



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

UNIVERSITE DE BLIDA 1 : L'UNIVERSITE de SAÄD DAHLEB
FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE ET PHYSIOLOGIE CELLULAIRE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDE

En vue de l'obtention du diplôme de Master Académique

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Biochimie Appliquée

THEME :

**Contribution à la détermination du profil biochimique
des patients atteints de la COVID-19 (SARS-CoV-2)**

Présenté par :

SADOUNE Maamer et KOURI Achour Karim

Devant le jury composé de:

Présidente	M ^{me} AIT SAADI	MCB	Université de SAÄD Dahleb
Promoteur	M ^{me} TOBAL SEGHIR. S	MCA	Université de SAÄD Dahleb
Examineur	M ^{me} LOUNACI	MCB	Université de SAÄD Dahleb

Année universitaire 2020/2021

Remerciements :

En premier lieu et avant tout nous tenons à remercier DIEU le tout-puissant, le clément, le miséricordieux qui nous a donné le courage, la force et la patience d'achever ce travail.

Nous remercions nos chers parents qui ont toujours été là pour nous.

Nos remerciements s'adressent aux membres du jury Dr AIT SAADI (Président) et Dr LOUNACI (Examineur), pour avoir accepté de juger ce travail.

Nous tenons à exprimer toute notre gratitude à notre directrice de mémoire: Dr TOBAL SEGHIR. Nous la remercions de nous avoir encadrés, guidés, aidés et conseillés.

Nos remerciements iront également aux personnels du laboratoire d'EPH de Kloea et du laboratoire Central pour leur gentillesse et leur participation pendant la réalisation de ce travail.

Nous remercions aussi aux Dr Tabti et Monsieur Zaibak Toufik pour leurs disponibilités et leur aide.

Nos vifs remerciements Dr Bahalima (infectiologue) et Dr Hafidi (épidémiologue) pour leur aide dans ce travail.

Nous remercions enfin tous ceux qui nous ont rendu service et qui ont contribué de près ou de loin pour à l'aboutissement de ce travail.

Dédicace :

Je dédie ce modeste travail :

- A la mémoire de mon défunt père : Yousef (ALLAH yerhmou)
 - A ma très chère mère : AMROUCHE Fatima, source de tendresse et de générosité, que dieu tout puissant puisse t'accorder santé, bonheur et longue vie.
 - A ma chère femme : Klaai Khadidja qui m'a donnée le soutien dans ce mémoire
 - A mes chères enfants Motasem Bellah, Razan et Youcef.
 - A ma belle mère et mon beau père ainsi qu'à ma belle famille
 - A mes très chers frères et sœurs et à mes beau frères et sœurs
 - A mes cher(e)s ami(e)s et collègues surtout : en témoignage de l'amitié et des souvenirs qui nous ont unis.
 - A toutes les personnes qui se sont intervenues dans ma vie de près ou de loin
- Merci d'être toujours là pour moi.

Maamer



Dédicace :

Je dédie ce modeste travail à :

Dédicace :

A mes chers parents Assia et Zoubir, de votre affection de votre sacrifice et de tous les efforts que vous avez déployés durant toute ma vie, j'espère que ce travail soit l'expression de ma pleine gratitude et de mon profond respect

A mon Sœur Khadidja que Dieu me le garde

A ma très chère famille

A mes chers amis qui m'ont donnés la force de continuer et m'ont permis de réussir mes études, je leur témoigne ici amour sincère et fidélité.

A tous ceux qui me sont chers et les personnes qui se sont intervenues dans ma vie de près ou de loin

Et à la promotion de biochimie 2021

Karim

Sommaire

Introduction :	- 1 -
1 Le SARS-COV-2	- 2 -
1.1 Généralités sur les Coronavirus	- 2 -
1.2 Origine du SARS-COV-2	- 2 -
1.3 Structure du SARS-COV-2	- 3 -
1.3.1 La protéine « S »	- 4 -
1.3.2 La protéine « M »	- 4 -
1.3.3 La protéine « E »	- 5 -
1.3.4 La protéine « N »	- 5 -
1.3.5 Les protéines non structurales :	- 5 -
1.4 Organisation génomique	- 6 -
1.5 Transmission et contagiosité	- 6 -
1.6 Cycle de réplication du SRAS-CoV-2	- 8 -
1.6.1 Incubation du virus	- 8 -
1.6.2 Entrée du virus dans la cellule	- 8 -
1.7 Physio-pathogénèse	- 10 -
1.8 Mutations et variants	- 11 -
2 La maladie de la COVID 2019	- 12 -
2.1 Historique sur la pandémie :	- 13 -
2.2 Diagnostic de la maladie	- 14 -
2.2.1 Tests	- 14 -
2.2.1.1 Test PCR :	- 14 -
2.2.1.2 Tests antigéniques	- 14 -
2.2.1.3 Tests sérologiques	- 14 -
2.3 Les symptômes	- 15 -

