fait évoquer la possibilité d'une invasion cellulaire indépendante de ces récepteurs [1]. Paradoxalement, si la forme membranaire d'ACE2 permet la pénétration du virus dans la cellule, la forme soluble pourrait, quant à elle, être un facteur protecteur de la COVID-19. Cette hypothèse a été émise suite à l'observation d'un faible taux circulant d'ACE2 chez les patients obèses ou hypertendus contrairement aux enfants et aux femmes [1]. En plus de l'ACE2, le SARS-CoV-2 pourrait également utiliser d'autres récepteurs cellulaires de la protéine Spour infecter les cellules n'exprimant pas ACE2 Exemples : lymphocytes T comme la CD26, Ezrin et cyclophiline [1].

Cycle de réplication

Le cycle de réplication de SARS -CoV-2 dans la cellule (figure 1.2) comporte les étapes de fixation, de pénétration et de décapsidation suivies par les étapes de synthèses des macromolécules (acides nucléiques et protéines). Le cycle comprend trois phases : précoce-immédiate, immédiate et tardive [1].

Après la fusion et le largage de la nucléocapside dans le cytosol de la cellule hôte, la machinerie cellulaire traduit le gène de la réplicase en deux polyprotéines (pp1a et pp1ab) clivées en nombreuses protéines indispensables au cycle viral (notamment deux protéases virales et une ARN-polymerase ARN-dépendant) s'assemblant en un large complexe de transcription et de réplication. Ce complexe permet d'une part de reproduire l'ARN viral et d'autre part, par le biais de la formation de petits

brins d'ARN anti-sens appelés ARN sous-génomiques, la production de protéines de structure des nouveaux virions. Finalement les brins d'ARN synthétisés sont combinés avec la protéine N pour former la nucléocapside et l'assemblage avec les glycoprotéines d'enveloppe permet le bourgeonnement de nouvelles particules virales. La connaissance du cycle viral permet de déterminer les cibles thérapeutiques inhibant sa réplication [13].

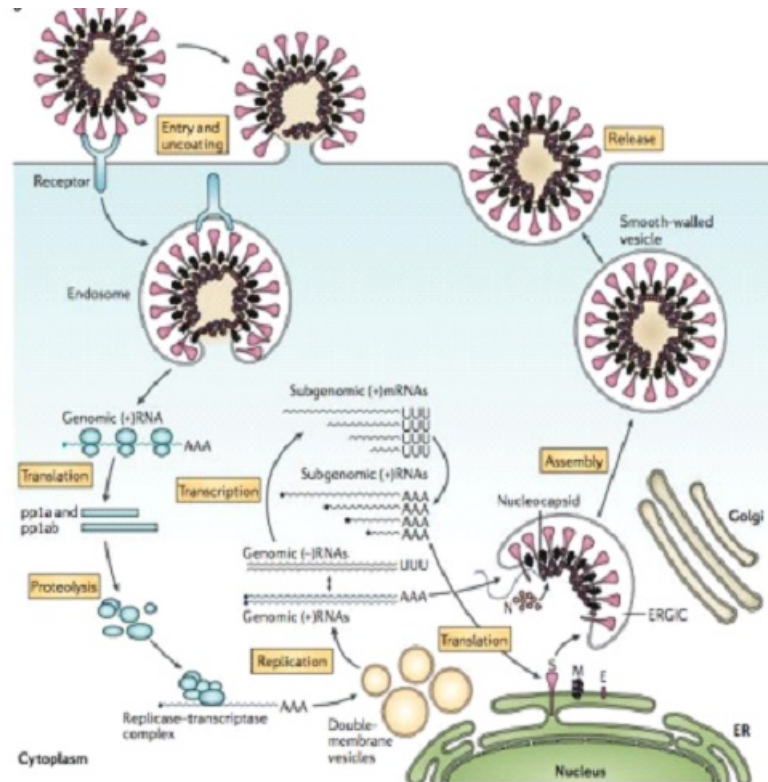


FIGURE 1.2 – Représentation schématique du cycle de réplication de COVID-19 [2]

1.1.5 Les voies de transmission

Initialement, on pensait que ce virus est transmis de l'animal à l'homme, puisque plus de la moitié des sujets atteints avaient fréquenté le marché de fruits de mer. Actuellement, il est admis que la transmission interhumaine est la principale voie de transmission de COVID-19. Le virus peut pénétrer dans l'organisme de l'homme par contact avec les yeux, nez, bouche avec des mains contaminées, par inhalation des gouttelettes de salive d'un malade, ou en cas de contact avec des surfaces infectées [13].

Les gouttelettes ou postillons

Le mode de transmission principal du coronavirus est celui des gouttelettes de salive expulsée par une personne infectée au virus lorsqu'elle tousse ou parle. Donc on considère qu'un contact étroit avec une personne malade à moins d'un mètre lors d'une toux d'un éternuement ou une discussion en l'absence de mesures de protection est nécessaire pour transmettre la maladie [12].

Les contacts et les surfaces

Le virus peut se fixer sur une surface contaminée par des gouttelettes de salive comme les mains, les mouchoirs ; les poignées de portes, les rampes. si l'on touche ces parties contaminées et qu'on porte sa mains a son visage (nez, yeux, bouche), le risque d'être infecté est présent .A noter que le virus survit 9 heures sur la peau, il est donc nécessaire d'appliquer des désinfectants pour les mains à base d'alcool. Par ailleurs, le virus peut survive jusqu'à a 28 jours dans un milieu frais et sombre sur des écrans de téléphone, du verre, de l'acier. . . etc [12].

Les aérosols

Les nuages microscopique gouttelettes de particules virales libérées en respirant peuvent atteindre jusqu'à 2 mètres de distance. Elles peuvent être en suspension quelques minutes voire des heures, cela dépendra de la ventilation. Cependant, on ignore la dose de particules virales nécessaires pour provoquer une infection [12].

La transmission par l'air

Le coronavirus peut se transmettre via l'air expiré, certains scientifiques internationaux ont appelé la communauté médicale et internationale compétentes à reconnaître le potentiel de transmission aérienne de la COVID-19. Le 21 juillet 2020, des chercheurs américaines ont apporté de nouvelles preuves à ce sujet. De l'air a été prélevé des chambres de 5 patients hospitalisés pour une infection à SARS –CoV2. Des microgouttelettes de moins de 5 microns, voire d'un micron de diamètres contenant du virus ont pu être rassemblés. Des mesures de prévention doivent donc être prises par une ventilation efficace des lieux fermés [12].

La transmission via les aliments

La transmission par un aliment implique nécessairement la contamination de cet aliment par une personne infectée ; lors de sa manipulation ou de la préparation du repas mais ce virus étant sensible aux températures de cuisson, un traitement à 63°C pendant 4 min permet de dénaturer le virus [12].

1.2 Epidémiologie de COVID-19

1.2.1 Contagiosité

Le taux de reproduction (R_0) est un indicateur qui apprécie le potentiel de contagiosité d'un agent infectieux. C'est le nombre moyen de sujets auxquels un malade risque de transmettre la maladie dans une population non immunisée contre le virus. Si le R_0 est supérieur à 1, alors la maladie tend à s'étendre d'elle-même en l'absence d'action. Il faut dire que le confinement réduit sensiblement ce fameux indice [13].

Le R_0 de la COVID-19 est entre 2 et 3 (nombre moyen d'infections secondaires produites lorsqu'un individu infecté est introduit dans une population où l'ensemble des individus sont sensibles) [2]. Des études supposent que le risque de contamination est plus important durant les premiers jours d'apparition des signes cliniques et pourrait persister plus de trois semaines [13].

1.2.2 Comparaison épidémiologique entre différentes infections respiratoires virales

De nombreuses personnes se questionnent sur la différence entre la COVID-19 et la grippe saisonnière. Comme présenté dans le Tableau 1.1, quatre principaux points les distinguent. Premièrement, le taux de reproduction du SRAS-CoV-2 est de deux à cinq fois plus élevé que celui du virus de l'influenza. Cela signifie qu'une personne atteinte de la COVID-19 va infecter en moyenne, entre 2 et 5,7 personnes, tandis qu'une personne atteinte de la grippe saisonnière pourrait infecter 1,3 personne. Deuxièmement, le taux de létalité (c.-à-d., la proportion de personnes qui décèdent de la maladie par rapport à tous ceux qui l'ont contractée) est environ 10 à 20 fois plus élevé pour la COVID-19. Troisièmement, le

temps d’incubation de la COVID-19, qui varie de 2 à 14 jours, est beaucoup plus long que la grippe saisonnière. Enfin, le taux d’hospitalisation de la COVID-19 varie grandement selon les pays et les phases de propagation de la pandémie. Toutefois, celui-ci est environ 3 à 10 fois supérieur que la grippe saisonnière, puisque la COVID-19 engendre souvent des complications telles que des pneumonies [9].

TABLE 1.1 – Comparaison épidémiologique entre les infections virales [9]

Maladie	Maladie à coronavirus (COVID-19)	Grippe saisonnière	SRAS	MERS
Taux de reproduction R_0	2 à 5,7	1,3	3	0,3 à 0,8
Taux de létalité	Autour de 1%	0,05 à 0,1%	9,6 à 11%	34,4%
Temps d’incubation	2 à 14 jours	1 à 4 jours	2 à 7 jours	6 jours
Taux d’hospitalisation	6 à 19%	2%	La plupart des cas	La plupart des cas
Taux potentiel d’infection communautaire	35 à 80%	10 à 20%	10 à 60%	4 à 13%

1.2.3 La période d’incubation

C’est l’intervalle entre la date d’un premier contact potentiel avec un patient suspect ou confirmé de COVID-19 et la date d’apparition des signes cliniques, notion importante pour déterminer la durée de l’isolement afin de contrôler la propagation de l’infection. La période d’incubation varie de deux à quatorze jours (médiane cinq jours). D’autres études réalisées sur un large échantillon ont suggéré une moyenne de trois jours, avec une extrême arrivant à 24 jours [13].

1.2.4 Le réservoir

Plusieurs études ont suggéré que le réservoir du SARS-CoV-2 est la chauve-souris, puisque, les coronavirus de la chauve-souris sont les plus proches phylogénétiquement de la SARS-CoV2, notamment le RaTG13-CoV (96% d’homologie). Cependant, les lieux de vie des chauves-souris étant éloignés des communautés humaines, le passage inter-espèce a probablement nécessité un hôte intermédiaire, comme l’ont été la civette palmée pour le SARS-CoV-1 ou le dromadaire pour le MERS-CoV [1].

Dans le cas du SARS-CoV-2, le pangolin, mammifère sauvage notamment consommé en Chine et dont la niche écologique recouvre celle des chauves-souris, pourrait avoir joué ce rôle ; cette hypothèse a vu le jour suite à l'isolement, chez le pangolin, d'une souche de coronavirus très proche phylogénétiquement au SARS-CoV2 humain, avec 92% d'homologie. Ce saut inter-espèce serait probablement produit en Chine, au marché de Huanan, puisque la majorité des premiers cas de COVID-19 y ont été détecté [1].

1.2.5 La pandémie de la COVID-19

Au fil de son histoire, l'humanité a dû faire face à de nombreuses pandémies. «Une pandémie est une épidémie survenant dans le monde entier ou sur une zone très large, traversant des frontières internationales et affectant généralement un grand nombre de personnes ». Parmi les pandémies les plus connues, on retrouve la peste noire, la grippe espagnole de 1918, le virus d'immunodéficience humaine (VIH) qui perdure depuis les années 1980, et la grippe A (H1N1) de 2009 [9].

La pandémie de la maladie à coronavirus est toutefois sans précédent pour ces 100 dernières années en termes d'impacts sur l'activité humaine [9]. Le 31 décembre 2019, les autorités chinoises ont informé l'Organisation mondiale de la santé (OMS) de cas groupés de pneumonies d'étiologie inconnue ; la grande majorité des patients ayant été exposée à des animaux vivants d'un marché de la ville de Wuhan, en Chine. Le 7 janvier 2020, l'émergence d'un nouveau coronavirus était identifiée ; le virus-nCoV déclaré comme l'agent responsable de cette nouvelle maladie respiratoire. Le partage immédiat par les autorités chinoises des séquences génomiques complètes du virus-nCoV, via leur dépôt sur la plateforme GISAID (Global Initiative on Sharing All Influenza Data) (initialement dédiée au suivi de l'évolution génétique des virus de la grippe), a permis aux divers laboratoires experts mondiaux de développer au plus vite des tests de détection de ce nouveau virus [19].

L'épidémie a rapidement évolué, affectant d'autres régions de la Chine. Le 13 janvier 2020, la Thaïlande déclarait un premier cas importé de Wuhan. Le 27 janvier 2020, la surveillance épidémiologique internationale faisait état de 41 cas importés, 27 en Asie, 6 en Amérique du Nord, 5 en Océanie et 3 en Europe, tous en provenance de Chine [19].

Le 30 janvier 2020, le directeur général de l’OMS déclarait l’épidémie de 2019-nCoV comme urgence de santé publique à portée internationale. Entre temps, le 24 janvier 2020, le ministère français chargé de la Santé avait confirmé trois premiers cas de patients infectés par le coronavirus de Wuhan. Les premiers cas en Europe ont été détectés en France par le Centre National de Référence (CNR) des Virus des infections respiratoires de l’Institut Pasteur [19].

Le 12 février 2020, compte tenu du lien phylogénétique du virus 2019-nCoV avec le coronavirus responsable du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS ayant causé une épidémie en 2002-2003) et d’autres coronavirus apparentés, le Comité international de taxonomie des virus (ICTV) attribuait la nouvelle dénomination SARS-CoV-2 au virus ; la maladie associée nommée COVID-19, causant chez l’adulte 10% à 30% des infections des voies respiratoires supérieures. Il existe une grande diversité de coronavirus animaux, la plus grande étant observée chez les chauves-souris, suspectées d’être le réservoir de ces virus. Les mammifères péri domestiques peuvent également servir d’hôtes intermédiaires (pangolin), facilitant alors les événements de recombinaison et de mutation et ainsi l’expansion de leur diversité génétique [19].

Le 11 mars 2020, alors que 114 pays dénombraient des cas de la maladie, l’OMS a déclaré l’état de pandémie [9]. En date du 22 mars 2021, on comptait officiellement 123 287 417 cas et 2 716 696 décès à travers le monde. Toutefois, il est probable que le nombre réel d’infections soit beaucoup plus élevé, puisque le nombre de tests réalisé est faible dans plusieurs pays et que plusieurs personnes asymptomatiques n’ont probablement pas été diagnostiquées [9] [10].

Du 30 décembre 2019 au 22 mars 2021, plus de 123 millions de cas de COVID-19 et 2,7 millions de décès ont été signalés dans le monde. Près de la moitié de ces cas (48%) et de ces décès (55%) ont été signalés en Amérique : les états –unis d’Amérique, le Brésil et l’Inde représentant le plus grand nombre de nouveaux cas et de décès dans la région [10]. (Tableau 1.2)

1.2.6 Epidémiologie en Algérie

En Algérie, le premier cas de COVID-19 a été déclaré le 25 février 2020, Un Italien salarié d’ENI, originaire de Lombardie, l’une des zones les plus

TABLE 1.2 – Données de la pandémie de COVID-19 dans certains pays de monde de 30 décembre 2019 au 22mars 2021 [10]

Lieux	Confirmés	Décès	Rétablis	Taux de mortalité par cas confirmés
200+	123 287 417	2 716 696	69 874 318	-
Etats-Unis	30 054 603	548 171	-	1,82%
Inde	11 599 130	159 755	11 130 288	1,38%
Brésil	11 998 233	294 115	10 449 933	2,45%
Russie	4 466 153	95 391	4 077 185	2,14%
Royaume-Uni	4 291 271	126 122	-	2,94%
Algérie	116 066	3 055	80 566	2,63%

touchées en Italie, arrivé le 18 février, sur la base Menzel Ledjmet Est dans la wilaya d’Ouargla, a été confirmé positif au SARS-CoV-2. L’homme a été isolé pendant quatre jours dans la base de vie avant d’être rapatrié en Italie par un vol spécial et les travailleurs ont eux aussi été confinés [20].

À partir du 1er mars 2020, un foyer de contagion se forme dans la wilaya de Blida, seize membres d’une même famille ont été contaminés par le coronavirus lors d’une fête de mariage à la suite de contacts avec des ressortissants algériens en France, deux nouveaux cas de COVID-19 confirmés, une femme de 53 ans et sa fille de 24 ans [20].

Le 3 mars, deux nouveaux cas ont été confirmés, ce qui porte à cinq le nombre total de cas confirmés, les deux nouveaux cas sont issus de la même famille, le père et sa fille, et qui résidaient en France, une enquête est déclenchée pour déterminer l’identité des personnes en contact avec eux ; Le 12 mars, cinq nouveaux cas de COVID-19, dont un décès, âgé de 78 ans et placé en isolement à l’hôpital de Blida. Deux cas ayant séjourné en France, un dans la wilaya de Souk Ahras, l’autre dans la wilaya de Tizi Ouzou et trois dans celle de Blida. Bilan de la soirée, 26 cas confirmés. Un deuxième décès est enregistré dans la wilaya de Skikda, un homme âgé de 55 ans ayant séjourné en France aussi. Progressivement, l’épidémie se propage pour toucher toutes les wilayas algériennes [20].

1.3 Symptomatologie

Les symptômes de la COVID-19 varient selon les individus, allant d’une infection asymptomatique à une insuffisance respiratoire sévère.

Une étude de cohorte de population italienne menée dans la ville de Vò Euganeo par le Dr Lavezzo et ses collègues, a montré qu'environ 50 à 75% des individus avec des résultats positifs de prélèvement de la gorge par reverse transcriptase-réaction en chaîne par polymérase (RT-PCR) restent asymptomatiques, tandis que d'autres développent une grippe légère. Les symptômes courants de la maladie sont la fièvre, la toux, la fatigue, une légère dyspnée, un mal de gorge, des maux de tête et une conjonctivite. Il est donc difficile de différencier la COVID-19 des autres maladies respiratoires. Une atteinte gastro-intestinale a été rapportée dans un pourcentage plus faible de cas, avec diarrhée, nausées et vomissements. Les signes sévères qui peuvent être observés sont représentés par : une dyspnée, une pneumonie interstitielle sévère, un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) et un dysfonctionnement multi organique [11].

La grande majorité des personnes développant une forme clinique sévère ont généralement une ou plusieurs comorbidités, telles que l'hypertension (HTA), le diabète et les affections cardiovasculaires [11].

Li et coll. ont émis l'hypothèse que le SRAS-CoV-2 pourrait avoir un potentiel neuro-invasif car l'entrée virale dans le système nerveux central pourrait contribuer en partie au développement d'une : insuffisance respiratoire chez certains patients. L'hyposmie et la dysgueusie rapportées chez les personnes atteintes de COVID-19 pourraient également indiquer un neurotropisme potentiel de ce virus qui pourrait envahir le nerf olfactif et le bulbe ou, alternativement, les fibres sensorielles du nerf vague, qui à partir du tronc cérébral innervent différents organes des voies respiratoires, y compris le larynx, la trachée et les poumons. Cependant, le potentiel neuro invasif du SRAS-CoV-2 reste mal compris et mérite une enquête plus approfondie [11].

L'évolution de l'infection est légère ou asymptomatique dans environ 80 à 90% des cas. Elle ne devient grave que dans environ 10% des cas, avec dyspnée, hypoxémie et atteinte radiologique étendue (> 50%) du parenchyme pulmonaire. Une condition critique se développe dans environ 5% des cas, avec une insuffisance respiratoire, une pneumonie, un état de choc, une défaillance multi organique et, dans les cas les plus graves, la mort, qui est presque toujours causée par une progression vers le SDRA et une défaillance multi-organique. Le développement d'une insuffisance respiratoire sans perception subjective de dyspnée («hypoxémie silencieuse») a également été rapporté [11].