2.4	Bilan biochimique :	- 17 -
2.5	Complications pour les formes modérés et sévères :.....	- 18 -
2.6	Facteur de risque et comorbidités	- 19 -
2.7	Traitement médicamenteux et vaccins	- 20 -
2.7.1	L'association hydroxychloroquine/ Azithromycine :	- 20 -
2.7.2	Anticoagulants associés ou non aux corticoïdes :.....	- 20 -
2.7.3	L'oxygénothérapie	- 21 -
2.7.4	L'ivermectine	- 21 -
2.7.5	Le Remdesivir	- 21 -
2.7.6	La plitidepsine.....	- 22 -
2.7.7	Vaccins :.....	- 22 -
	Etude expérimentale.....	- 24 -
3	Lieu et durée du stage :	- 24 -
4	Matériel et méthodes :.....	- 24 -
4.1	Matériel :.....	- 24 -
4.1.1	Le matériel Biologique :	- 24 -
4.1.1.1	Le sang :	- 24 -
4.1.1.2	Le liquide nasal :	- 24 -
4.2	Méthodes :	- 24 -
4.2.1	Prélèvement du matériel biologique :	- 24 -
4.2.1.1	Prélèvement sanguin :	- 24 -
4.2.1.2	Prélèvement nasal :	- 25 -
4.2.2	Dosage des paramètres biochimiques :.....	- 25 -
4.2.2.1	Dosage de la glycémie :	- 25 -
4.2.2.2	Dosage de l'urée :.....	- 26 -
4.2.2.3	Dosage de la créatinémie :	- 27 -

4.2.2.4	Dosage des ions (ionogramme) :.....	- 27 -
4.2.2.5	Dosage de la phosphatase alcaline :.....	- 29 -
4.2.2.6	Dosage de LDH (l'enzyme Lactico-déshydrogénase) :	- 29 -
4.2.3	Analyse statistique :	- 30 -
5	Résultats et Discussion :	- 31 -
5.1	Résultats :	- 31 -
5.2	Discussion :.....	- 46 -
5.2.1	Glycémie :.....	- 47 -
5.2.2	L'urée et créatinine :	- 48 -
5.2.3	Le profile électrolytique (Na+/K+).....	- 50 -
5.2.4	LDH :	- 52 -
5.2.5	Les transaminases (GOT/GPT) :.....	- 53 -
5.2.6	La PAL :.....	- 55 -
	Conclusion :	- 57 -
	Référence bibliographique:	- 59 -
	Les annexes	

Liste des abréviations :

ACE2 : Enzyme de conversion de l'angiotensine 2

ALT : Alanine aminotransférase

ANOVA : Analysis of variance

AST : Aspartate aminotransférase

CDC : Centres pour le contrôle et la prévention des maladies

COVID-19 : Maladie à coronavirus 2019

ELISA : *Enzyme-linked immunosorbent assays* « dosage d'immunoabsorption par enzyme liée »

FDA : Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux

GOT : Glutamate-oxaloacetate-Transaminase

GPT : Glutamate-Pyruvate Transaminase

HCoV : Coronavirus humains

IC : Intervalles de confiance

LDH : Lactate déshydrogénase

MERS-CoV *Middle East respiratory syndrome-related coronavirus*

nsps : Protéines non structurales

OMS : Organisation mondiale de la santé

OMS : Organisation mondiale de la santé

ORF : Cadres de lecture ouverts

PAL : phosphatase alcaline

RBD : Domaine de liaison aux récepteurs

RdRp : ARN polymérase ARN-dépendante

RT-PCR : Réaction en chaîne par polymérase en temps réel

SARS-CoV : *severe acute respiratory syndrome coronavirus*

SARS-CoV-2 : *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*

SOFA : *Sequential Organ Failure Assessment*

SVC : Syndrome de la veine cave supérieure

TDM : Tomodensitométrie

TMPRSS2 : Protéase transmembranaire à sérine 2

TnT : Troponine T

TP : taux de prothrombine

UTR : Régions non traduites

VS : vitesse de sédimentation

Liste des figures :

Figure 1: Schéma représentant la structure du SARS-CoV-2.....	- 3 -
Figure 2: Organisation génomique du SARS-CoV-2.	- 6 -
Figure 3: Entrée du SARS-CoV-2 à l'intérieure de l'hôte, et son cycle virale	- 10 -
Figure 4: Organes vitaux touchés par le SRAS-CoV-2 et leurs complications et symptômes.	- 17 -
Figure 5: Illustration des quatre types de vaccins qui étaient en développement	- 23 -
Figure 6: Répartition des malades selonleur sexe.....	- 31 -
Figure 7: Répartition des malades atteints de la COVID-19 chez les deux sexes selon l'âge.....	- 32 -
Figure 8: Moyennes de la glycémie selon les tranches d'âge chez les malades et les témoins.	- 32 -
Figure 9: Répartition des taux de la glycémie chez le groupe malade.....	- 33 -
Figure 10: Moyennes de l'urée selon les tranches d'âge chez le groupe des malades et le groupe témoin.	- 33 -
Figure 11: Répartition des taux de l'urée chez le groupe des malades.....	- 34 -
Figure 12: Moyennes de la créatinine selon les tranches d'âge chez le groupe des malades et le groupe témoin.	- 35 -
Figure 14: Moyennes de Na ⁺ selon les tranches d'âge chez les malades et les témoins.	- 36 -
Figure 13: Répartition des taux de la créatinine chez les malades.....	- 36 -
Figure 15: Répartition des valeurs des ions Na ⁺ chez les malades.	- 37 -
Figure 16: des taux de K ⁺ selon les tranches d'âge chez les malades et les témoins.	- 38 -
Figure 17: Répartition des taux des ions K ⁺ chez les malades.....	- 39 -

Figure 18: Moyenne de LDH selon les tranches d'âge chez les malades et les témoins.	- 40 -
Figure 19: Répartition des taux de LDH chez les malades.	- 41 -
Figure 20: Moyennes de GOT selon les tranches d'âge chez les malades et les témoins.	- 41 -
Figure 21: Répartition des taux de la GOT chez les malades.	- 42 -
Figure 22: Moyennes de GPT selon les tranches d'âge chez les malades et les témoins.	- 43 -
Figure 23: Répartition des taux de la GPT chez les malades.	- 44 -
Figure 24: Moyennes de PAL selon les tranches d'âge chez les malades et les témoins.	- 45 -
Figure 25: Répartition des taux de la PAL chez les malades.	- 45 -

Liste des tableaux :

Tableau 1: Analyse de variance à un facteur (glycémie).....	
Tableau 2: Analyse de variance à un facteur (urée).....	
Tableau 3: Analyse de variance à un facteur (créatinine).....	
Tableau 4: Analyse de variance à un facteur (Na+).....	
Tableau 5: : Analyse de variance à un facteur (K+).....	
Tableau 6: L'analyse de la variance à un facteur (LDH).....	
Tableau 7: Analyse de variance à un facteur (GOT).....	
Tableau 8: Analyse de variance à un facteur (GPT).....	
Tableau 9: Analyse de variance à un facteur (PAL).....	
Tableau 10: Appareillage.....	
Tableau 11: Liste des réactifs.....	

Introduction

Introduction :

La Chine a vue l'apparition d'une nouvelle maladie infectieuse en décembre 2019. L'agent pathogène est un virus appelé virus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2). Le virus causant la COVID-19 peut entraîner des lésions multi-organes et une mortalité importante chez les patients graves et critiques, en particulier chez les personnes atteint de maladies chroniques en tant que comorbidités.

l'OMS a annoncé la propagation de la COVID-19 et l'annonce comme une pandémie mondiale, le 11 mars 2020. L'Algérie a enregistré Le premier cas de la COVID-19 le 25 février 2020.