TABLE 1.3 – Résumé de la prévalence des symptômes signalés [11]

-	Guan et al.	Chen et al.	Shi et al.	Huang et al.	Yang et al.
Patients(n)	1081	99	21	41	52
Fièvre	473(44%)	82(83%)	18(54%)	40(98%)	46(89%)
Dyspnée	205(19%)	31(31%)	9(43%)	22(54%)	33(64%)
Toux	747(69%)	81(82%)	15(71%)	31(76%)	40(77%)
Expectoration	370(34%)	-	3(14%)	11(27%)	-
Rhinorrhée	53(5%)	4(4%)	5(24%)	-	3(6%)
Maux de gorge	153(14%)	5(5%)	-	-	-
Céphalée	150(14%)	8(8%)	2(10%)	2(5%)	3(6%)
Diarrhée	42(4%)	2(2%)	1(5%)	1(2%)	-
Nausée-Vomissement	55(5%)	1(1%)	2(10%)	-	2(4%)
Myalgie	164(15%)	11(11%)	-	-	6(12%)

Chez les enfants et les adolescents

L'information sur la COVID-19 demeure limitée chez les enfants et les adolescents. Selon les données disponibles, ceux-ci représentent un faible pourcentage des cas, soit moins de 1%. En général, la gravité et le taux de mortalité de cette maladie sont moindres dans cette tranche d'âge que chez les adultes. Tout comme les adultes, les enfants et les adolescents peuvent présenter des symptômes tels que la fièvre, une toux sèche et de la fatigue, ainsi que des douleurs abdominales et de la diarrhée dans certains cas [12].

Chez les femmes enceintes et les nouveau-nés

À ce jour, les données disponibles sur la COVID-19 sont insuffisantes pour démontrer s'il y a plus de risque de complications pour la femme enceinte et l'enfant à naître. Toutefois, les symptômes de COVID-19 chez les femmes enceintes semblent similaires à celles rapportées chez les patientes adultes non enceintes [12]. À ce jour, il n'y a pas de preuve sur la transmission foëto-maternelle (transmission verticale). La présence du virus n'a pas été détectée dans le liquide amniotique, le placenta ou le lait maternel des femmes enceintes infectées. De plus, aucun cas de malformation congénitale causée par le virus n'a été observé. Cependant, la possibilité d'une transmission verticale demeure activement à l'étude puisque des rapports de cas en Chine ont fait état de cinq nouveau-nés positifs à la COVID-19 à 16 heures, 36 heures et deux jours de vie. Toutefois, puisque les mesures prises pour éviter l'infection chez ces nouveau-nés demeurent inconnues, il est impossible de confirmer qu'il s'agit de cas de

TABLE 1.4 – Les principaux symptômes de COVID-19, des plus fréquents au plus rares [12]

Fièvre (87,9%)
Toux (67,7%)
Fatigue (38,1%)
Expectoration (33,4%)
Dyspnée (18,6%)
Myalgie (14,8%)
Mal de gorge (13,9%)
Céphalée (13,6%)
Frissons (11,4%)
Nausée/Vomissements (5,0%)
Congestion nasale (4,8%)
Diarrhée (3,7%)
Hémoptysie (0,9%)
Congestion conjonctivale (0,8%)
Asymptomatique (% inconnu)
Perte de l'odorat (anosmie) et du goût (agueusie) (% inconnu)

transmissions verticales du virus. Soulignons également que ces nouveaux-nés à terme ont présenté des symptômes typiques, y compris la fièvre et la léthargie, et qu'une radiographie pulmonaire a révélé une pneumonie à deux jours de vie [12].

1.4 Diagnostic

La pandémie de COVID-19 a posé l'un des plus grands défis du système de santé du monde entier. Son échelle de transmission et sa nature toujours changeante ont rendu cruciale son identification et sa détection [21]. Afin d'essayer de contenir la transmission virale, d'autant plus que ses symptômes sont non spécifiques et communs à d'innombrables autres étiologies, de très nombreux tests diagnostiques ont été développés et mis sur le marché dans un délai très court. La RT-PCR sur prélèvement rhino-pharyngé est la méthode de référence pour le diagnostic et le dépistage de l'infection à SARS-CoV 2 mais les tests développés présentent de grande variabilité en termes de sensibilité et de délai de rendu des résultats. Les tests antigéniques présentent en général une sensibilité plus faible mais présentent l'avantage d'une mise en œuvre plus simple et plus rapide. Devant des tableaux évocateurs de COVID-19 avec un ré-

sultat de RT-PCR négatif, une sérologie peut être recommandée avec le dosage des immunoglobulines (Ig) (IgM et des IgG). La sérologie est également un outil pertinent pour les études épidémiologiques. Néanmoins il est important de rappeler que le taux d'anticorps anti-SARS-CoV-2 décroît avec le temps et peut ainsi impacter les résultats d'études séro-épidémiologiques [14]. Ainsi, Le scanner joue un rôle indéniable dans la prise en charge des patients grâce à son excellente sensibilité, notamment dans le diagnostic précoce et le suivi de la maladie, néanmoins, il manque de spécificité et doit être complété par des examens biologiques selon les dernières recommandations internationales [21].

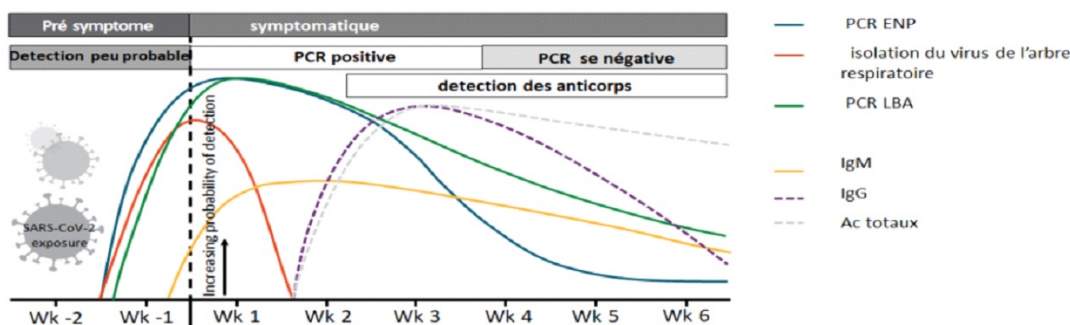
1.4.1 Diagnostic biologique

Les méthodes de détection moléculaires du SARS-CoV-2

Le test de référence de dépistage du SARS-CoV-2 repose sur la détection de l'ARN viral par RT-PCR sur prélèvements rhino-pharyngés dont les performances seraient meilleures que sur prélèvements oropharyngés. Le prélèvement doit prendre en compte la dynamique de l'excrétion respiratoire. Elle atteint son maximum à la fin de la première semaine après contamination, juste avant et pendant les trois premiers jours qui suivent l'apparition des symptômes. Elle diminue ensuite lorsque la réponse immunitaire (IgM puis IgG) apparaît (figure 1.3). Au-delà de la première semaine, on observe une meilleure détection au niveau des prélèvements profonds et des selles [14].

RT-PCR Dès l'identification de l'agent pathogène, les chercheurs chinois ont partagé le génome viral en accès libre. Depuis, deux protocoles sont proposés : la RT-PCR en temps réel et le séquençage de nouvelle génération [13]. Les premières publications ont montré que le diagnostic était possible en ciblant le gène Spike (S) du virus avec une bonne spécificité (différenciant le SARS-CoV-2 du SARS-CoV-1), mais une sensibilité limitée. La sensibilité a été encore améliorée lors de l'intégration d'autres gènes viraux spécifiques, tels que les gènes ARN polymérase ARN dépendant (RdRp : RNA dépendant RNA polymerase), nucléocapside (N) et enveloppe (E). Une comparaison entre tous les gènes ciblés a révélé que les meilleurs résultats ont été obtenus avec les gènes RdRp. Les recommandations de l'OMS préconisent l'utilisation des gènes RdRp, E, N et

Cinétique des marqueurs diagnostiques



Sethuraman. JAMA. 2020;[Epub]. Reproduced with permission from JAMA. 2020. doi:10.1001/jama.2020.8259. Copyright©(2020) American Medical Association. All rights reserved.

Slide credit: clinicaloptions.com

FIGURE 1.3 – Cinétique des marqueurs diagnostiques en fonction du stade de l'infection [3]

S dans différentes combinaisons [14].

Il existe différentes stratégies de détection des ARN viraux, avec des sensibilités et/ou des TAT (turn-around-time) variables. À ce jour, plus de 370 tests moléculaires commerciaux sont disponibles sur le marché. La grande majorité est représentée par des trousse de RT-PCR quantitative (qRT-PCR) nécessitant une extraction d'acides nucléiques préalables et adaptables sur de nombreux thermo-cycleurs. D'autres systèmes sont plus intégrés et donc plus automatisés de format simplex ou multiplex, ils permettent d'améliorer la prise en charge des patients, notamment en ce qui concerne les procédures d'isolement mais ils restent cependant difficilement utilisables pour un grand nombre d'échantillons et leur coût est souvent beaucoup plus élevé [14].

RT-LAMP Parallèlement à la RT-PCR, un test reposant sur une approche moléculaire de type RT-LAMP (Reverse Transcription Loop-Mediated Isothermal Amplification ou amplification isotherme médiée par boucle de transcription inverse) ciblant le gène RdRp a également été validé par la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis permettant d'obtenir des premiers résultats en cinq minutes en cas de positivité et un résultat final en 13 minutes pour les négatifs (ID NOW™ COVID-19). Au-delà de cette validation de la FDA, plusieurs évaluations ont mis en évidence une sensibilité insuffisante de l'ordre de 70% pour recommander ce test en dépistage [14]. Le Tableau 1.5 mentionne les Prin-

cipaux avantages et inconvénients des différentes méthodes de détection moléculaires du SARS-CoV-2.

TABLE 1.5 – Principaux avantages et inconvénients des méthodes de détection moléculaires du SARS-CoV-2 [13] [14]

Méthode	Principaux avantages	Principaux inconvénients
rRT-PCR	Méthode de référence, sensibilité et spécificité élevées, compatibilité avec l'automatisation et les panels multiples	TAT long, temps technicien élevé sans automatisation
RT-LAMP	TAT court	Sensibilité plus faible, débit limité
TMA	Automatisation complète, sensibilité élevée, haut débit	TAT long
Genexpert®	TAT court, automatisation complète	Coût élevé, débit limité

rRT-PCR : real-time reverse transcription polymerase chain reaction.
 RT-LAMP : reverse transcription loop-mediated isothermal amplification.
 TMA : transcription mediated amplification. TAT : turn-around-time.

Autres approches

Parallèlement à ces techniques de diagnostic moléculaire, le séquençage et la phylogénie sont essentiels pour l'identification et la confirmation correctes de l'agent viral causal [14]. Le séquençage de nouvelle génération (NGS) joue un rôle essentiel dans l'identification et la surveillance d'une épidémie virale. Un NGS impartial est la première étape clé dans l'identification d'une nouvelle souche virale. Les données de séquençage ont également permis de déterminer les origines possibles et les modes de transmission des pathogènes viraux, tels que le SRAS-CoV-2. De plus, l'identification de la séquence est la première étape vers la conception d'amorces et de sondes pour les tests RT-PCR basés sur AN (acide nucléique). Le séquençage continuera à nous fournir des informations importantes sur l'évolution du virus, guidant le développement de vaccins et de thérapies potentiels. Récemment, le séquençage a été approuvé en

tant que test de diagnostic clinique (selon les directives d'autorisation d'utilisation d'urgence de la FDA) pour COVID-19 [22].

Tests rapides de détection d'antigènes

Plusieurs solutions de tests rapides permettant la détection d'antigènes sont apparues sur le marché, et tout comme le test par RT-PCR, le test antigénique s'effectue par prélèvement avec des écouvillons dans les narines (figure 1.4).

Il permet de savoir si oui ou non, le patient est contaminé, au moment où le test est réalisé. En revanche, contrairement au test RT-PCR qui va réagir au code génétique du virus (ARN) et au test sérologique qui recherche les anticorps, le test antigénique va s'intéresser aux protéines de structure du virus, dans le cas de COVID-19, deux types de protéines virales seront ainsi recherchées : la protéine de pointe S (Spike) et la protéine de la nucléocapside (protéine N). Ce test, simple et très rapide car ne nécessitant pas de laboratoire, ne peut pas indiquer en revanche si une personne a été infectée par le virus dans le passé (contrairement au test sérologique) [11]. Le principe repose en général sur l'immuno-chromatographie avec une lecture qui peut être soit manuelle soit automatisée. Leur principal avantage est le délai de rendu de résultats (environ 10-15 minutes), bien inférieur à la plus rapide des techniques de PCR. Cependant, avec une sensibilité de moins de 70%, les performances de certains tests de détection d'antigène sont inférieures à celles de la PCR. Ces tests peuvent être néanmoins envisagés dans une stratégie de dépistage des individus contagieux (avec une excrétion virale importante) et pour diagnostiquer plus tôt les clusters. Ce type de test pourrait par ailleurs être largement diffusable auprès des praticiens (doctor test) selon une stratégie de dépistage de première ligne si leur performance s'avère corrélée à la contagiosité des patients [14].

Tests sérologiques : Recherche d'anticorps anti SARS-COV2

Les tests sérologiques permettent la détection des anticorps spécifiques (Ig) produits par l'organisme et dirigés contre le SARS-CoV-2. Ces tests sont réalisés sur des prélèvements de sang et pourraient être utilisés pour identifier les patients ayant développé une immunité vis-à-vis du SARS-CoV-2 qu'ils aient été symptomatiques ou pas. Les tests sérologiques pourraient identifier dans certaines circonstances les patients étant ou

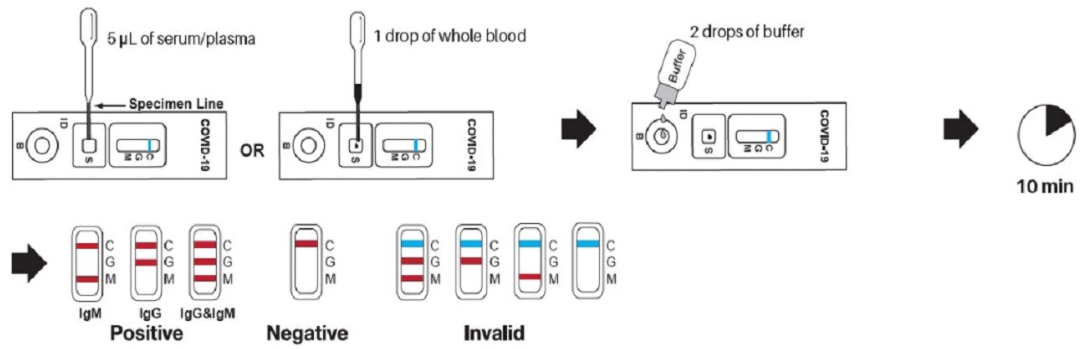


FIGURE 1.4 – Interprétation du résultat des tests rapides de détection d’antigène [4]

ayant été infectés par le SARS-CoV-2, connaître le statut sérologique de personnes exposées (professionnels de santé par exemple). Enfin, ces tests pourraient également avoir une utilité dans le recueil des données épidémiologiques liées au COVID-19 (patients réellement infectés, taux de mortalité. . .). [13].

Guo et al. Ont montré, que les IgA et IgM anti-protéine de la nucléocapside sont détectés dans un délai médian de cinq jours après l’apparition des premiers symptômes dans 85,4% et 92,7% des cas respectivement. Les IgG sont détectées dans un délai médian de quatorze jours et dans 77,9% des cas. L’association RT-PCR et test Elisa IgM détectent 98,6% des cas [13].

Une seconde étude portant sur 173 patients a montré un délai plus long pour la détection des IgM anti protéine M, avec un délai médian de douze jours [13].

Dans le tableau 1.6, les résultats des tests diagnostiques sont interprétés en fonction du moment de l’infection, de la présence ou de l’absence de symptômes et du type de test diagnostique utilisé.

1.4.2 Diagnostic radiologique

La place attribuée à l’Imagerie diagnostique (radiographie standard et scanner du thorax) varie quelque peu selon les algorithmes proposés par les recommandations des sociétés savantes dans le monde. La radiographie standard du thorax est une technique simple, peu coûteuse, mais surtout accessible et réalisable au lit des patients, ce qui représente un outil diagnostique intéressant, malgré sa faible sensibilité estimée entre 50% à 60%.

TABLE 1.6 – Interprétation clinique des résultats des tests diagnostiques [14]

Symptômes	RT-PCR	IgM	IgG	Interprétation
+	+	-	-	Infection aiguë
-	+	+	+	Infection aiguë
+	+	-/+	-/+	Infection aiguë
-	+	-/+	-/+	Infection aiguë
+	-	+	+	Infection récente
+	-	-/+	+	Infection tardive
-	-	-	+	Infection ancienne
-	-	-	-	Absence d'infection

La Radiological Society of North America (RSNA), lui trouve un intérêt dans le dépistage initial de la COVID afin d'éviter le passage systématique des patients en scanner et de désengorger les services, par contre la Société Française de Radiologie (SFR) qui précise dans son bulletin publié le 12 mars l'absence d'intérêt pour la radiographie thoracique. Quant au scanner thoracique, l'ensemble des sociétés savantes s'accordent pour dire qu'il ne doit pas être utilisé comme un moyen de dépistage de première ligne en dehors de tout contexte de comorbidité ou sans signes de gravité clinique et qu'il doit être réservé aux patients testés positifs et suspects d'avoir des complications, telles des abcès ou des empyèmes [23]. En

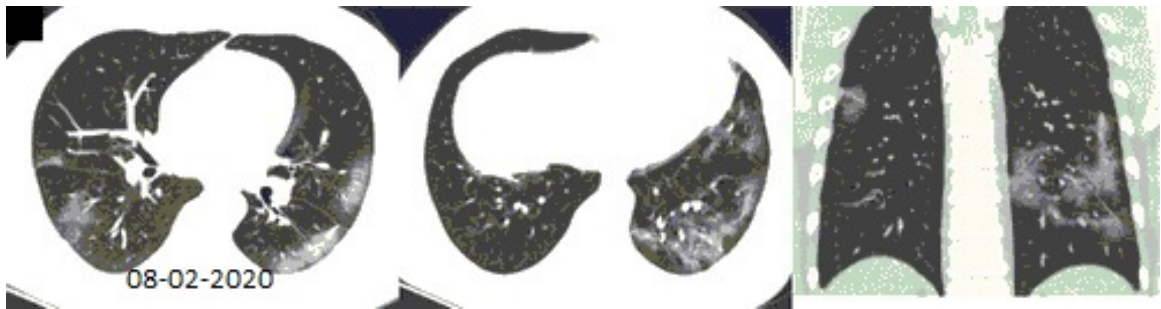


FIGURE 1.5 – Images de tomodensitométrie (TDM) thoracique chez un homme de 34 ans ayant de la fièvre pendant 4 jours. Un résultat positif du test de RT-PCR pour le SARS-Cov-2 [5]

conclusion, le diagnostic de certitude de COVID-19 repose sur l'isolement du génome viral par RT-PCR à partir des prélèvements respiratoires. En revanche, l'accessibilité limitée à cette technique et le chiffre élevé de faux négatifs (30%) pourraient justifier l'utilisation de l'association de symptômes cliniques courants et d'une image scannographique évocatrice pour poser le diagnostic de COVID-19. L'utilisation de la sérologie est en cours d'évaluation [13].

1.5 Complications de la COVID-19

La COVID-19 est une maladie polymorphe qui affecte principalement les voies respiratoires avec des formes allant du tableau asymptomatique au syndrome respiratoire aigu systémique. Les complications extrapulmonaires sont fréquentes : cardio-vasculaires, neurologiques, rénales et hépatiques [24].

1.5.1 Complications cardio-vasculaires (CV)

Les maladies CV peuvent être une conséquence de l'infection par le SARS-CoV-2. Les complications d'ordre CV ont été rapidement observées dans les premières séries de malades infectés par le SARS-CoV-2 en Chine, dominées par la lésion myocardique aiguë. La revue des publications sur le sujet, a retrouvé que différentes définitions ont été proposées pour identifier une lésion cardiaque aiguë comprenant l'élévation des biomarqueurs cardiaques et /ou des anomalies électro cardiographiques et /ou écho cardiographiques et /ou arrêt cardiaque [25]. Toutefois, la majorité de ces travaux ont opté pour une définition sommaire basée sur l'élévation du taux de la troponines I [25].

- Pour l'insuffisance cardiaque (IC), un registre chinois a rapporté une incidence de 52% chez les patients rétablis. Il est toutefois difficile de trancher entre une nouvelle cardiomyopathie associée à l'infection au COVID-19 ou une décompensation d'une IC préexistante [25];
- Pour les arythmies, les premières données ont rapporté des symptômes de palpitations chez 7,3% des patients infectés au COVID-19. Selon une cohorte chinoise, une arythmie cardiaque a été documentée chez 16,7% de patients hospitalisés atteints de la COVID-19, en particulier chez ceux nécessitant des soins intensifs (soit 44,4%) [25].

Il est important de signaler que la majorité de ces rapports s'accordaient sur la valeur pronostique négative d'une élévation des troponines avec une élévation des taux de troponines linéairement corrélées à l'élévation des marqueurs de l'inflammation (protéine C-réactive (CRP), ferritine sérique et interleukine-6(IL)), faisant suggérer que la souffrance myocardique serait étroitement associée à la gravité de l'infection virale et pourrait être potentiellement induite et précipitée par une intense réponse inflammatoire systémique [25].

D'autres manifestations vasculaires, notamment des complications throm-

boemboliques veineuses, ont été signalées depuis les premiers rapports chinois qui font état d'une élévation des D-Dimères chez les patients infectés au COVID-19, l'associant à une surmortalité hospitalière quand les taux dépassaient 1g/L [25].

Une récente étude néerlandaise, a rapporté une incidence élevée d'événements thrombotiques (soit 31%, chez des patients COVID-19 positifs admis en soins intensifs), dont la grande majorité était liée à une embolie pulmonaire [25].

1.5.2 Complications neurologiques

La COVID-19 peut comporter des troubles neurologiques qui se partagent en 5 grands groupes :

- Encéphalopathies, souvent avec agitation, confusion, troubles psychotiques, dont la physio-pathogénie est multiple : syndrome inflammatoire général lié au sepsis, hypoxie, insuffisance rénale, hypercoagulabilité, agression directe du virus ;
- Syndromes dysimmunitaires du système nerveux central (encéphalomyélites aiguës disséminées, plus rarement syndrome de Miller Fisher, encéphalite aiguë nécrosante hémorragique. . .) ;
- Accidents vasculaires cérébral (AVC), majoritairement ischémiques, dont la COVID-19 est un facteur de risque indépendant, probablement par des phénomènes d'hypercoagulabilité ;
- Syndromes de Guillain Barré ;
- Des atteintes diverses de nerfs crâniens ou des nerfs périphériques. L'anosmie, qui est très fréquente, est le plus souvent due à une atteinte de l'épithélium olfactif mais peut être due à une extension de l'agression virale au nerf et au cortex olfactifs [26].

1.5.3 Complications rénales

L'atteinte rénale est une complication fréquemment rencontrée chez les patients hospitalisés en unité de soins intensifs (USI) pour SDRA dû à la COVID-19. Sa prévalence semble différente à travers le monde. Plusieurs mécanismes physiopathologiques sont impliqués, parmi lesquelles une hypoperfusion rénale liée à la ventilation mécanique, au sepsis et au choc cytokinique , ainsi qu'une toxicité directe du virus sur les cellules tubulaires proximales et les podocytes, médiée par les récepteurs de

l'ACE 2 et les protéases tels que la protéase transmembranaire a serine (TMPRSS). Le recours à l'épuration extrarénale (EER) concerne près de 20% des patients admis en réanimation. La dialyse est difficile par l'état d'hypercoagulabilité qui provoque des thromboses précoces du filtre [27].

1.5.4 Complications hépatiques

Les atteintes hépatiques sont transitoires et semblent être associées aux formes sévères de COVID-19. Les perturbations du bilan hépatique ont été décrites chez les patients COVID-19. L'élévation des transaminases est généralement modérée ; la fréquence de la cytolyse varie selon les études entre 14,8 et 53,1% [18]. La physiopathologie et le mécanisme de COVID-19 sur le foie sont illustrés dans le deuxième chapitre.

1.6 L'impact de COVID-19 sur la mortalité

1.6.1 Le taux de létalité

De nombreux chiffres circulent sur le niveau de mortalité de la COVID-19, avec parfois des différences importantes. Ces écarts sont dus à la fois aux méthodes de calcul qui divergent, mais aussi aux politiques des différents pays. Il existe deux manières d'évaluer le taux de létalité d'une maladie [28]. La première se nomme ratio de létalité apparent, en anglais case fatality rate (CFR), qui sert à estimer la proportion de décès parmi les cas détectés confirmés. La deuxième se nomme ratio de létalité réel, ou infection fatality rate (IFR), qui sert à estimer la proportion de décès parmi l'ensemble des personnes infectées [29].

1.6.2 Les facteurs liés au mauvais pronostic

Les maladies chroniques

Certaines maladies chroniques augmentent le risque de formes graves de la COVID-19. Dans son Avis du 29 octobre 2020, le Haut Conseil de la Santé Publique retient les suivantes :

- pathologies cardio-vasculaires : HTA, antécédent d'AVC, antécédent de coronaropathie, antécédent de chirurgie cardiaque....
- diabète non équilibré ou compliqué ;

- pathologies respiratoires chroniques susceptibles de décompenser lors d'une infection virale : mucoviscidose notamment ;
- cancer évolutif ;
- insuffisance rénale chronique dialysée ;
- obésité avec indice de masse corporelle (IMC) $30\text{kg}/\text{m}^2$;
- Patients atteints de cirrhose au stade B ;
- Personnes avec une immunodépression congénitale ou acquise ;
- Personnes présentant un syndrome drépanocytaire majeur ou ayant un antécédent de splénectomie ;
- Affections neuromusculaires, pouvant altérer la fonction respiratoire, telles que la sclérose en plaques et la maladie de Parkinson [30].

Le graphique de la figure 1.6 présente le taux de mortalité du coronavirus COVID-19 en Chine en février 2020, selon les pathologies sous-jacentes. Selon Une enquête auprès de 55.924 personnes infectées par le coronavirus, Le taux de létalité parmi les personnes atteintes de maladies cardiovasculaires était de 13,2% et pour lesquelles le diabète était de 9,2%.

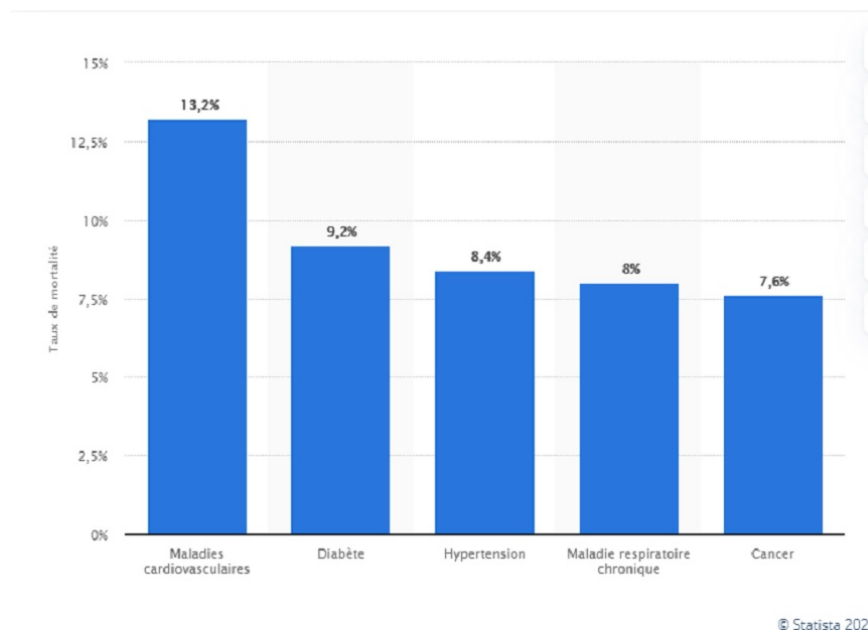


FIGURE 1.6 – Taux de mortalité du coronavirus COVID-19 en Chine en février 2020, selon les pathologies sous-jacentes [6]

Les personnes âgées

Bien que toutes les tranches d'âge soient exposées au risque de contracter la COVID-19, les personnes âgées sont nettement plus susceptibles de progresser vers les formes sévères de cette infection, puisque le taux de mortalité des plus de 80 ans est cinq fois plus élevé que la moyenne. D'après les estimations, 66% des personnes âgées de 70 ans ou plus présentent déjà au moins une pathologie qui les expose à un risque accru d'être gravement touchées par la COVID-19. Les personnes âgées peuvent également être confrontées à une discrimination liée à l'âge lors des décisions concernant l'offre de soins médicaux, lors du triage et en ce qui concerne l'offre de thérapies vitales [31].

En Chine, environ 80% des décès ont été déplorés parmi les adultes âgés de 60 ans ou plus. Aux États-Unis, 80% des décès ont été recensés chez les adultes de 65 ans ou plus.

En Europe, Plus de 95% des décès dus à la COVID-19 en Europe sont survenus chez des personnes âgées de 60 ans ou plus [31]. D'après l'analyse des données issues des séjours hospitaliers en France, les patients atteints de

COVID-19 présentent, comparativement aux 18 à 49 ans, environ :

TABLE 1.7 – Risques de décès par rapport à l'âge [15]

Âge	Risques de décès
50 à 64 ans	3 fois plus de risque
65 à 74 ans	7 fois plus de risque
75 à 80 ans	10 fois plus de risque
Plus de 80 ans	16 fois plus de risque

1.6.3 Les estimations du taux de létalité de COVID-19 dans certains pays de monde

Les estimations du taux de létalité de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) varient grandement selon les populations [32]. Il a été rapporté que la mortalité due au COVID-19 est d'environ 3%, ce qui apparaît donc plus faible que pour le SRAS-CoV (10%) et le MERS-CoV (35%) [11].

Ce taux de létalité apparent plus bas est expliqué par l'hétérogénéité des méthodes employées pour la collecte des données dans les différents

pays. Plus le nombre de tests effectués est grand, plus on recense de cas confirmés, et donc plus le taux de létalité apparent baisse. Un pays qui teste peu, mais qui recense presque en temps réel les décès dus au coronavirus – comme la France – aura un taux plus élevé qu’un pays pratiquant une politique de tests à grande échelle, mais ne tenant pas une comptabilité précautionneuse des causes de décès [28].

Le tableau 1.8 représente Les 10 pays qui ont les taux de létalité les plus élevé [16]. Au 2 mars 2021.

TABLE 1.8 – Les 10 pays qui ont les taux de létalité les plus forts [16]

Pays	Taux de létalité
Yémen	27,45%
Sahara occidental	10,00%
Mexique	8,55%
Soudan	6,65%
Syrie	6.60%
Égypte	5,87%
Équateur	5,53%
Chine	5,16%
Ile de Man	5,14%
Montserrat	5,00%

Au 11 mars 2021, le bilan des décès est le suivant :

TABLE 1.9 – Nombre de décès par continent [17]

Continents	Nombre de décès
Amérique	1 258.997
Europe	886.000
Asie	368.634
Afrique	106.706
Océanie	958

Chapitre 2

COVID-19 et perturbation des enzymes hépatiques

Une lésion hépatique associée à la COVID-19 est définie comme toute lésion hépatique survenant au cours de l'évolution de la maladie et du traitement des patients atteints de la COVID-19, avec ou sans maladie hépatique préexistante [33]. Étant donné que le foie est parmi les organes les plus fréquemment touchés après le système respiratoire, une surveillance plus intensive ou des approches thérapeutiques adaptées individuellement sont nécessaires pour les cas sévères, en particulier chez ceux présentant une maladie hépatique avancée préexistante. La compréhension du mécanisme et de la relation entre l'infection par le SRAS-CoV-2 et les lésions hépatiques est importante pour la pratique clinique de la gestion de ces patients présentant une lésion hépatique. Des études plus approfondies devraient se concentrer sur le mécanisme des lésions hépatiques incidentes au cours de la COVID-19 [34].

2.1 Pathogenèse et étiologie des lésions hépatiques chez les patients atteints de la COVID-19

Une revue d'études menées auprès des sujets diagnostiqués positifs à la COVID-19 a permis de constater un certain degré de lésions hépatiques chez 15 % à 53 %. Notons que ces lésions se révélaient par la présence de taux sériques élevés d'enzymes hépatiques et de la bilirubine dans certains cas [35]. Bien que les cellules du foie et du canal biliaire expriment à leurs surfaces les récepteurs ACE2, la question de savoir si ce virus infecte directement ou indirectement le foie n'a pas encore de réponse claire [8], [35]. De plus, de nombreux médicaments utilisés pour la prise

en charge de la COVID -19 sont connus pour leurs effets hépatotoxiques (antibiotiques et les stéroïdes. . .), Il est donc nécessaire d'évaluer les effets de ces médicaments [35].

2.2 Mécanismes putatifs du dysfonctionnement hépatique lié à la COVID-19

2.2.1 Dysfonctionnement hépatique médié par l'ACE 2

ACE2 et TMPRSS2

L'ACE2 et la TMPRSS2 sont deux récepteurs membranaires de surface impliqués dans l'entrée du SRAS-CoV-2 dans les cellules cibles de l'hôte [36]. L'arrimage du virus aux cellules se produit lors de la liaison de la protéine virale Spike à ACE2. Le virus peut alors utiliser l'endocytose ou la fusion avec la membrane de surface pour pénétrer dans les cellules. Dans les deux cas, le Spike lié à ACE2 doit être clivé («activé») par des protéases spécifiques pour permettre aux domaines de fusion de Spike de fonctionner. Dans les endosomes, Spike est clivé par la cathepsine L, puis la membrane virale fusionne avec la membrane endocyttaire. À la surface cellulaire, Spike est clivé par d'autres protéases, principalement TMPRSS2, pour assurer la fusion du virus et de la membrane hôte-cellule [37]. Après la fusion, le contenu génomique et protéique du SARS-CoV-2 est délivré dans le cytosol et le virus commence son cycle de réplication [36].

On ne sait actuellement pas si le SRAS-CoV-2 a des effets indésirables directs sur la fonction hépatique. Certaines études ont suggéré que le SRAS-CoV-2 pénètre principalement dans les cellules épithéliales alvéolaires via le récepteur ACE2 humain. Par conséquent, le poumon est considéré comme le principal organe cible de l'infection par le SRAS-CoV-2, il a été constaté que le virus primaire se lie au site cible sur les cellules épithéliales pulmonaires. Wang et al ont également trouvé que l'ACE-2 était exprimé dans la vésicule biliaire, le foie, les reins , testicules, tractus gastro-intestinal et vessie suggérant que ces organes peuvent être vulnérable à l'infection par le SRAS-CoV-2, ce qui peut aider à comprendre les voies d'infection et les manifestations de la maladie [38]. Cependant, des études antérieures ont montré que les cellules épithéliales des voies biliaires peuvent également exprimer le récepteur ACE2 à une concentra-

tion 20 fois plus élevée que dans les hépatocytes et ces résultats suggèrent que l'infection par le SRAS-CoV-2 pourrait également causer des lésions des cellules épithéliales des voies biliaires [7].

Analyse de l'expression de l'ACE2 dans le tissu hépatique normal

Afin de clarifier davantage l'expression de l'ACE2 dans le tissu hépatique, Guiwen et al ont analysé les données de séquençage de cellules uniques de tissu hépatique de la base de données GEO (GSE115469), qui a été dérivée de 8 444 cellules hépatiques dans 5 tissus hépatiques normaux. Les résultats ont montré que parmi ces cellules, seulement 26 cellules étaient positives pour l'expression d'ACE2, et le niveau d'expression du marqueur spécifique des cellules épithéliales du canal biliaire CK19 (Cytokératine 19) dans ces cellules était significativement plus élevé que celui des cellules ACE2 négatives. Inversement, le niveau d'expression de ACE2 dans les cellules CK19 + était également significativement plus élevé que celui dans les cellules CK19 -. Les résultats ci-dessus ont confirmé que l'ACE2 est principalement exprimée dans les cellules épithéliales des voies biliaires des tissus hépatiques normaux, tandis que l'expression est extrêmement faible dans les hépatocytes. Voir la figure 2.1 [7]. Guiwen et al

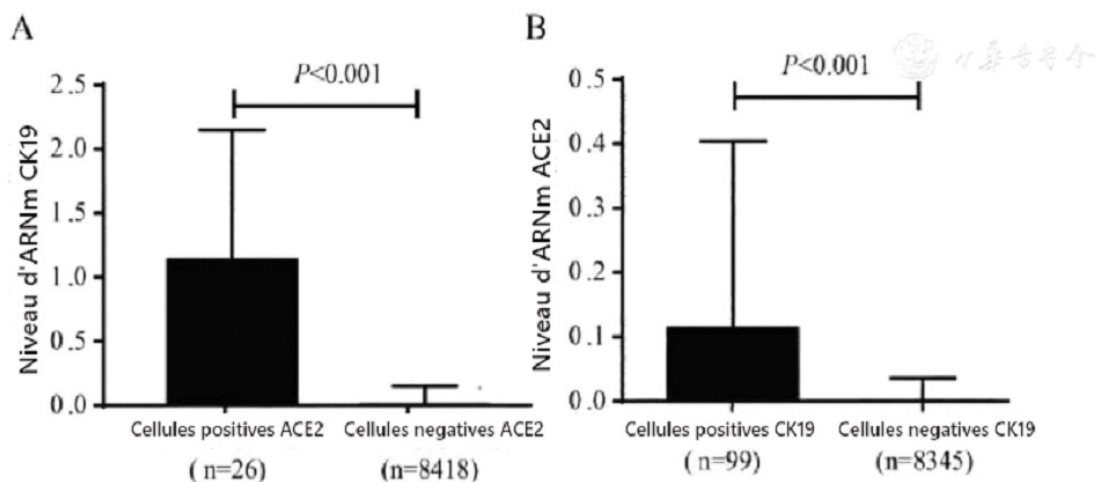


FIGURE 2.1 – Analyse de l'expression et la distribution de l'ACE2 sur la base des données de séquençage monocellulaire du tissu hépatique [7]

A : Comparaison des niveaux d'expression de CK19 dans les cellules ACE2 positives et les cellules ACE2 négatives ;

B : Comparaison des niveaux d'expression ACE2 dans les cellules CK19 positives et les cellules CK19 négatives.

ont également analysé en outre l'expression de la protéine ACE2 dans les tissus pulmonaires, rénaux, hépatiques, gastro-intestinaux, de la vésicule biliaire et d'autres organes dans la base de données The Human Protein Atlas. Les résultats comme le montre la figure 2.2, des niveaux plus élevés de protéine ACE2 ont été exprimés dans les tissus des reins, du côlon, de la vésicule biliaire et de l'estomac, et sa distribution d'expression ayant une caractéristique significative "d'expression de la cavité de bord". Conformément aux résultats de l'ARN-seq unicellulaire, la protéine ACE2 n'était que légèrement colorée positivement dans les cellules épithéliales du canal biliaire dans le foie, mais pas exprimée dans les hépatocytes [7].

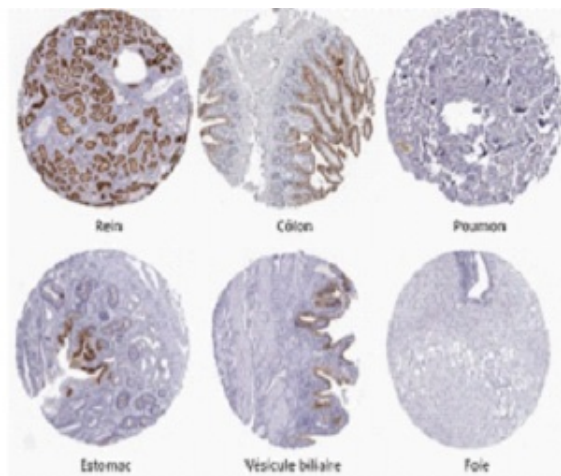


FIGURE 2.2 – Détection immunohistochimique de l'expression de l'ACE2 dans différents organes et tissus humains (de The Human Protein Atlas) [7].