Nous nous sommes intéressés à entreprendre ce travail qui a pour objectif de déterminer le profil biochimique de patients adultes atteints par la COVID-19 et hospitalisés au niveau de l'hôpital de Koléa (à la Wilaya de Tipaza). Cette étude a pour but d'évaluer les anomalies du bilan biochimique les plus fréquentes chez des patients qui présentent des formes modérées à sévères de la maladie de sorte d'avoir un bio-marqueur potentiel qui pourrait confirmer et classer la gravité de la maladie ou du moins pourrait identifier rapidement et efficacement les cas graves.

Cette étude est divisée en deux parties essentielles, la première partie présente une synthèse bibliographique consacrée au coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère, ainsi qu'à la maladie de la COVID-19.

La deuxième partie, expérimentale, dans laquelle on décrit en premier lieu le matériel et les méthodes utilisées lors du travail expérimental puis nous exposons l'ensemble des résultats obtenus et nous les discutons.

Et enfin et à la lumière de nos résultats, nous terminerons par une conclusion.

Revue bibliographique

1 Le SARS-COV-2

1.1 Généralités sur les Coronavirus

Ce sont un groupe de virus caractérisés par la présence sur leur surface de molécules, appelés molécules protéique « Spike », organisés de manière à donner la forme en couronne (Su et al., 2016). Ces virus ont la particularité d'être enveloppés, simple brin d'ARN et de polarité positive (Ye et al., 2020).

Les coronavirus sont classés selon leurs séquences protéiques en alpha-COV, Beta-COV, gamma-COV et Delta-COV. Des études ont montré que les réservoirs principaux des coronavirus humains(HCov) sont des vertébrés comme les chauve-souris et les oiseaux et sont responsables de zoonoses : des infections d'origine animale qui se transmettent vers l'homme (Yet al., 2020 ; Gorbalenya et al., 2020).

Septes coronavirus sont connus pour infecter l'Homme. Pour la plupart, ils causent des rhumes. Cependant, il existe trois coronavirus responsables d'infections respiratoires aiguës sévères ainsi que des maladies nosocomiales à savoir : MERS-CoV, SARS-CoV et dernièrement le SARS-CoV-2 (Bulut et Kato, 2020).

1.2 Origine du SARS-COV-2

Le SARS-CoV-2 du syndrome respiratoire aigüe est une souche apparue à Wuhan en 2019 et il est à l'origine d'une maladie infectieuse émergente connue sous le nom de la COVID-19 (OMS, 2020 ; Zhu et al., 2020). Le SARS-CoV-2 est un beta coronavirus qui possède 29 kilo base, l'un des plus grands génome des virus à ARN (Astuti et Ysrafil, 2020 ;Ye et al., 2020). Selon des études lors du séquençage du SARS-CoV-2 les résultats ont montré une forte similitude (96.2%) avec la séquence d'une souche de coronavirus la RaTG13, appartenant à une espèce de Chauve-souris surnommé **Rhinolophe à fer à cheval** (*Rhinolophus affinis*). Cela le place comme un réservoir de choix pour le virus (CEZD , 2020, Ye et al., 2020). Néanmoins, il reste encore à identifier l'hôte intermédiaire qui serait potentiellement le pangolin (Zhang et al.,2020). L'hypothèse d'une manipulation au laboratoire et d'une fuite accidentelle reste en suspend mais pas totalement écartée en raison de l'augmentation du nombre

de laboratoire à haute sécurité biologique situé dans les villes densément peuplé (Sallard *et al.*, 2020).

1.3 Structure du SARS-COV-2

Le SARS-CoV-2 est composé de quatre protéines structurales : la glycoprotéine (S), la glycoprotéine de membrane (M), la protéine d'enveloppe (E) et la protéine de nucléocapside (N) (Kim *et al.*, 2020).

La taille du virion se situe entre **70 - 90 nm**. La capside virale est de symétrie hélicoïdale. La protéine S, la membrane et l'enveloppe du coronavirus sont inclus dans la bicouche lipidique, et l'ARN viral et la nucléocapside sont enfermés à l'intérieure de la capside jusqu'à qu'ils soient libérés dans l'hôte (Kumar *et al.*, 2020).