La régulation de l'expression de l'ACE2 dans un modèle murin de lésion hépatique aiguë et son mécanisme possible

Bien que l'expression de l'ACE2 dans le foie normal soit extrêmement faible, la littérature rapporte que les taux d'ARNm et de protéines de l'ACE2 sont régulés à la hausse pendant les lésions hépatiques et la cirrhose [7]. Dans un modèle murin de lésion hépatique aiguë avec hémihépatectomie, pour clarifier davantage les changements d'expression de l'ACE2 dans le processus de réparation des lésions hépatiques, l'expression de l'ACE2 dans le foie a été régulée à la baisse le premier jour après la chirurgie, mais elle a été augmentée jusqu'à deux fois le niveau normal le troisième jour et est revenue au niveau normal le septième jour lorsque

le foie s'est rétabli et que la prolifération des hépatocytes s'est arrêtée (Figure 2.3A). De même, les taux sériques d'ALAT et d'ASAT des souris ont augmenté de manière significative le jour 1 après l'hémi-hépatectomie, ont diminué rapidement le jour 3 et sont revenus à des niveaux normaux le jour 7 (Figure 2.3B et Figure 2.3C), La coloration positive ki67 (L'antigène Ki-67 fait partie des marqueurs de prolifération) des hépatocytes s'est produite le 3ème jour après la chirurgie (Figure 2.3D). Les résultats expérimentaux ci-dessus suggèrent qu'après l'hémihépatectomie, l'ACE2 est temporairement régulée à la baisse pendant une lésion hépatique aiguë, mais son expression est considérablement régulée à la hausse pendant la période de pic de prolifération des hépatocytes, et revient à des niveaux normaux lorsque le foie retrouve sa taille d'origine et la prolifération ralentit [34], [7].

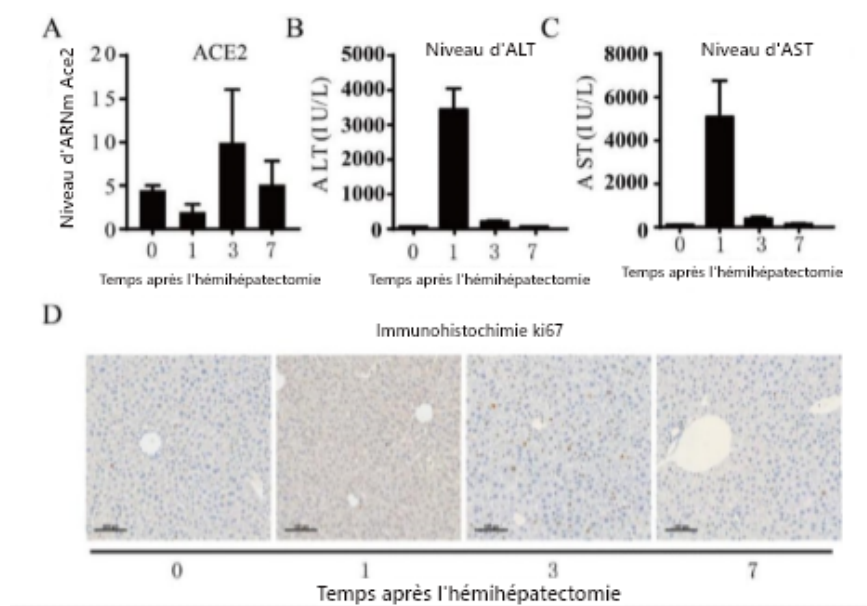


FIGURE 2.3 – Expression hépatique de l'ACE2, lésions hépatiques et indices de prolifération à différents moments après une hémi-hépatectomie dans un modèle murin [7]

Remarques :

A : changements cinétiques du niveau d'expression de l'enzyme de conversion de l'angiotensine hépatique (ACE) 2 chez les souris hémi-hépatectomie ;

B, C : changements cinétiques des taux sériques d'ALAT et d'ASAT chez les souris hémi-hépatectomie ;

D : coloration immunohistochimique à moitié du foie ki67 à différents temps après résection hépatique dans un modèle murin de résection hépatique DAB × faible puissance.

Dans une étude sur la corrélation entre 228 facteurs de transcription et l'expression de l'ACE2 dans les données de l'ARN-seq d'un modèle murin d'hémi-hépatectomie, les résultats ont montré qu'un total de 77 facteurs de transcription était positivement corrélé avec l'expression de l'ACE2. Les résultats de l'étude de l'enrichissement de la fonction génique de ces 77 facteurs de transcription ont montré que les fonctions des facteurs de transcription étaient principalement enrichies dans le développement, la différenciation, la morphogénèse et la prolifération cellulaire (Fig10) [7].

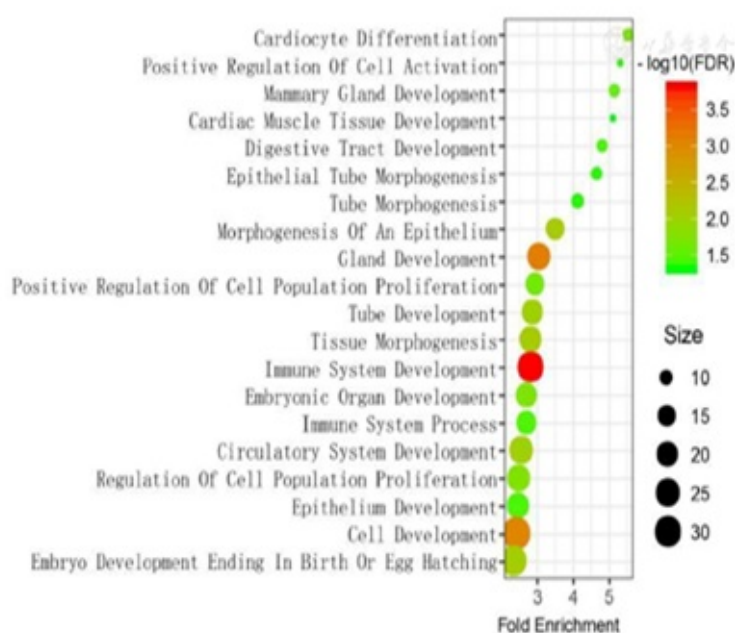


FIGURE 2.4 – L'analyse d'enrichissement de la fonction génique de 77 facteurs de transcription fortement corrélée à l'expression de l'ACE2 [7]

Parmi ces 77 facteurs de transcription, Hoxb7 ($r = 0,839$), Sox17 ($r = 0,804$) et Esrrb ($r = 0,797$) avaient la corrélation la plus élevée avec l'expression de l'ACE2 (Figure 2.5A , Figure 2.5B , Figure 2.5C). Une analyse plus approfondie a également révélé que les changements d'expression de ces trois facteurs de transcription dans le modèle de souris hémi-hépatectomie sont très cohérents avec le modèle de changement d'expression du gène ACE2 (Figure 2.5D , Figure 2.5E , Figure 2.5F). Il est suggéré que Hoxb7, Sox17 et Esrrb pourraient être impliqués dans la régulation du niveau du gène ACE2 pendant la prolifération compensatoire des hépatocytes causée par une lésion hépatique [7].

En outre, la littérature rapporte que les facteurs liés à l'inflammation, l'interféron gamma (IFN gamma), IL-4 et le facteur nucléaire kappa

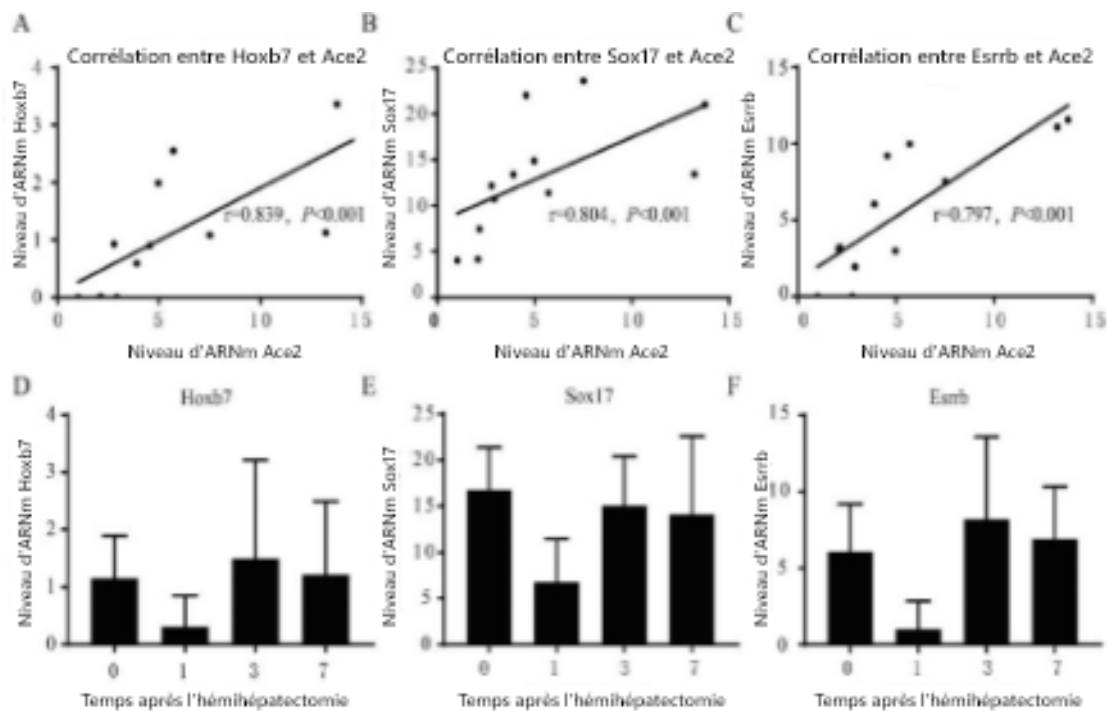


FIGURE 2.5 – Corrélation entre le niveau d’expression d’Ace2 dans le tissu hépatique du modèle de souris héli-hépatectomie et les facteurs de transcription Hoxb7, Sox17 et Esrrb [7]

B (NF- κ B) peuvent inhiber la transcription de l’ACE2 au niveau transcriptionnel. Dans les données RNA-seq du modèle murin d’héli-hépatectomie, Guiwen et al ont également constaté que les niveaux d’expression des facteurs de régulation liés à la voie de l’interféron tels que Irf7, Irf9, Stat4 et Stat6 étaient significativement corrélés avec le niveau de l’ACE2, suggérant que après l’héli-hépatectomie. La diminution des taux de l’ACE2 observée pendant la période de lésion hépatique aiguë peut être liée à l’activation des voies pro-inflammatoires [7].

Considérant que la prolifération des cellules épithéliales des canaux biliaires dans la zone porte est impliquée dans les dommages et la réparation du foie, ce phénomène peut suggérer que les cellules épithéliales des canaux biliaires exprimant ACE2 se différencient et prolifèrent pour devenir de nouveaux hépatocytes. Dans ce processus compensatoire, certains hépatocytes nouvellement formés conservent toujours les caractéristiques d’expression de l’ACE2 et sont sensibles au virus 2019-nCoV (Figure 2.6).

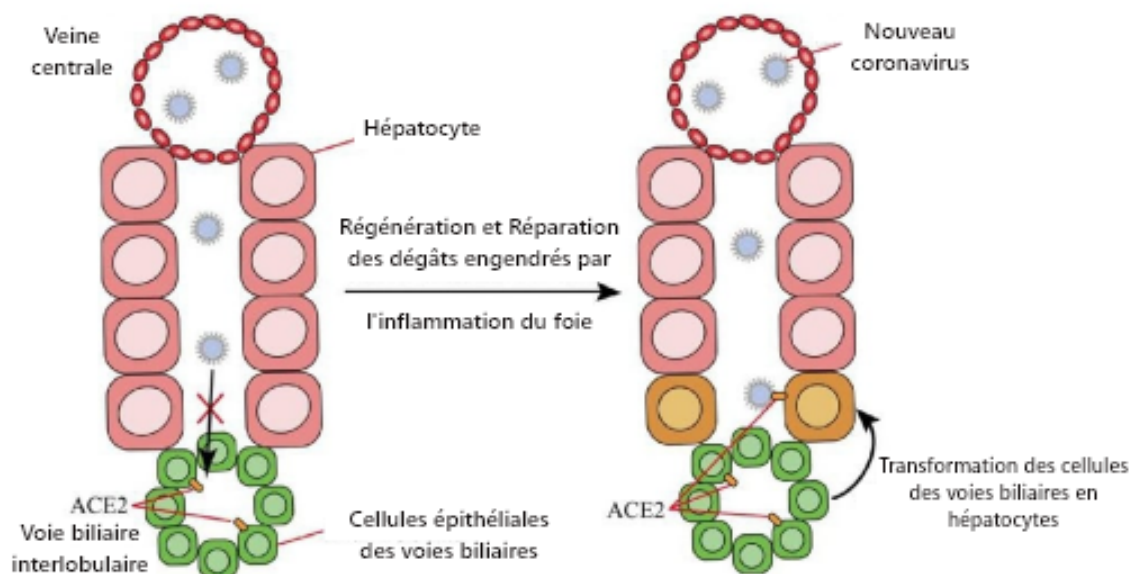


FIGURE 2.6 – Mécanisme hypothétique de la régulation positive de l'expression de l'ACE2 dans les hépatocytes causée par une lésion hépatique et une infection par le SRAS-CoV-2 [7]

2.2.2 Dysfonctionnement hépatique lié au syndrome de réponse inflammatoire systémique (SRIS)

Bien que dans la plus part des cas, la COVID-19 reste asymptomatique, ou se limite à quelques symptômes, elle peut entraîner une détérioration soudaine et une défaillance multi-organique. La plupart des experts estiment que la survenue d'une défaillance d'organes multiples est principalement liée à l'initiation soudaine d'une «tempête» inflammatoire chez les patients sévèrement atteints.

Cette «tempête» inflammatoire, ou syndrome de réponse inflammatoire systémique, est fortement liée à l'activation de l'immunité à la fois naturelle et cellulaire qui est déclenchée par une infection à la COVID-19. En fait, le virus est capable d'induire directement plusieurs signaux pro-inflammatoires via des récepteurs de type TLR (Tool-like receptor) et l'activation de lymphocytes T tueurs. Les lymphocytes T attaquent ensuite les cellules infectées, entraînant leur apoptose et leur nécrose, jusqu'à épuisement des lymphocytes T. Les motifs moléculaires associés aux dégâts, également connus sous le nom de motifs moléculaires associés au danger libérées par les cellules infectées nécrosées peuvent amplifier davantage certains signaux inflammatoires, tels que les TLR, lorsque plus de cytokines inflammatoires sont libérées, plus de dommages cellulaires

et de nécrose sont observés (Fig. 13). Un tel cercle vicieux est capable de causer de multiples lésions, non seulement aux poumons, mais aussi au foie, au cœur et aux reins [8]. Les Concentrations sériques de cytokines

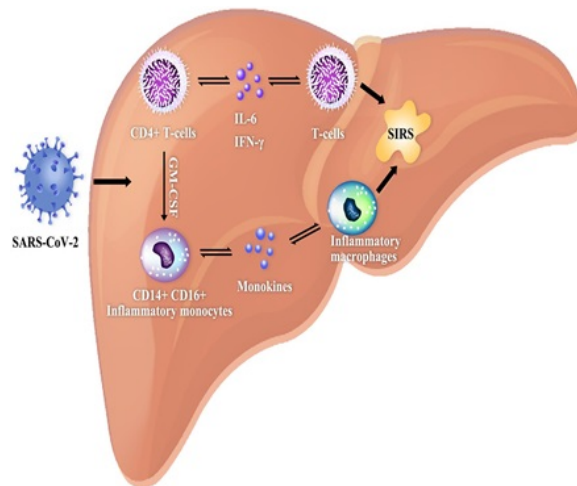


FIGURE 2.7 – Schéma montrant le syndrome de réponse inflammatoire systémique induit par le SRAS-CoV2 [8]

pro-inflammatoires, y compris IL-1 β , IL-6 et facteur de nécrose tumorale α (TNF- α) sont augmentées dans la majorité des cas sévères, ce qui suggère que le syndrome de tempête de cytokines pourrait être associé à la gravité de la maladie. De plus, la tempête de cytokines a été observée dans des cas sévères de la COVID-19, mais si elle entraîne des lésions hépatiques chez les patients restent à étudier [39].

En outre, il est utile de savoir si le blocage de l'un de ces médiateurs pro-inflammatoires affecterait le pronostic clinique. L'anticorps monoclonal anti-IL-6R ou les corticostéroïdes ont été proposés pour atténuer la réponse inflammatoire, mais leur utilisation est toujours controversée. [40].

2.2.3 Dysfonction d'hypoxie-reperfusion

L'hypoxie et le choc induits par les complications liées à la COVID-19 (telles que le SDRA, le syndrome de réponse inflammatoire systémique et la défaillance de plusieurs organes) peuvent également entraîner une ischémie hépatique et un dysfonctionnement de l'hypoxie-reperfusion. Des données expérimentales ont montré que la mort cellulaire hépatique et l'infiltration cellulaire inflammatoire provoquée par l'hypoxie peuvent être observées à la fois dans des modèles *in vivo* et *in vitro* d'ischémie hépatique et d'hypoxie. Cela suggère que la réduction de l'oxygène au niveau

des hépatocytes pendant le choc et les conditions hypoxiques peuvent conduire à la mort cellulaire. L'augmentation marquée subséquente des espèces réactives de l'oxygène et de leurs produits de peroxydation peut agir comme un second messenger, activant des facteurs de transcription sensibles à l'oxydoréduction et amplifiant davantage la libération de plusieurs facteurs pro-inflammatoires, provoquant des lésions hépatiques. Tous les résultats susmentionnés suggèrent que l'hypoxie associée à la pneumonie est l'un des facteurs les plus importants causant des lésions hépatiques secondaires chez les patients atteints de la COVID-19 [8].

2.2.4 Lésions hépatiques d'origine médicamenteuse

Au début de l'épidémie de la COVID-19, un traitement médicamenteux fondé sur des preuves n'était pas disponible. Sur une période de 8 mois, de multiples études ont été réalisées nous permettant de donner des recommandations scientifiquement valides pour le traitement de l'infection par le SRAS-CoV-2. Dans l'intervalle, divers antiviraux (remdesivir, lopinavir / ritonavir), antibiotiques (macrolides), antipaludiques / antirhumatismaux (hydroxychloroquine), immunomodulateurs (corticostéroïdes, tocilizumab) et antipyrétiques (acétaminophène) ont été utilisés. Pour la plupart de ces médicaments (par exemple le ritonavir, le remdesivir), un potentiel hépatotoxique a déjà été confirmé dans des expériences *in vitro* / *in vivo* et dans leurs études d'homologation respectives. De plus, la corticothérapie est également clairement associée à la stéatose ou à la glycogénose. [33]

Une stéatose microvasculaire modérée accompagnée d'une légère inflammation hépatique chez un patient COVID-19 indique la possibilité d'une lésion hépatique d'origine médicamenteuse. En pratique clinique, un grand nombre de patients avaient des antécédents d'utilisation de médicaments antipyrétiques pour le traitement de fièvre. La plupart des antipyrétiques contiennent du paracétamol, qui est généralement reconnue comme une cause fréquente de lésions hépatiques [34].

Il est important de garder à l'esprit que les agents thérapeutiques peuvent être hépatotoxiques, en particulier chez les patients atteints de maladie hépatique chronique sous-jacente (MHC). De plus, les patients recevant certains traitements immunosuppresseurs doivent être étroitement surveillés en raison des interactions médicamenteuses. L'AASLD (Ame-

rican Association for the Study of Liver Diseases) recommande que les patients présentant un COVID-19 et des tests hépatiques élevés soient toujours considérés pour un traitement expérimental [41].

2.3 COVID-19 et les marqueurs hépatiques

2.3.1 Relation entre la sévérité de l'infection de COVID-19 et l'élévation des enzymes hépatique

Les patients atteints de COVID-19 peuvent avoir une augmentation des enzymes hépatiques gamma-glutamyl transférase (GGT), alanine aminotransférase (ALAT), aspartate amino-transférase (ASAT) et l'enzyme phosphatase alcaline (PAL). D'après plusieurs études, la proportion de lésions hépatiques chez les patients atteints de COVID-19 en état sévère était significativement plus élevée que ceux des cas non sévères [42].

Dans une série de 1099 cas de COVID-19, Guan et al ont montré que 39,4% des patients sévèrement atteints de COVID-19 nécessitant une hospitalisation aux soins intensifs et une ventilation mécanique avaient un taux d'ASAT > 40 U/ L contre 18,2% des cas non sévères. Wang et coll. dans une série de 138 cas de COVID-19 ont également trouvé des niveaux d'ASAT plus élevés chez les patients nécessitant une admission en USI ($p < 0,001$). [43] Par contre, Chen et al dans une série de 99 cas de pneumonie due à la COVID-19, ont trouvé que 43 patients présentaient différents degrés d'anomalie de la fonction hépatique, avec un taux ALAT et/ou ASAT au-dessus de la plage normale; et un patient présentait des lésions hépatiques sévères (ALT 7590 U/L, AST 1445 U/L) [43]. Dans une étude de Chan et al, une élévation de la phosphatase alcaline à 211 U/L a été rapporté chez un patient sur sept infecté par le virus [42]. Dans une autre étude effectuée à Colmar (France) et incluant 600 patients atteints de COVID-19 dont 153 (25.5%) ont progressé vers une forme sévère et 115 (19,1%) sont décédés, en étudiant les facteurs de risque de la progression, les auteurs ont trouvé que l'élévation des transaminase était un facteur déterminant de la sévérité et de la mortalité. [24]

Dans une étude rétrospective effectuée par Zhang et al et incluant 115 patients atteints de COVID-19, les niveaux moyens d'ALAT, d'ASAT et de GGT chez les patients sévères étaient supérieurs à ceux des cas non sévères ($37,87 \pm 32,17$ vs $21,22 \pm 12,67$; $38,87 \pm 22,55$ vs $24,39 \pm$

9,79, $56,90 \pm 73,28$ vs $28,47 \pm 24,93$, $p < 0,001$). Cependant, la différence n'était pas significative pour le PAL ($P > 0,05$). Tandis que le pré albumine (PALB); un autre indicateur nutritionnel de la fonction hépatique était significativement diminuée ($122,16 \pm 73,52$ vs $203,82 \pm 81,09$), $P < 0.001$) [44].

2.3.2 La relation entre la mortalité chez patient avec COVID-19 et l'élévation des enzymes hépatiques

Des études ont trouvé que la présence des altérations hépatiques chez les patients avec COVID-19 était liée à un mauvais pronostic.

Zhou et al. Ont rapporté que chez 191 patients avec COVID-19 , 31% présentaient une élévation de l'ALAT $> 40U / L$. Le taux l'ALAT était élevé chez 48% des cas dans le sous-groupe de patients décédés , contre 24% des patients du groupe survivants. Dans ce contexte, dans l'étude menée par Guang et al , les auteurs ont trouvé que parmi les patients qui sont décédés 50% avaient une ASAT élevée et 28% avaient un taux d'ALAT élevé [36].

Par contre, dans l'étude effectuée à Colmar (précédemment mentionnée), aucune relation significative n'a été retrouvée entre la mortalité par la COVID-19 et l'atteinte hépatique [24] .

2.3.3 relation entre l'inflammation et la perturbation des enzymes hépatiques chez les patients avec COVID-19

Xie et al ont décrit que l'élévation des transaminases était plus fréquente chez les patients ayant des marqueurs inflammatoires plus élevés, tels qu'une CRP élevée et des lésions pulmonaires détectées par tomographie informatisée (TDM) avec une durée d'hospitalisation plus longue. Dans les cas graves de COVID-19, la lésion hépatique était compliquée par une plus grande activation de la coagulation [42].

Dans l'étude de Zhang et al déjà mentionnée, il a été trouvé qu'il y a une relation significative entre les enzymes hépatiques et les marqueurs de l'inflammation (CRP, NLR; neutrophile lymphocyte ratio) dans les cas sévères de COVID-19 [44].

2.4 COVID-19 et LDH

La lactate déshydrogénase (LDH) est une enzyme impliquée dans la glycolyse anaérobie qui catalyse l'oxydation du pyruvate en lactate. Elle est testée en routine dans diverses maladies . À ce jour, des études ont montré que les patients sévèrement atteints de COVID-19 ont des taux sériques élevés de LDH [45]. Dans une étude rétrospective de contrôle de cas de 203 patients, il a été constaté que à une valeur seuil de 277,00 U / L la LDH avaient une sensibilité de 58,7% et une spécificité de 82,0% pour prédire la sévérité de COVID-19, et à un seuil de 359,50 U / L la LDH pourrait prédire le mauvais pronostic avec une sensibilité de 93,8% et une spécificité de 88,2% . De plus, la régression logistique et le modèle à risques proportionnels (la régression de Cox) ont respectivement indiqué qu'un niveau élevé de LDH était considéré comme facteur de risque indépendant pour la gravité [HR (Hazard ratio) : 2,73, IC à 95% : 1,25-5,97; P = 0,012] et la mortalité (HR : 40,50, IC à 95% :3,65-449,28; P = 0,003) de COVID-19 [45].

D'après une étude rétrospective de Vidal Paulina et al sur 377 patients hospitalisés au niveau de 3 Hôpitaux en Mexico, le taux sérique de la LDH est augmenté chez les patients décédés par la COVID-19; LDH>561U /L (OR 3,03; 95% CI 1,40-6,55; P=0,005) [43].

Deuxième partie

Partie Pratique

1 Objectifs

L'objectif de ce travail est d'étudier l'impact de l'infection au SARS-CoV-2 sur les marqueurs de la fonction hépatique et de déterminer la relation entre les perturbations de ces paramètres et la sévérité de la COVID-19, et leur efficacité dans la prédiction précoce de sa gravité.

2 Matériel et méthodes

2.1 Type et cadre de l'étude

Il s'agit d'une étude cohorte rétrospective menée entre le 27 Mars et le 22 Avril 2020 au niveau des services d'isolement et de l'unité de soin intensive du centre hospitalo-universitaire Blida, unité Frantz Fanon.

2.2 Critère d'inclusion

Tous les patients atteints de COVID-19 et suivis dans le laboratoire des urgences médico-chirurgicales (UMC).

2.3 Diagnostic de confirmation et critères de suivi et d'évaluation

Au début de cette pandémie et pendant la période de cette étude le diagnostic de COVID-19 a été réalisée à l'Institut Pasteur d'Alger par la RT-PCR.

Conformément au protocole de l'OMS, des échantillons prélevés par des médecins traitants sur des écouvillons nasaux et pharyngés ont été testés à cet effet.

Tous les patients ont été suivis pendant une période allant de 3 à 30 jours, selon l'état médical du patient, sa survie et la durée de son séjour à l'hôpital.

Le critère final de jugement était la progression vers la forme sévère définie par l'un des critères suivants :

- Admission à l'USI ;
- Utilisation de la ventilation mécanique ;
- Décès.

2.4 Paramètres étudiés

Tous les patients ont été testés à l'admission pour les paramètres biologiques suivants :

1. Glycémie ;
2. Les marqueurs inflammatoires :
 - CRP ;

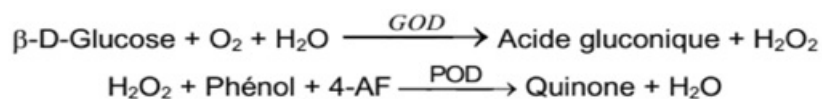
-
- numération sanguine totale.
 - 3. Les marqueurs de la fonction rénale :
 - Urée sanguine ;
 - Créatinine sérique ;
 - Électrolytes (sodium et potassium).
 - 4. Enzymes et marqueurs hépatiques :
 - LDH ;
 - ALAT ;
 - ASAT ;
 - GGT ;
 - PAL ;
 - Bilirubine totale (BT).
 - 5. Les marqueurs nutritionnels.

Le suivi biologique a été réalisé dans le laboratoire d'analyse médicale de l'hôpital universitaire Frantz Fanon.

2.5 Méthodes de dosage

Dosage de la glycémie

La glucose-oxydase (GOD) catalyse l'oxydation de glucose en acide gluconique. Le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) produit se détecte avec un accepteur chromogène d'oxygène, phénol, 4-aminophénazone (4-AF), en présence de la peroxydase (POD) :



L'intensité de la couleur est proportionnelle à la concentration de glucose présent dans l'échantillon testé.

Absorbance du blanc : $\lambda = 505 \text{ nm}$.

Valeurs de référence 70-110 mg/dl.

Dosage de la CRP

Principe : méthode quantitative immuno-turbidimétrique.

Les particules de réactif latex CRP sont sensibilisées avec des anticorps anti protéine C-réactive humaine. Elles sont agglutinées lorsqu'elles sont mélangées aux échantillons qui contiennent la CRP. L'agglutination cause

une variation de l'absorbance qui dépend du contenu de la CRP dans l'échantillon qui peut être quantifié en comparaison avec un calibrateur d'une concentration connue de la CRP.

Valeurs de référence : < 06 mg/l

Dosage de la formule de numération sanguine (FNS), l'hémoglobine (HB), globules blancs (GB) et NLR

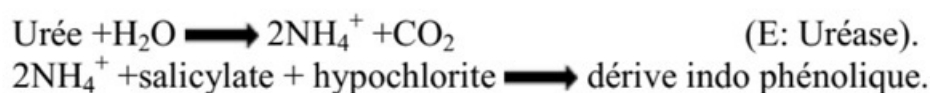
Principe : la variation d'impédance. Appelé encore principe Coulter : c'est la méthode de référence.

Le compteur détecte le changement de la résistance électrique lorsque le diluant conducteur contenant la suspension de sang passe à travers une petite ouverture qui est branchée à un courant électrique. Chaque passage d'une cellule, n'étant elle-même pas conductrice, à travers cette ouverture génère une variation de la résistance. Cette variation dépend de la taille de chaque particule comptée.

Dosage de l'urée

Principe : Méthode Berthelot.

L'hydrolyse de l'urée présente dans l'échantillon est catalysée par l'uréase, en présence de nitroprussiate, les ions ammonium formés réagissent avec le salicylate pour donner un dérivé indo phénolique vert. L'intensité de la couleur est proportionnelle à la concentration de l'urée dans l'échantillon.



Longueur d'onde : $\lambda = 580 \text{ nm}$.

Valeurs de référence : 0.15-0.45 g/l.

Dosage de la créatinine

Le test est basé sur la réaction de la créatinine avec le picrate de sodium comme décrit par Jaffé.

La créatinine réagit avec le picrate alcalin formant un complexe rouge, la lecture est cinétique, l'intervalle de temps choisi pour les mesures 20-90 secondes, évite les interférences provenant d'autres constituants du sérum.

L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration de

créatinine dans l'échantillon.

Absorbation du blanc : $\lambda = 505$ nm.

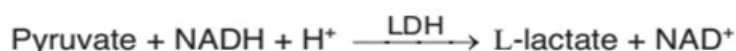
— Homme 0.7-1.4 mg/dl.

— Femme 0.6-1.1 mg/dl.

Valeurs de référence :

Dosage de LDH

Le LDH catalyse la réduction du pyruvate au moyen de la NADH, selon la réaction suivante :



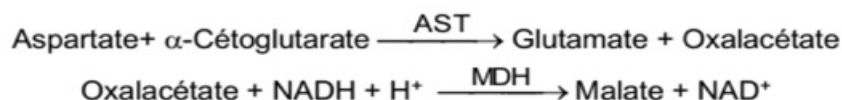
La vitesse de réduction de la concentration en NADH dans la méthode de détermination par photométrie est proportionnelle à la concentration catalytique de LDH dans l'échantillon testé.

Longueur d'ondes : $\lambda = 340$ nm.

Valeurs de référence : 230-460 U/l.

Dosage de l'ASAT

L'ASAT initialement appelée transaminase glutamo-oxaloacétique (GOT) catalyse le transfert réversible d'un groupe aminique de l'aspartate vers l'alpha-cétoglutarate avec formation de glutamate et d'oxaloacétate. L'oxaloacétate produit est réduit en malate en présence du malate déshydrogénase (MDH) et NADH :



La vitesse de réduction de la concentration en NADH, déterminée par spectrophotométrie, est proportionnelle à la concentration catalytique d'ASAT dans l'échantillon.

Longueur d'ondes : $\lambda = 340$ nm.

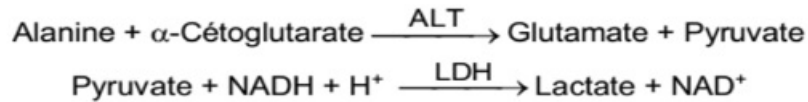
Valeurs de référence :

— Homme 38 U/L ;

— Femme 31 U/L.

Dosage de l'ALAT

L'ALAT initialement appelée transaminase glutamo-pyruvique (GPT), catalyse le transfert réversible d'un groupe aminique d'alanine vers l'alpha-cétoglutarate avec formation de glutamate et de pyruvate. Le pyruvate produit est réduit en lactate en présence du LDH et NADH :



La vitesse de réduction de la concentration en NADH, déterminée photométriquement, est proportionnelle à la concentration catalytique d'ALAT dans l'échantillon.

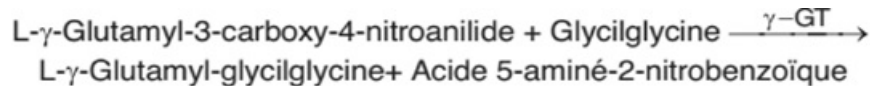
Longueur d'ondes : $\lambda = 340$ nm.

Valeurs de référence :

- Homme 40 U/L;
- Femme 32 U/L.

Dosage de la GGT

La γ GT catalyse le transfert d'un groupe $-\gamma$ -glutamyl de la $-\gamma$ -glutamyl-p-nitro-anilide au dipeptide accepteur glycyglycine, d'après la réaction suivante :



La vitesse de formation de l'acide 5-aminé-2-nitrobenzoïque déterminé par photométrie est proportionnelle à la concentration catalytique de la γ -GT dans l'échantillon testé.

Longueur d'onde : $\lambda = 405$ nm.

Valeurs de référence :

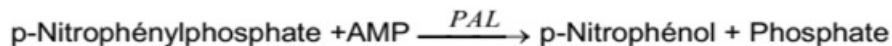
- Homme 11-50 U/L;
- Femme 7-32 U/L.

Dosage de la PAL

Test photométrique, conformément à l'International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicines (IFCC).

La PAL catalyse le transfert du groupe phosphate depuis le p-nitrophénylphosphate

(pNPP) vers le 2-amino-méthyle-1-propanol en libérant du p-nitrophénol et du phosphate, selon la réaction suivante :



La vitesse de formation du p-Nitrophénol, déterminé de manière photométrique est proportionnelle à la concentration catalytique de la phosphatase alcaline dans l'échantillon testé.

Longueur d'onde : $\lambda=405$ nm.

Valeurs de référence : 26-117 U/L.

Dosage de la BT

Réaction entre la bilirubine et l'acide sulfanilique diazoté qui conduit à un composé, l'azobilirubine, coloré en milieu très acide ou basique.

Principe de Malloy-Evelyn modifié par Walters et al : en solution aqueuse, seule la bilirubine directe (BD) réagit. Pour doser la BT il est nécessaire de rompre la liaison entre la bilirubine indirecte et l'albumine. Cette étape est réalisée par l'addition de diméthylsulfoxyde (DMSO).

L'absorbance de l'azobilirubine ainsi produite est proportionnelle à la concentration en bilirubine et est mesurée à 550 nm (530-580).

Dosage du Na⁺ et K⁺

Principe : Méthode potentiométrique par électrode sélective.

Le système de mesure se comporte comme une pile avec deux électrodes (électrode de référence et l'autre de mesure). Il permet de mesurer la différence de potentiel créée par la présence des ions dans la solution.

Valeurs de référence :

— Na⁺ : 135-145 mg /l;

— K⁺ : 3,5-5,1 mg/l.

2.6 Analyse statistique

Les variables qualitatives sont décrites en effectifs (pourcentages). Les variables continues (quantitatives) sont présentées sous forme de moyennes +/- écarts-types ou de médianes (intervalle interquartile). Le test de Shapiro-Wilk a été utilisé pour analyser la normalité de la distribution des variables continues. Pour comparer entre les deux groupes prédéfinis, nous avons utilisé selon les cas :

-
- Le test de χ^2 de Pearson pour comparer des variables qualitatives ;
 - Le test t Student ou le test U de Mann-Whitney pour comparer les variables quantitatives en fonction de la normalité de la distribution.

Nous avons utilisé les courbes ROC pour estimer les cut-offs (seuils) des marqueurs hépatiques, permettant de prédire la sévérité dès l'admission dans notre population avec la meilleure sensibilité et spécificité .

Pour tous les tests statistiques, une valeur de p inférieure à 0,05 est supposée être statistiquement significative.

L'analyse statistique a été réalisée avec le logiciel SPSS version 25.0 (IBM SPSS).

3 Résultats

3.1 Analyse descriptive

3.2 Caractéristiques de la population étudiée

Durant cette étude nous avons colligé au total 330 patients atteints de COVID-19 qui ont été admis au niveau de laboratoire d'analyse médicale du centre hospitalo-universitaire Blida, unité Frantz Fanon, entre le 27 Mars et le 22 Avril 2020 (figure 1) et dont 56,7% de l'ensemble étaient classés comme des cas non sévères; ils étaient admis dans les services d'isolement alors que 43,3 % ont évolué vers la sévérité et ont été admis ou transférés à l'unité de soins intensifs(Tableau 1).

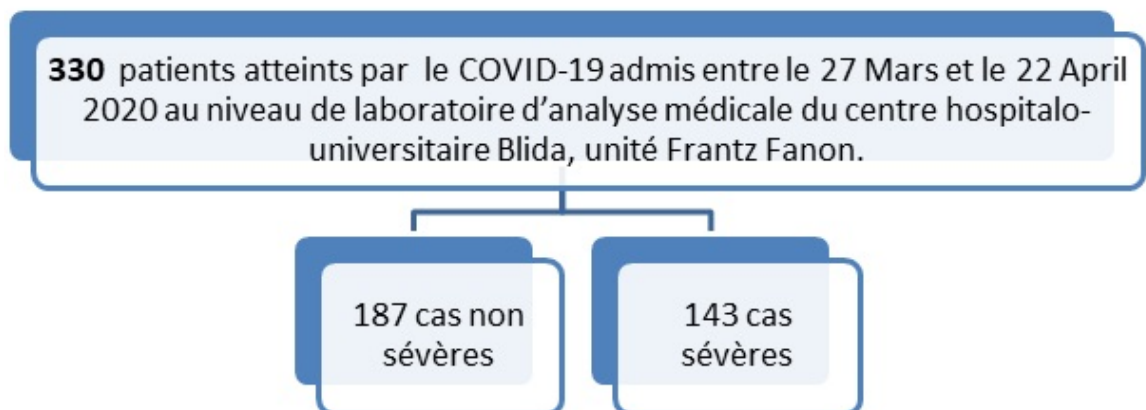


FIGURE 1 – Constitution de la population étudiée

TABLE 1 – Répartition des patients selon la sévérité

Etat	Sévère	Non sévère	Total
N	143	187	330
%	43,3	56,7	100

3.3 Données démographiques

Répartition des patients en fonction du sexe La répartition de la population selon le sexe (Tableau 1) montre une nette prédominance masculine. La majorité des patients inclus étaient des hommes (62,4 %).

TABLE 2 – Répartition des patients selon le sexe

	Hommes	Femmes	Total
N	206	124	330
%	62,4	37,6	100

L'âge moyen des patients Dans notre série, l'âge moyen des patients était de 66,6 ($\pm 8,9$) ans.

3.4 Données cliniques

A. Comparaison des caractéristiques générales des cas sévères et des cas non sévères Dans les tableaux suivants une analyse bi-variée (sévérité, non sévérité) en fonction de l'âge et de sexe a été réalisée :

TABLE 3 – L'âge moyen entre les patients sévères et non sévères

	Sévère	Non sévère	Total	P
Age (année)	67.7 \pm 11.1	65.7 \pm 6.6	66.6 \pm 8.9	0.04

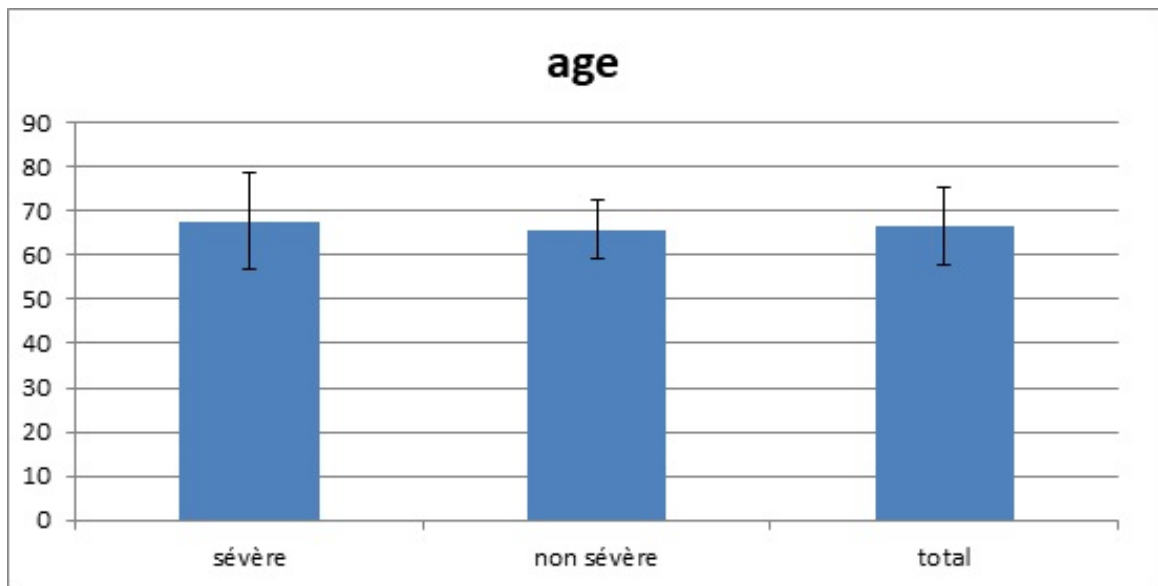


FIGURE 2 – L'âge moyen entre les patients sévères et non sévères

Par rapport aux patients non sévères, les patients sévères étaient légèrement mais significativement plus âgés ($67,7 \pm 11,1$ vs $65,7 \pm 6,6$ ans, $p = 0,04$).

TABLE 4 – Comparaison des données en fonction du sexe

Sexe	Sévères	Non Sévères	P
Hommes(%)	69,5	57,2	0.026

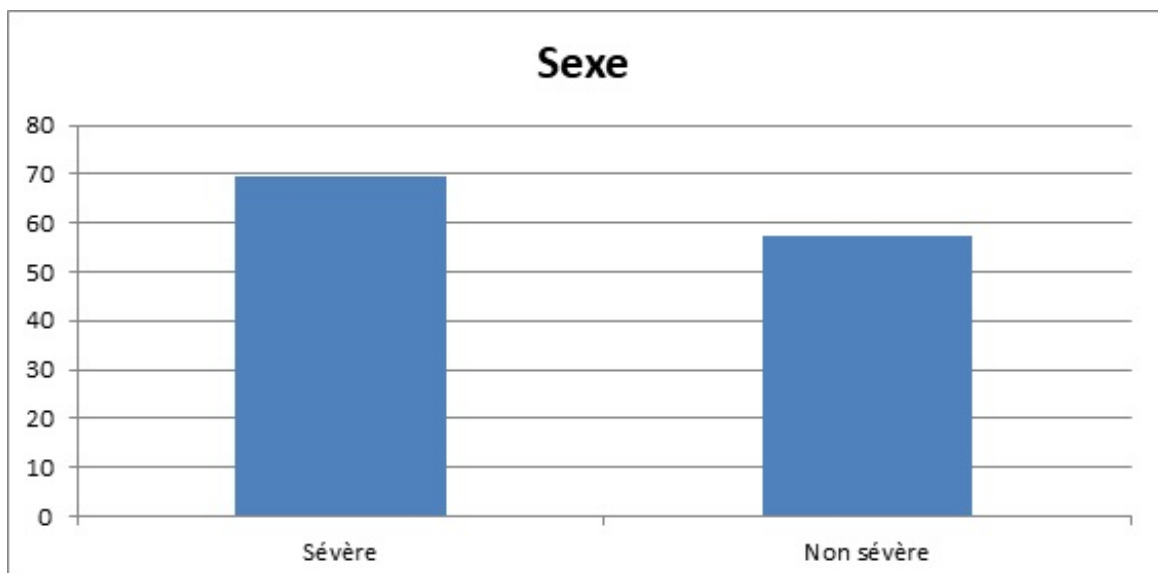


FIGURE 3 – Comparaison des données en fonction du sexe entre patients sévères et non sévères

Par rapport aux patients non sévère, les patients sévère étaient le plus souvent des hommes ($69,5\%$ vs $57,2\%$, $p = 0,026$).

B. Comparaison des paramètres biologiques entre les cas sévères et les cas non sévères

Dans les tableaux suivant une analyse bivariée des marqueurs biologiques a été réalisée :

TABLE 5 – Comparaison des paramètres hépatiques entre les cas sévères et non sévères

	Sévère	Non Sévère	Total
LDH (UI/l)	623± 422	330± 132	457 ± 328
GOT (UI/l)	93.1 ± 155	48.6±33.8	67.8± 107
GPT (UI/l)	66± 123.9	37.6 ±28.9	49.8± 85.4
GGT (UI/l)	54.5± 48	51.3 ± 48	52.4 ± 48
PAL (UI/l)	185± 79	156± 79.7	169 ± 80.7
BT (µmol/l)	27.0± 27	19 ± 8	23.0 ± 20

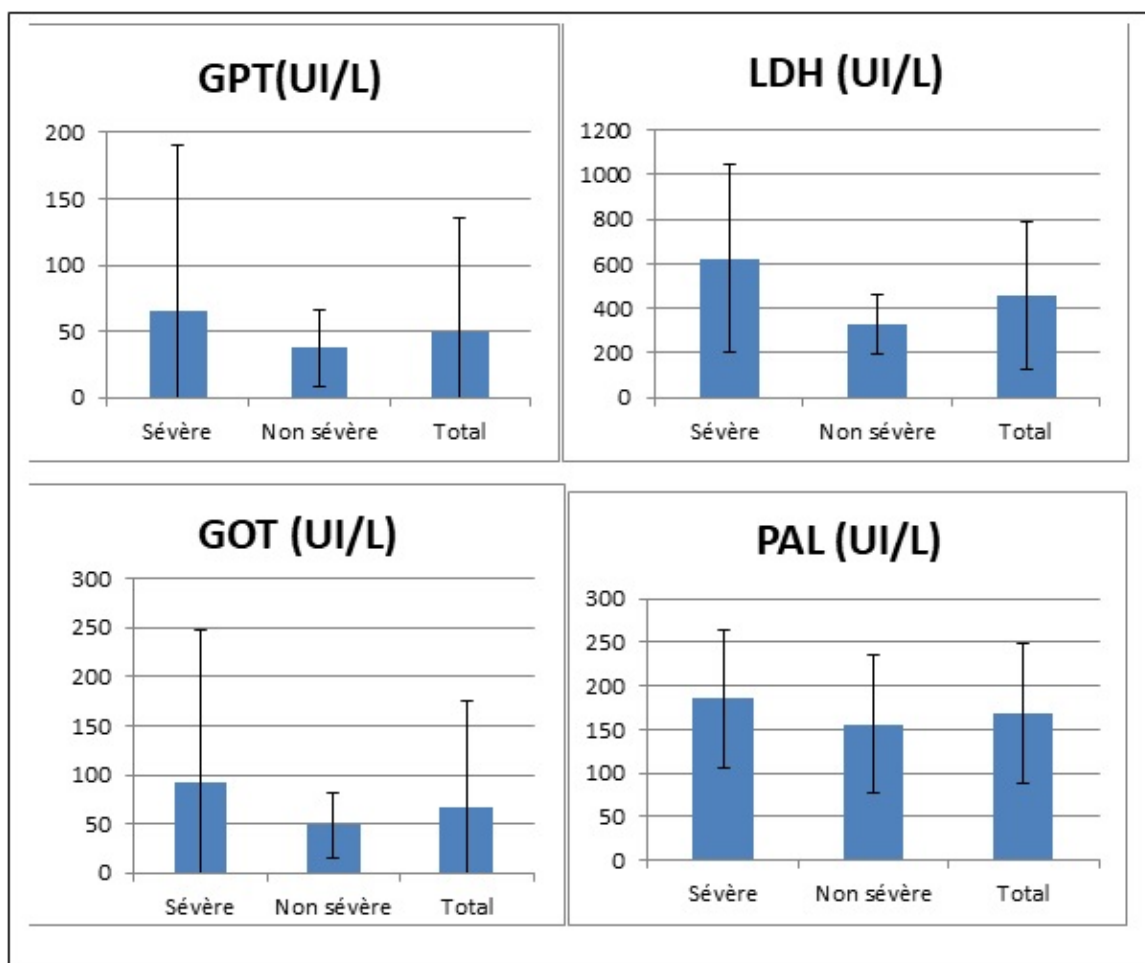


FIGURE 4 – Comparaison des paramètres hépatiques entre les cas sévères et non sévères

En termes de résultats de laboratoire, des différences significatives ont été trouvées entre les deux groupes pour tous les paramètres hépatiques évalués à l'admission, à l'exception de la γ -GT, de la BT (tableau 5). Globalement, les patients du groupe " sévère " présentaient, à l'admission, des taux significativement plus élevés de LDH ($p < 0.0001$) et des enzymes hépatiques (GOT ; $p = 0.001$, GPT ; $p = 0.006$, PAL ; $p = 0.001$)

TABLE 6 – La glycémie moyenne entre les cas sévères et non sévères

	Sévère	Non Sévère	Total	P
Glucose (mmol/l)	12.2 ± 6.7	8.5 ± 4.4	10.0 ± 5.7	0.0001

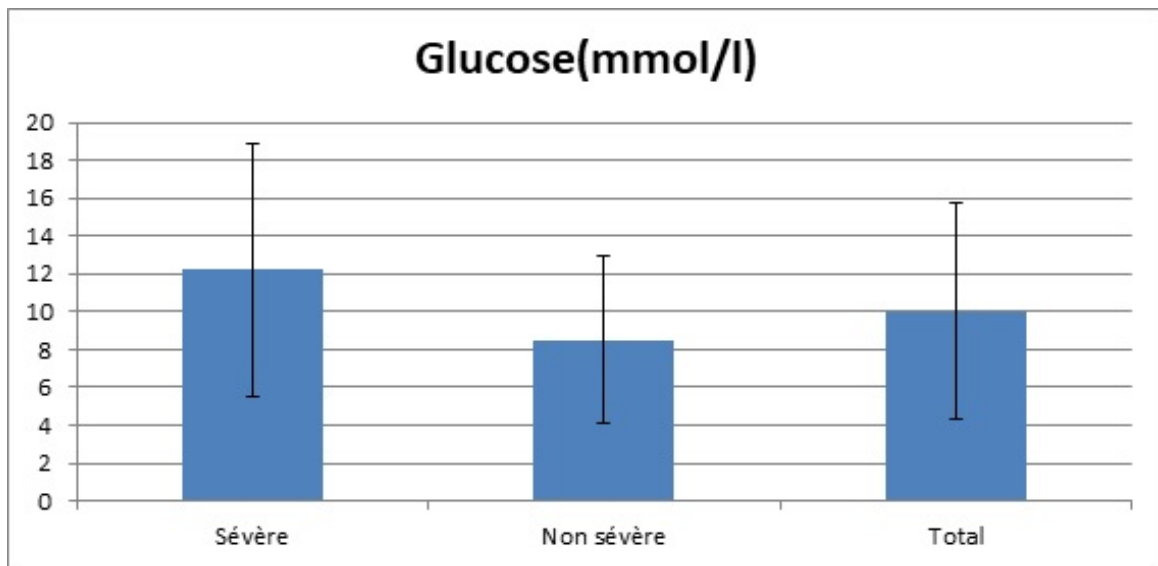


FIGURE 5 – La glycémie moyenne entre les cas sévères et non sévères
Les patients du groupe sévère ont présenté à l'admission, des taux significativement plus élevés de la glycémie ($p < 0.0001$) par rapport aux patients du groupe non sévère. (Tableau 6 ,figure 5)

TABLE 7 – Comparaison des marqueurs nutritionnels inflammatoires entre les cas sévères et non sévères

	Sévère	Non Sévère	Total	P
Protéines totale (PT) (g/L)	72 (7)	66 (8)	73 (2)	<0.0001*
Albumine (g/L)	38 (10)	33 (7)	43 (5)	<0.0001*
Hb (g/l)	128 ± 21	127 ± 22	129 ± 21	0.32
GR (10 ¹² e/L)	4,5 ± 0,76	4,36 ± 0,74	4,6 ± 0,75	0.005
GB (10 ⁹ e/L)	10,1 ± 5,3	12,9 ± 6,1	7,9 ± 3,4	<0.0001
PNN (10 ⁹ e/l)	10.6± 5.8	5.87 ± 3.1	7.9± 5.06	<0.0001
Nombre de Lymphocytes (10 ⁹ e/L)	1,3 ± 0,66	1,17 ± 0,68	1,4 ± 0,63	0.002
Nombre de neutrophiles (10 ⁹ e/L)	7,9 ± 5,06	10,6 ± 5,8	5,87 ± 3,1	<0.0001
NLR	8,4 ± 8,8	12,7 ± 10,9	5,1 ± 4,4	<0.0001
Plaquette (10 ⁹ e/L)	303 ± 137	297 ± 140	307 ± 134	0.6
PLR	296 ± 237	345 ± 307	259 ± 154	0.001
Ferritine (µg/L)	474 ± 313	558,5 ± 340	402,9 ± 272	0.007
CRP (mg/l)	47.3 ± 21	36.5 ± 25	40.9 ± 24.3	<0.0001
Globuline (g/L)	32.7 ± 4.8	33.1 ± 5.2	32.3 ± 4.5	0.12
AGR	1.15 (0.43)	1.0 (0.18)	1.43 (0.3)	<0.0001*

AGR : rapport albumine sur globuline, GR : globules rouges, **PLR** : rapport plaquettes sur lymphocytes, **PNN** : polynucléaires neutrophiles.

Les patients du groupe « sévère » présentaient, à l'admission, des taux plus élevés de marqueurs inflammatoires (CRP, ferritine, neutrophiles , NLR et PLR) .

D'un autre côté, ces patients ont également présenté un niveau significativement plus faible de GR avec p de 0.005, de lymphocytes (p=0.002), d'albumine , de PT et d'AGR (p<0.0001).

Aucune différence significative n'a été observée pour l'Hb, les plaquettes, et de la globuline.

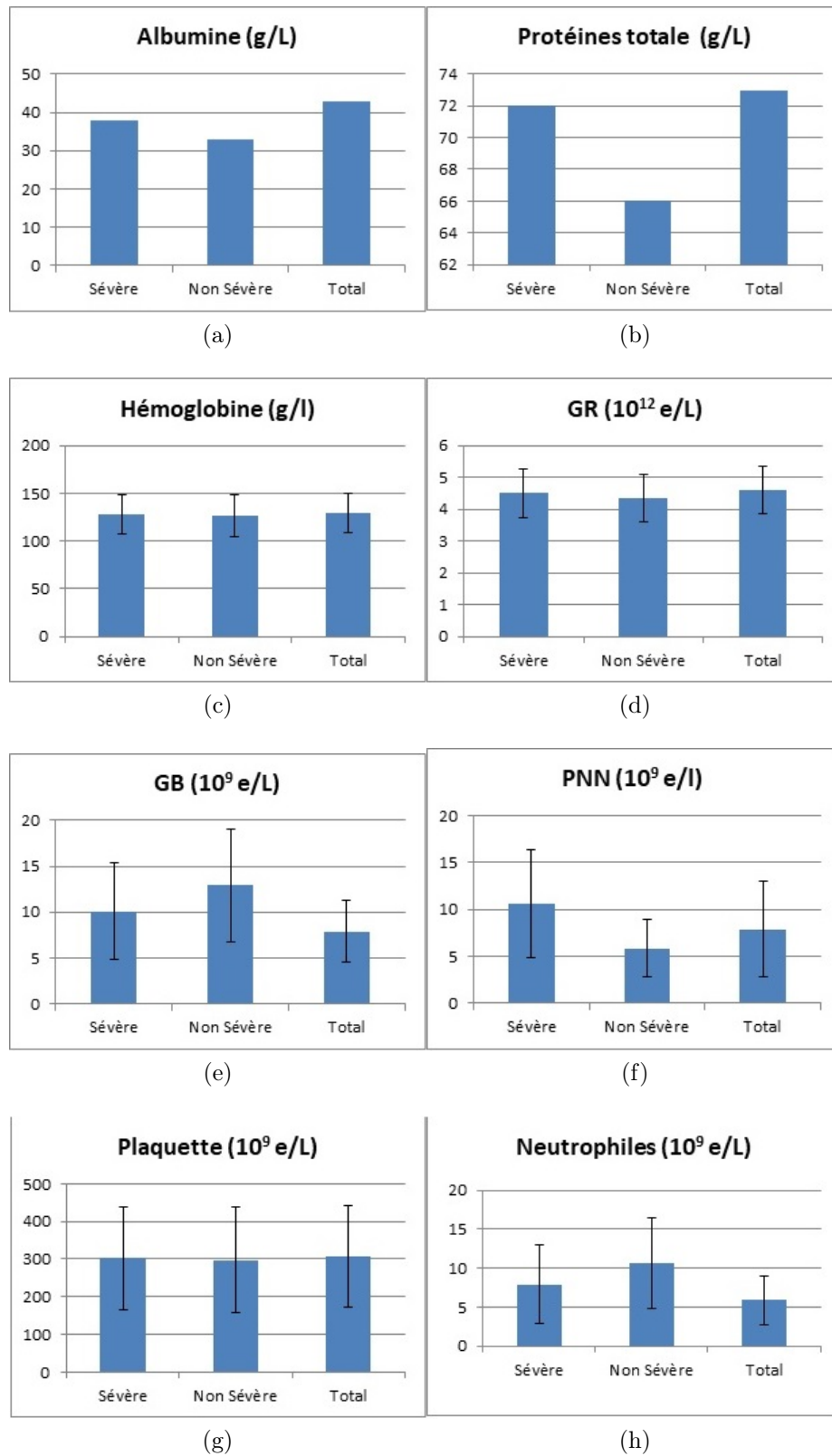


FIGURE 6 – Comparaison des marqueurs nutritionnels et inflammatoires entre les cas sévères et non sévères

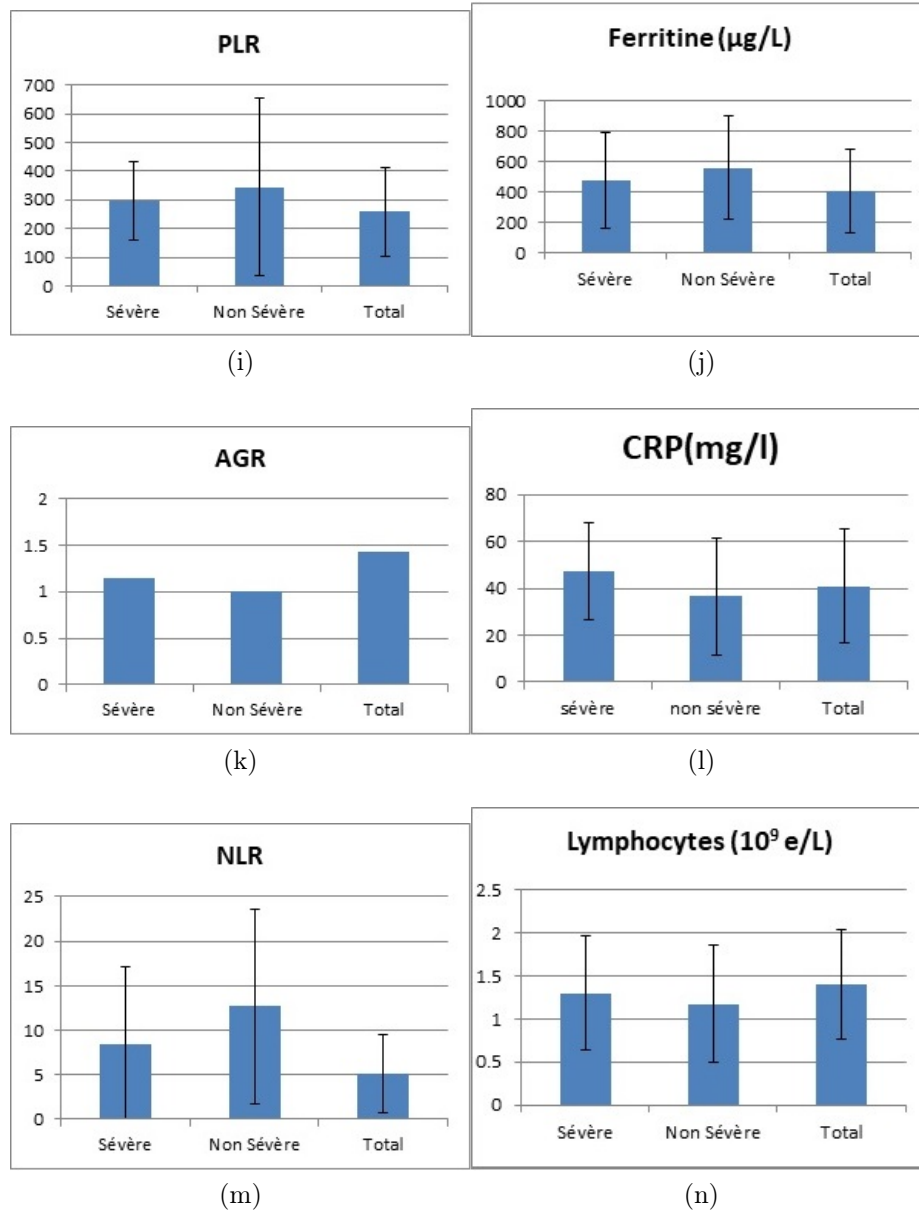


FIGURE 6 – Comparaison des marqueurs nutritionnels et inflammatoires entre les cas sévères et non sévères (Suite)

TABLE 8 – Comparaison des marqueurs de la fonction rénale entre les cas sévères et non sévères

	Sévère	Non Sévère	Total	P
Créatinine ($\mu\text{mol/l}$)	194 \pm 187	121 \pm 122	152 \pm 158	<0.0001
Urée (mmol/l)	13.8 \pm 10	7.3 \pm 5.0	10.1 \pm 8.0	<0.0001
Sodium (mmol/l)	132.4 \pm 7.3	135 \pm 4.2	134 \pm 5.9	<0.0001
Potassium (mmol/l)	4.07 \pm 0.5	4.3 \pm 0.95	4.17 \pm 0.73	0.039

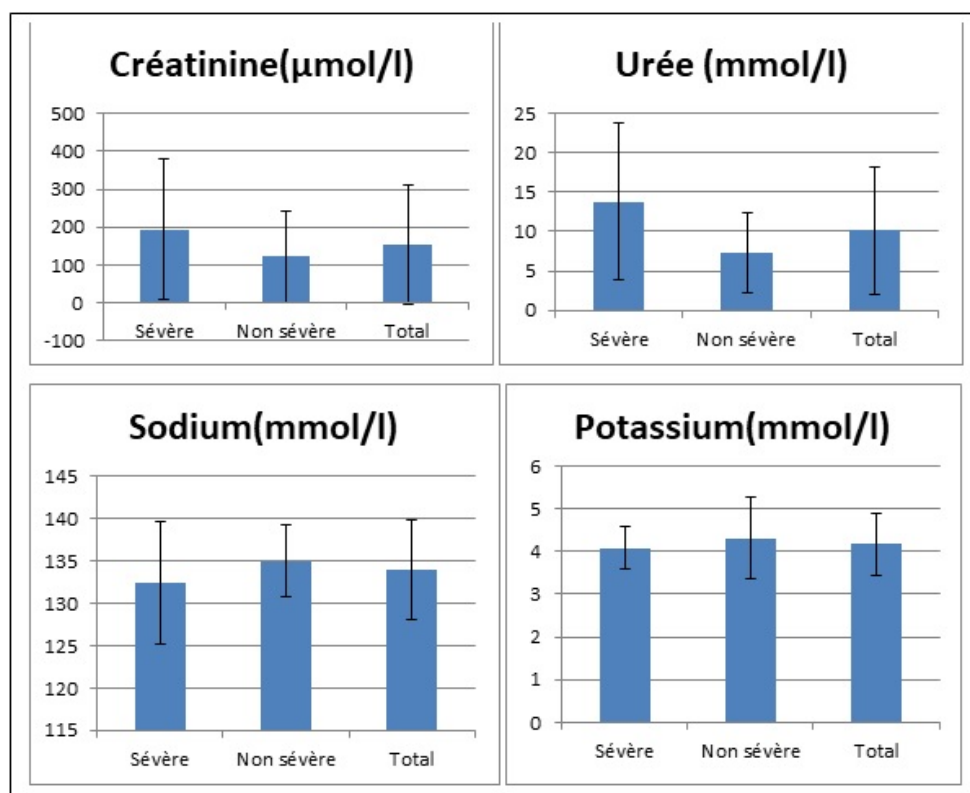


FIGURE 7 – Comparaison des marqueurs de la fonction rénale entre les cas sévères et non sévères

Des taux significativement élevés ont été trouvés chez les patients du groupe « sévère » à l'admission des marqueurs de la fonction rénale (Urée, la créatinine, le potassium) . D'un autre côté, ces patients ont également présenté un niveau significativement plus faible de sodium (tableau 8, figure 7)

3.5 Performance des paramètres biochimiques de la fonction hépatique dans la prédiction précoce de la gravité de la COVID-19

La courbe ROC a été utilisée pour étudier l'efficacité des paramètres précédemment mentionnés dans la prédiction précoce de la gravité de la COVID-19. Les paramètres sélectionnés inclus dans cette analyse sont ceux significativement différents entre les deux groupes de patients à l'admission (Tableau 5). Les caractéristiques de la courbe ROC, les valeurs seuils identifiées et leurs performances prédictives sont présentées respectivement à la figure 8 et au tableau 9.

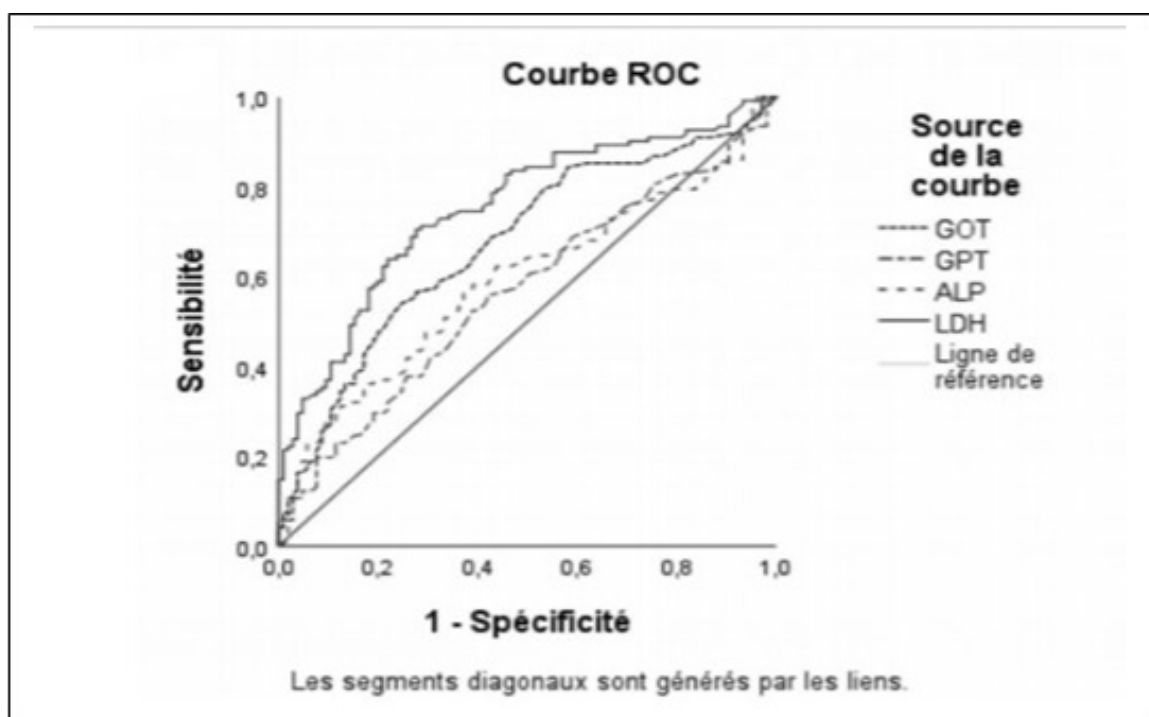


FIGURE 8 – Courbe ROC des marqueurs hépatiques dans la prédiction de la sévérité du COVID-19

Parmi les paramètres testés le LDH avait la meilleure capacité prédictive avec l'ASC la plus élevée (ASC = 0, 78). Pour une concentration sanguine supérieure à 367 UI / L, le LDH pourrait prédire la progression de la maladie avec une sensibilité de 75% et une spécificité de 81%.

En plus de LDH, le GOT avait une bonne capacité prédictive (AUC = 0, 66). Pour une concentration sanguine supérieure à 53,5UI / L, le GOT pourrait prédire la progression du COVID-19 avec une sensibilité de 56% et spécificité de 76% , ainsi que le GPT (AUC : 0,58) qui , pour

TABLE 9 – Seuil et performance des marqueurs hépatiques dans la prédiction de la sévérité de la COVID-19

	ASC	95%CI	P	Seuil	Se	Sp
LDH	0.78	[0.72-0.83]	<0.0001	367	75	81
GOT	0.66	[0.6-0.73]	<0.0001	53.5	56	76
GPT	0.58	[0.51-0.6]	0.019	65	43	75
PAL	0.64	[0.57-0.7]	<0.0001	161	62	72

ASC : air sous la courbe, 95%CI : intervalle de confiance, P : test student, Se :Sensibilité, Sp : Spécificité.

une concentration supérieure à 65 UI/L , présente une capacité prédictive avec une sensibilité de 43 % et une spécificité de 75% . Pour une valeur seuil de 161 UI / L, la PAL pourrait prédire la progression de la maladie avec une sensibilité de 62% et une spécificité de 72%.

4 Discussion

La COVID-19 est une maladie virale qui a rapidement propagé à travers le monde. D’après les premières publications, il a été démontré que la maladie pouvait induire des symptômes courants tels que la fièvre, toux sèche, dyspnée et fatigue chez les patients infectés. Dans cette étude, le suivi des anomalies biologiques potentiellement liées à l’aggravation de la maladie chez les patients atteints de COVID-19 nous a permis de détecter l’efficacité des marqueurs hépatiques dans la prédiction précoce de la gravité de la COVID-19.

Il s’agit d’une étude rétrospective incluant 330 patients qui ont été admis au niveau de laboratoire d’analyse médicale du centre hospitalo-universitaire Blida, unité Frantz Fanon, avec un âge moyen de 66,6 ans, et après un suivi moyen de $13,9 \pm 3,5$ jours par patient, 43,3% ont évolué vers des formes sévères.

Les patients ayant développé une forme sévère étaient le plus souvent des hommes, et significativement plus âgés ($67,7 \pm 11,1$ vs $65,7 \pm 6,6$ ans, $p = 0,04$). Cela suggère que l’âge peut être un facteur de risque de mauvais pronostic. Nous avons également observé un plus grand nombre d’hommes que de femmes parmi les 330 cas infecté (62,4% vs 37,6%), ainsi que par rapport aux patients non sévères, Ces données sont cohérentes avec le rapport qui a montré que l’infection par le SARS-CoV-2 est plus

susceptible d'affecter les hommes [46]. Dans notre étude, au stade de l'admission, les patients ayant évolué par la suite vers des formes sévères se distinguaient des non sévères, par un profil biologique plus perturbé. Les patients du groupe « sévère » présentaient, à l'admission, des taux plus élevés de marqueurs inflammatoires (CRP, ferritine, GB, neutrophiles, NLR et PLR), de la glycémie, des marqueurs de la fonction rénale (urée, créatinine, potassium) et des paramètres hépatiques (ALAT, ASAT, LDH, PAL). D'un autre côté, ces patients ont également présenté un niveau significativement plus faible de GR, de lymphocytes, d'albumine, de PT, d'AGR ($p < 0.0001$), et de sodium. Cependant aucune différence significative n'a été observée pour l'Hb, les plaquettes, des globulines, de la bilirubine et de la GGT.

Dans l'étude de Yun et al [47], la valeur absolue des neutrophiles chez les patients sévèrement atteints était plus élevée que celle des patients non sévèrement, et la valeur absolue des lymphocytes était plus faible, les taux d'ALAT, d'ASAT, de la LDH, de CRP, et de la créatinine chez les patients sévères étaient plus élevés et les taux d'albumine étaient inférieurs par rapport aux patients légèrement atteints. Huang et al ont également constaté que les taux de PT, d'ALAT, et de la bilirubine chez les patients admis en USI étaient plus élevés que ceux qui n'ont pas été admis en USI [48]. Wang et al ont constaté que les patients gravement malades ont présenté une augmentation du nombre des GB et des neutrophiles, du taux de LDH, d'ALAT, d'ASAT, de BT, d'urée et de la créatinine. Les taux de numération lymphocytaire étaient plus faibles [49]. Guan et al dans leur l'étude ont trouvé que, par rapport aux patients non sévères, les patients sévèrement atteints avaient une numération plaquettaire et des taux d'Hb plus faibles [50]. Yang et al ont également trouvé une augmentation significative de PLR chez les cas sévères par rapport aux non sévères [51]. Qin et al, dans une cohorte de 450 patients positifs au COVID-19, ont trouvé que les cas sévères avaient tendance à avoir un nombre de lymphocytes plus faible, un nombre de leucocytes plus élevé ainsi qu'un NLR plus élevé par rapport aux cas bénins [52].

D'autre part, une étude a montré que la ferritine sérique était significativement augmentée chez les non-survivants par rapport aux survivants [53].

Wu et al ont montré dans leur étude que 47,2 % des patients atteints de COVID-19 avaient une glycémie élevée à l'admission et pourtant seuls

13,4 % des patients souffraient de diabète [54].

Une analyse sur la performance des paramètres biochimiques de la fonction hépatique dans la prédiction précoce de la gravité de la COVID-19 entre les deux groupes de patients à l'admission (LDH , ASAT , ALAT , PAL) nous a permis d'identifier que l'augmentation de ces paramètres est considérée comme facteur de prédiction de la sévérité de la maladie, Parmi les paramètres testés la LDH avait la meilleure capacité prédictive; Pour une concentration sanguine supérieure à 367 UI / L, la LDH pourrait prédire la progression de la maladie avec une sensibilité de 75% et une spécificité de 81% (AUC de 0.78 ; IC à 95 % : [0.72-0.83]). En effet, c'est une enzyme ubiquitaire on la retrouve dans les GR et dans les cellules musculaires, cardiaques, hépatiques et pulmonaires ainsi que dans les cellules immunitaires. Son élévation dans le sang se produit dans les syndromes de lyse cellulaire. Dans le cas de COVID-19, les niveaux de LDH circulants peuvent refléter l'étendue des lésions pulmonaires et d'autres tissus compris le tissu hépatique.

Ce résultat est cohérent avec celui rapporté par Li et al [45] , ils ont trouvé une forte relation entre la progression de la maladie et l'élévation de la LDH avec une ASC de 0,76 (IC à 95 % : 0,70 - 0,83) pour prédire la progression de la maladie vers la sévérité, avec une sensibilité de 58,7% et 82,0% de spécificité, sur la base d'un meilleur seuil de 277,00 (U/L) .

Cependant, Huang et al ont observé que tous les facteurs inclus dans leur étude (taux de LDH élevé, présence de maladie sous-jacente, fréquence respiratoire rapide, CRP élevé) n'ont pas fourni une valeur pronostique élevée, lorsqu'ils sont utilisés seuls. Par contre un test de combinaison de la LDH élevée avec les autres facteurs a permis de fournir une prédiction très fiable (ASC>0,9) [55]. Pour les enzymes hépatiques (ASAT, ALAT, PAL) , ils ont montré une précision prédictive satisfaisante : - L'ASAT et l'ALAT avaient une capacité prédictive avec des ASC significatives (ASC = 0,66 ; ASC = 0,58), pour une concentration sanguine supérieure à 53.5 UI/L et 65 UI/L respectivement, L'ASAT pourrait prédire la progression de la maladie avec une sensibilité de 56% et une spécificité de 76%, tandis que la prédiction pour l'ALAT était d'une sensibilité de 43% et une spécificité de 75%.

Ces résultats ont soutenu l'hypothèse selon laquelle les lésions hépatiques sont associées à une aggravation de l'état des patients infectés par la COVID-19.

Une Méta-analyse de 20 études incluant 3428 patients atteints de COVID-19 (cas sévères = 1455, cas non sévères = 1973), a évalué l'association entre les taux sériques d'ASAT et d'ALAT et la sévérité de l'infection à la COVID-19. Il a été montré que des taux sériques plus élevés d'ASAT et d'ALAT étaient associés à une augmentation significative de la sévérité des infections à la COVID-19 [39]. Ce qui correspond au résultat qu'on a trouvé. En revanche, Huang et al ont trouvé que les niveaux de L'ALAT et d'ASAT ont augmenté de manière significative chez les patients sévères ($P < 0,05$).

Cependant, les valeurs médianes d'ALAT et d'ASAT étaient toujours dans la plage normale, indiquant que la plupart des patients COVID-19 sévères n'avaient pas de lésions hépatiques importantes [55].

De leur part, Zhang et al, dans une analyse rétrospective sur 115 cas, ont trouvé que le niveau moyen d'ALAT ou d'ASAT chez les patients COVID-19 sévères est plus élevé par rapport aux patients non sévères ($37,87 \pm 32,17$ vs $21,22 \pm 12,67$; $38,87 \pm 22,55$ vs $24,39 \pm 9,79$, $P < 0,001$) [4]. Aussi Xan et al, dans une analyse rétrospective de 213 patients COVID-19 confirmés ont trouvé que 15,5%(33)et 12,5%(27) des patients avaient des taux d'ALAT et d'ASAT élevés respectivement ; les taux d'ALAT et d'ASAT chez les cas sévères était nettement plus élevée [(31,6%)et(26,3%)]que chez les cas non sévères [(12%) et (9,7%)] ($P=0,002,P=0,012$). -Pour la PAL, on a trouvé qu'il présente une capacité prédictive avec une sensibilité de 62 % et une spécificité de 72%. Contrairement à notre étude, Zhang et al n'ont trouvé aucune différence significative ($P > 0,05$) [44].

Une étude de Cai et al montre que, parmi les 318 patients atteints de COVID-19 avec des tests hépatiques perturbés pendant l'hospitalisation, 26,7% ont évolué vers une pneumonie sévère, ceux qui ont évolué vers des cas sévères avaient des taux d'ALAT, d'ASAT, de BT et de GGT plus élevés ($p < 0,005$), mais aucune différence n'a concerné les taux de la PAL [56]. Dans notre étude, aucune différence significative n'a été trouvée pour la GGT et la BT. De leur part, Xan et al n'ont également trouvé aucune différence significative pour la BT ($P=0,611$). Par contre d'après l'étude rétrospective de Colmar sur 600 patients, une différence significative pour le BT entre les cas sévères (BT médian : 8,90umol/l) et les cas non sévères (BT médian : 8,10umol/l) ($P=0,023$) a été signalé.

Selon nos résultats ainsi que ceux rapportés par des études cliniques

antérieures, nous avons constaté que certains patients COVID-19 présentaient une augmentation anormale des taux de LDH , d'ALAT et d'ASAT et des autres marqueurs hépatiques , et que le taux et le degré d'augmentation de ces paramètres chez les patients sévères est plus élevé que chez les patients non sévères, suggérant que ces patients ont différents degrés de dommages hépatiques. Cependant, selon les rapports existants, la plupart des patients ont des enzymes hépatiques légèrement élevées [< 3 à 4 fois la limite supérieure de la normale (LSN)], et seuls quelques-uns ont des élévations significatives des enzymes hépatiques (> 10 LSN). À l'heure actuelle, le mécanisme des lésions hépatiques chez les patients COVID-19 est inconnu. La plupart des chercheurs pensent que le syndrome de tempête de cytokines (STC) et les lésions hépatiques induites par les médicaments peuvent être les principaux mécanismes de l'élévation des enzymes hépatiques. Le STC est une réponse immunitaire excessive du corps causée par une infection ou des maladies non infectieuses. Elle implique l'activation et la prolifération continues d'une variété de lymphocytes et de macrophages, conduisant à la sécrétion d'un grand nombre de cytokines et provoquant une tempête de cytokines dans les tissus du corps [57] , non seulement cela causera des dommages aux poumons, mais peut également causer des dommages aux autres organes et tissus y compris le foie, les reins et le myocarde. Bien que les lésions hépatiques chez les patients infectés par le SARS-CoV-2 puissent être liées au STC, il y a encore un manque de preuves histologiques. En outre, le traitement par le ritonavir, la ribavirine et l'administration à long terme ou à forte dose peuvent avoir des effets indésirables sur la fonction hépatique. D'après l'étude de Fan et al sur 148 patients atteints de COVID-19, 50,7 % des patients avaient des lésions hépatiques sévères et des taux d'ALAT et d'ASAT élevés, parmi ces patients 56,1% ont reçu un traitement lopinavir / ritonavir. Un autre mécanisme potentiel est représenté par l'hypoxie liée à la pneumonie qui pourrait également contribuer aux lésions hépatiques. Chai et al ont identifié l'expression spécifique de l'ACE2 par les cholangiocytes, par séquençage d'ARN unicellulaire dans des foies humains sains. Ils ont signalé que les lésions hépatiques des patients atteints du SRAS et de COVID-19 peuvent ne pas être le résultat d'une lésion des hépatocytes, mais d'un dysfonctionnement des cholangiocytes [58].

L'analyse de séquençage unicellulaire du tissu hépatique basée sur différentes bases de données montre que le récepteur cellulaire ACE2 de

SARS-CoV-2 n'est exprimé que dans environ 0,31% des cellules du tissu hépatique et il est principalement exprimé dans les cellules épithéliales des voies biliaires [7].

Il a été également démontré que l'ARNm de l'ACE2 est régulé à la hausse dans la phase de prolifération et de réparation des hépatocytes après une lésion hépatique dans le modèle de lésion hépatique aiguë d'hémihépatectomie chez la souris, et sa régulation à la hausse peut être liée au développement, à la différenciation et à la prolifération des hépatocytes du foie. Considérant que cette prolifération est impliquée dans les dommages et la réparation du foie, ce phénomène peut suggérer que les cellules épithéliales des voies biliaires exprimant l'ACE2 se différencient et prolifèrent pour devenir de nouveaux hépatocytes, certains de ces hépatocytes nouvellement formés dans ce processus compensatoire conservent toujours les caractéristiques d'expression de l'ACE2 et sont sensibles au virus COVID-19.

Conclusion

Depuis sa propagation il y a plusieurs mois, la COVID-19 a fait l'objet de nombreuses études. Notre étude met en évidence l'association des marqueurs hépatiques avec la sévérité de la COVID-19. La mesure de ces marqueurs pourrait aider les cliniciens à surveiller et à évaluer sa sévérité.

Notre étude a également prouvé l'intérêt prédictif des marqueurs biochimiques qui ont été positivement corrélés avec la sévérité de la COVID-19. Les taux élevés des marqueurs hépatiques, des marqueurs de la fonction rénale et des marqueurs inflammatoires sont significativement associés à la sévérité.

Les résultats de notre travail sont en accord avec les données de la littérature, à savoir que les marqueurs hépatiques (LDH, GOT, GPT et PAL) sont parmi les meilleurs marqueurs qui pourraient aider à reconnaître la progression de la COVID-19. Ces marqueurs sont utilisables en pratique courante et ils sont moins coûteux. De plus, ces résultats pourraient aider à optimiser la stratification du risque des personnes présentant une fonction hépatique anormale.

Bibliographie

- [1] V. Bonny, A. Maillard, C. Mousseaux, L. Plaçais, and Q. Richier, “Covid-19 : physiopathologie d’une maladie à plusieurs visages,” *La Revue de médecine interne*, vol. 41, no. 6, pp. 375–389, 2020.
- [2] P. Sansonetti and C. de Microbiologie, “Covid-19 ou la chronique d’une émergence annoncée,” *Exposé, Collège de France*, vol. 18, 2020.
- [3] C. Bretagne, “Cinétique des marqueurs diagnostics,” 2020. [Online; accessed April 07, 2021].
- [4] “Test rapide covid-19 professionnel - dm div,” May 2021.
- [5] T. Ai, Z. Yang, H. Hou, C. Zhan, C. Chen, W. Lv, Q. Tao, Z. Sun, and L. Xia, “Correlation of chest ct and rt-pcr testing for coronavirus disease 2019 (covid-19) in china : a report of 1014 cases,” *Radiology*, vol. 296, no. 2, pp. E32–E40, 2020.
- [6] S. R. Department, “Taux de mortalité du coronavirus par maladie pré-existante en chine 2020,” Mar 2020.
- [7] G. Guan, L. Gao, J. Wang, X. Wen, T. Mao, S. Peng, T. Zhang, X. Chen, and F. Lu, “Exploring the mechanism of liver enzyme abnormalities in patients with novel coronavirus-infected pneumonia,” *Zhonghua gan zang bing za zhi= Zhonghua ganzangbing zazhi= Chinese journal of hepatology*, vol. 28, no. 2, pp. E002–E002, 2020.
- [8] G. Feng, K. I. Zheng, Q.-Q. Yan, R. S. Rios, G. Targher, C. D. Byrne, S. Van Poucke, W.-Y. Liu, and M.-H. Zheng, “Covid-19 and liver dysfunction : current insights and emergent therapeutic strategies,” *Journal of clinical and translational hepatology*, vol. 8, no. 1, p. 18, 2020.
- [9] A. Lapierre, G. Fontaine, P.-L. Tremblay, M.-A. Maheu-Cadotte, and M. Desjardins, “La maladie à coronavirus (covid-19) : portrait des connaissances actuelles,” *Soins d’Urgence*, vol. 1, no. 1, pp. 13–8, 2020.

BIBLIOGRAPHIE

- [10] “Modèle :données de la pandémie de covid-19,” Mar 1970.
- [11] G. Pascarella, A. Strumia, C. Piliago, F. Bruno, R. Del Buono, F. Costa, S. Scarlata, and F. E. Agrò, “Covid-19 diagnosis and management : a comprehensive review,” *Journal of internal medicine*, vol. 288, no. 2, pp. 192–206, 2020.
- [12] Doctissimo, “Covid 19 : symptômes par ordre d’apparition, tests, traitement.”
- [13] I. J. Amir, Z. Lebar, *et al.*, “Covid-19 : virologie, épidémiologie et diagnostic biologique,” *Option/Bio*, vol. 31, no. 619, p. 15, 2020.
- [14] S. Hantz, “Diagnostic biologique de l’infection à sars-cov-2 : stratégies et interprétation des résultats,” *Revue Francophone des Laboratoires*, vol. 2020, no. 526, pp. 48–56, 2020.
- [15] A. Thiébaux, “Victimes du covid ;en francenbsp ; : nombre, âge, profil, personnalités,” 2021. [Online ; accessed Mars 29, 2021].
- [16] J. M, “Coronavirus : La situation dans le monde, le mardi 2 mars, les pays les plus touchés,” Mar 2021. [Online ; accessed Mars 29, 2021].
- [17] J. M, “Coronavirus : ce que révèlent les taux de mortalité par pays et par continent,” Jan 2021. [Online ; accessed Mars 29, 2021].
- [18] S. Nahon, “Manifestations digestives du covid-19,” *Hépto-Gastro & Oncologie Digestive*, vol. 1, no. 1, 2020.
- [19] S. Van Der Werf and C. Peltékian, “Émergence du coronavirus sars-cov-2 : faire face à l’épidémie de covid-19,” *Virologie*, vol. 24, no. S1, pp. S3–S6, 2020.
- [20] “Pandémie de covid-19 en algérie,” Jun 2021.
- [21] T. A. Harahwa, T. H. L. Yau, M.-S. Lim-Cooke, S. Al-Haddi, M. Zeinah, and A. Harky, “The optimal diagnostic methods for covid-19,” *Diagnosis*, vol. 7, no. 4, pp. 349–356, 2020.
- [22] H. Jayamohan, C. J. Lambert, H. J. Sant, A. Jafek, D. Patel, H. Feng, M. Beeman, T. Mahmood, U. Nze, and B. K. Gale, “Sars-cov-2 pandemic : a review of molecular diagnostic tools including sample collection and commercial response with associated advantages and limitations,” *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, pp. 1–23, 2020.
- [23] A. A. d’Allergologie, “Revue algérienne d’allergologie et d’immunologie clinique,” 2020. [Online ; accessed February 20, 2021].

- [24] M. Martinot, M. Eyriey, S. Gravier, T. Bonijoly, M. Mohseni-Zadeh, C. Braumeisen, J. Ongagna, E. Haerel, A. Pachart, and C. Kempf, “Facteur de risque d’évolution défavorable et manifestations extra-pulmonaires au cours du covid-19,” *Médecine et Maladies Infectieuses*, vol. 50, no. 6, p. S81, 2020.
- [25] F. Yahia, L. Zakhama, A. B. Abdelaziz, and R. M. PRP2S4, “Covid-19 et maladies cardiovasculaires. etude scoping review covid-19 and cardiovascular diseases. scoping review study,” *La Tunisie medicale*, vol. 98, no. 04, pp. 283–294, 2020.
- [26] F. Sellal, R. Tazii, G. Ahle, and G. Hauteclouque, “Manifestations neurologiques dans la pandémie de covid-19,” *Pratique Neurologique-FMC*, vol. 11, no. 3, pp. 147–151, 2020.
- [27] L. Darriverre, F. Fieux, and C. de la Jonquière, “Covid-19 et insuffisance rénale aiguë en réanimation,” *Le Praticien en Anesthésie Réanimation*, vol. 24, no. 4, pp. 207–211, 2020.
- [28] E. ALIX, “Coronavirus. quel est vraiment le taux de létalité du covid-19?,” 2020. [Online ; accessed Juin 25, 2020].
- [29] [Online ; accessed Mars 29, 2021].
- [30] A. Blaize, “Personne vulnérable à la covid : définition, liste, vaccination....”
- [31] “L’impact de la covid-19 sur les personnes âgées.” [Online ; accessed Mars 29, 2021].
- [32] E. Abdollahi, D. Champredon, J. M. Langley, A. P. Galvani, and S. M. Moghadas, “Estimations du taux de létalité de la covid-19 au canada et aux états-unis sur une période donnée,” *CMAJ*, vol. 192, no. 46, pp. E1482–E1486, 2020.
- [33] A. D. Nardo, M. Schneeweiss-Gleixner, M. Bakail, E. D. Dixon, S. F. Lax, and M. Trauner, “Pathophysiological mechanisms of liver injury in covid-19,” *Liver International*, vol. 41, no. 1, pp. 20–32, 2021.
- [34] J. Li and J.-G. Fan, “Characteristics and mechanism of liver injury in 2019 coronavirus disease,” *Journal of clinical and translational hepatology*, vol. 8, no. 1, p. 13, 2020.
- [35] “Les intestins, le foie et la covid-19.”
- [36] “Sars-cov-2-cellular receptor genes,” Nov 2020.

- [37] S. Matsuyama, N. Nagata, K. Shirato, M. Kawase, M. Takeda, and F. Taguchi, “Efficient activation of the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein by the transmembrane protease tmprss2,” *Journal of virology*, vol. 84, no. 24, pp. 12658–12664, 2010.
- [38] V. Bhavana, P. Thakor, S. B. Singh, and N. K. Mehra, “Covid-19 : Pathophysiology, treatment options, nanotechnology approaches, and research agenda to combating the sars-cov2 pandemic,” *Life Sciences*, p. 118336, 2020.
- [39] M. Parohan, S. Yaghoubi, and A. Seraji, “Liver injury is associated with severe coronavirus disease 2019 (covid-19) infection : a systematic review and meta-analysis of retrospective studies,” *Hepatology Research*, vol. 50, no. 8, pp. 924–935, 2020.
- [40] H. Li, L. Liu, D. Zhang, J. Xu, H. Dai, N. Tang, X. Su, and B. Cao, “Sars-cov-2 and viral sepsis : observations and hypotheses,” *The Lancet*, vol. 395, no. 10235, pp. 1517–1520, 2020.
- [41] I. Garrido, R. Liberal, and G. Macedo, “Covid-19 and liver disease—what we know on 1st may 2020,” *Alimentary pharmacology & therapeutics*, vol. 52, no. 2, pp. 267–275, 2020.
- [42] M. Farshidpour, D. Kim, S. Junna, and J. Merchant, “A brief review of liver injury in patients with corona virus disease-19 during the pandemic,” *Indian Journal of Gastroenterology*, pp. 1–4, 2020.
- [43] E. García-Jiménez, J. Remes-Troche, *et al.*, “Hepatic manifestations and impact of covid-19 on the cirrhotic patient manifestaciones hepáticas y repercusión en el paciente cirrótico de covid-19,” *Revista de Gastroenterología de México (English Edition)*, vol. 85, no. 3, pp. 303–311, 2020.
- [44] Y. Zhang, L. Zheng, L. Liu, M. Zhao, J. Xiao, and Q. Zhao, “Liver impairment in covid-19 patients : A retrospective analysis of 115 cases from a single centre in wuhan city, china,” *Liver international*, vol. 40, no. 9, pp. 2095–2103, 2020.
- [45] C. Li, J. Ye, Q. Chen, W. Hu, L. Wang, Y. Fan, Z. Lu, J. Chen, Z. Chen, S. Chen, *et al.*, “Elevated lactate dehydrogenase (ldh) level as an independent risk factor for the severity and mortality of covid-19,” *Aging (Albany NY)*, vol. 12, no. 15, p. 15670, 2020.
- [46] N. Chen, M. Zhou, X. Dong, J. Qu, F. Gong, Y. Han, Y. Qiu, J. Wang, Y. Liu, Y. Wei, and *et al.*, “Epidemiological and clinical

- characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in wuhan, china : a descriptive study,” Feb 2020.
- [47] L. Yun, L. Yixiao, Q. Zhiping, D. HUANG, D. ZHANG, L. Tao, L. Min, S. Shuli, W. Jun, Y. ZHANG, *et al.*, “Clinical analysis of risk factors for severe patients with novel coronavirus pneumonia,” *Chinese Journal of Infectious Diseases*, pp. E023–E023, 2020.
- [48] C. Huang, Y. Wang, X. Li, L. Ren, J. Zhao, Y. Hu, L. Zhang, G. Fan, J. Xu, X. Gu, *et al.*, “Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in wuhan, china,” *The lancet*, vol. 395, no. 10223, pp. 497–506, 2020.
- [49] D. Wang, B. Hu, C. Hu, F. Zhu, X. Liu, J. Zhang, B. Wang, H. Xiang, Z. Cheng, Y. Xiong, *et al.*, “Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in wuhan, china,” *Jama*, vol. 323, no. 11, pp. 1061–1069, 2020.
- [50] W.-j. Guan, Z.-y. Ni, Y. Hu, W.-h. Liang, C.-q. Ou, J.-x. He, L. Liu, H. Shan, C.-l. Lei, D. S. Hui, *et al.*, “Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in china,” *New England journal of medicine*, vol. 382, no. 18, pp. 1708–1720, 2020.
- [51] A.-P. Yang, J.-P. Liu, W.-Q. Tao, and H.-M. Li, “The diagnostic and predictive role of nlr, d-nlr and plr in covid-19 patients,” *International immunopharmacology*, vol. 84, p. 106504, 2020.
- [52] C. Qin, L. Zhou, Z. Hu, S. Zhang, S. Yang, Y. Tao, C. Xie, K. Ma, K. Shang, W. Wang, *et al.*, “Dysregulation of immune response in patients with coronavirus 2019 (covid-19) in wuhan, china,” *Clinical infectious diseases*, vol. 71, no. 15, pp. 762–768, 2020.
- [53] F. Zhou, T. Yu, R. Du, G. Fan, Y. Liu, Z. Liu, J. Xiang, Y. Wang, B. Song, X. Gu, *et al.*, “Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with covid-19 in wuhan, china : a retrospective cohort study,” *The lancet*, vol. 395, no. 10229, pp. 1054–1062, 2020.
- [54] J. Wu, J. Huang, G. Zhu, Q. Wang, Q. Lv, Y. Huang, Y. Yu, X. Si, H. Yi, C. Wang, *et al.*, “Elevation of blood glucose level predicts worse outcomes in hospitalized patients with covid-19 : a retrospective cohort study,” *BMJ Open Diabetes Research and Care*, vol. 8, no. 1, p. e001476, 2020.
- [55] H. Huang, S. Cai, Y. Li, Y. Li, Y. Fan, L. Li, C. Lei, X. Tang, F. Hu, F. Li, *et al.*, “Prognostic factors for covid-19 pneumonia progression

BIBLIOGRAPHIE

- to severe symptoms based on earlier clinical features : A retrospective analysis,” *Frontiers in medicine*, vol. 7, p. 643, 2020.
- [56] Q. Cai, D. Huang, H. Yu, Z. Zhu, Z. Xia, Y. Su, Z. Li, G. Zhou, J. Gou, J. Qu, *et al.*, “Covid-19 : abnormal liver function tests,” *Journal of hepatology*, vol. 73, no. 3, pp. 566–574, 2020.
- [57] J. R. Tisoncik, M. J. Korth, C. P. Simmons, J. Farrar, T. R. Martin, and M. G. Katze, “Into the eye of the cytokine storm,” *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, vol. 76, no. 1, pp. 16–32, 2012.
- [58] X. Chai, L. Hu, Y. Zhang, W. Han, Z. Lu, A. Ke, J. Zhou, G. Shi, N. Fang, J. Fan, *et al.*, “Specific ace2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-ncov infection,” *biorxiv*, 2020.

Résumé

Objective : Le but de notre travail est de déterminer la relation entre les perturbations des marqueurs hépatiques et la sévérité de la COVID-19, et leur efficacité dans la prédiction précoce de sa gravité.

Matériel et méthode : Il s'agit d'une étude cohorte rétrospective, incluant 330 patients infectés par le SARS-CoV-2, admis entre le 27 Mars et le 22 Avril 2020 au niveau de l'hôpital universitaire Blida, unité Frantz Fanon. La courbe ROC a été utilisée pour étudier l'efficacité des marqueurs hépatiques (LDH, GOT, GPT et PAL) dans la prédiction précoce de la COVID-19.

Résultats : Après une période de suivi moyenne de $13,9 \pm 3,5$ jours, 143 (43,3%) patients ont été classés comme des cas sévères avec prédominance masculine.

Les patients du groupe sévère présentaient, à l'admission, des taux significativement plus élevés des marqueurs hépatiques (LDH, GOT, GPT et PAL). Ils présentaient également des taux plus élevés des marqueurs inflammatoires (CRP, PNN, GB) et des marqueurs de la fonction rénale (urée, créatinine, potassium).

Parmi les paramètres testés le LDH avait la meilleure capacité prédictive avec l'ASC la plus élevée ($AUC = 0,78$). Les cut-off de GOT et PAL permettant de prédire la sévérité sont de 53.5 et 161 respectivement. Le GPT a montré une précision prédictive plus faible avec AUC égale à 0,6.

Conclusion : Les marqueurs hépatiques (LDH, GOT, GPT et PAL) sont parmi les meilleurs marqueurs qui pourraient aider à suivre reconnaître la progression du COVID-19. Ces marqueurs sont utilisables en pratique courante et moins coûteuse. De plus, ces résultats pourraient aider à optimiser la stratification du risque des personnes présentant une fonction hépatique anormale.

Mots clés : COVID-19, SARS-CoV-2, Marqueurs hépatiques, sévérité de COVID-19.

Abstract

Objectif : The purpose of our work is to determine the relationship between liver marker disturbances and the severity of COVID-19, and their effectiveness in early prediction of disease severity.

Materials and methods : Materials and methods : This is a retrospective cohort study, including 330 patients infected with SARS-CoV-2, admitted between March 27 and April 22, 2020 at Blida University Hospital, Frantz Fanon Unit. The ROC curve was used to study the effectiveness of liver markers in early prediction of COVID-19.

Results : After an average follow-up period of 13.9 ± 3.5 days, 143 (43.3%) patients were classified as severe cases with male predominance.

Patients in the severe group had significantly higher levels of liver markers (LDH, GOT, GPT and ALP) on admission. They also had higher rates of inflammatory markers (CRP, neutrophils, WBC) and markers of renal function (urea, creatinine, potassium).

Among the parameters tested, LDH had the best predictive capacity with the highest AUC (AUC=0, 78). The cut-offs of GOT and PAL for predicting severity are 53, 5 and 161 respectively. GPT showed lower predictive accuracy with AUC equal to 0, 6.

Conclusion : liver markers (LDH, GOT, GPT and ALP) are among the best markers that could help recognize the progression of COVID-19. These markers are usable in common practice and less expensive. In addition, these findings may help to optimize risk stratification for individuals with abnormal liver function.

Keywords : COVID-19, SARS-CoV-2, Liver markers, severity of COVID-19.