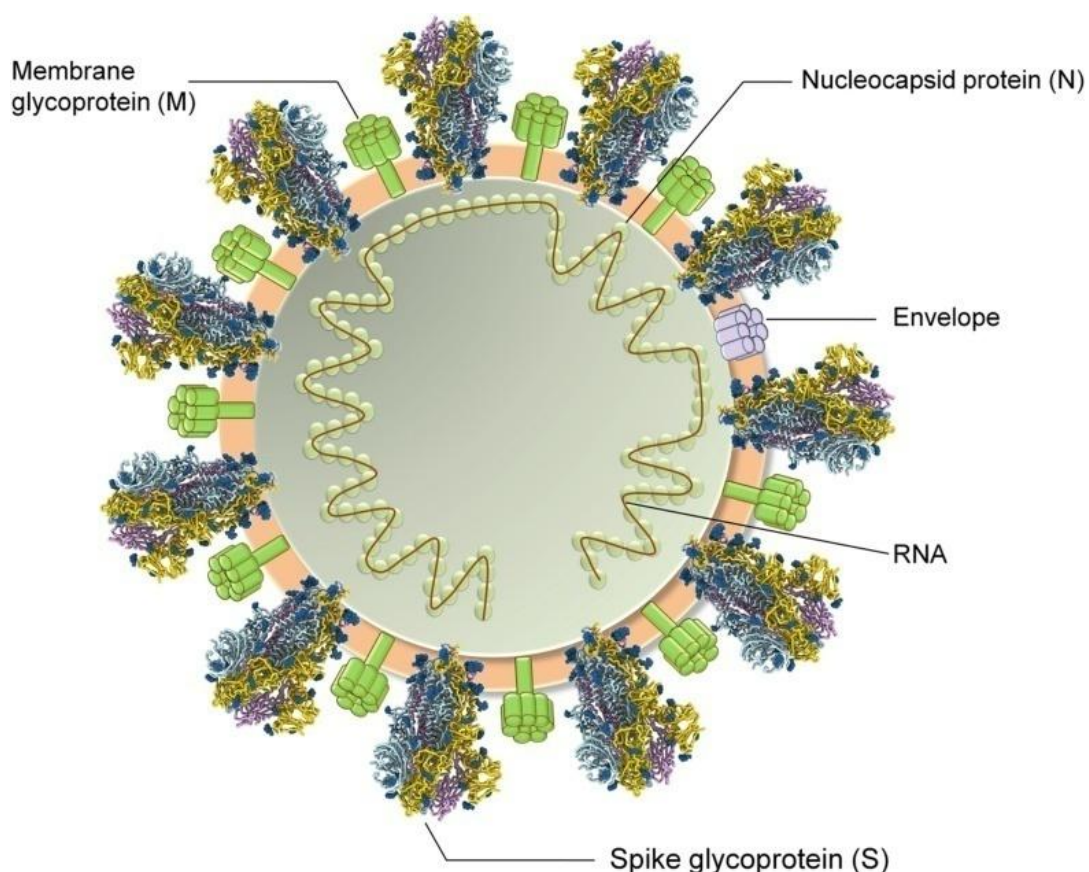


Figure 1: Schéma représentant la structure du SARS-CoV-2(Kumar *et al.*, 2020).

1.3.1 La protéine « S »

La protéine «S» est une protéine transmembranaire qui se trouve à la surface du virus. Elle est constituée de deux sous unités, une partie globulaire S1 périphérique et une partie en forme de tige S2 transmembranaire. Cette Protéine «S » forme des homotrimères qui facilite leur liaison aux cellules hôtes par attraction avec l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) exprimée dans les cellules des voies respiratoires inférieures mais aussi présente dans d'autres organes (**Zou et al., 2020; Astuti et Ysrafil, 2020**).

La protéine « S » joue un rôle primordial dans les premières étapes du cycle viral : elle est responsable de l'attachement du virion à la cellule cible par sa sous-unité «S1», et détermine aussi le tropisme tissulaire du virus et son l'hôte. Elle est également responsable de la fusion membranaire par sa sous-unité « S2 ». Par ailleurs, elle est la cible principale de la réponse immunitaire cellulaire et humorale et induit la formation d'anticorps neutralisants et susceptibles pour la conception de vaccins (**Vabret et al., 2008 ;Hsieh et al., 2021**). La protéine «S» comprend le peptide signal, le domaine N-terminal (NTD) et le domaine de liaison au récepteur (RBD) au niveau de la sous-unité « S1 », et qui assure la reconnaissance du récepteur (**Walls et al., 2020**).

1.3.2 La protéine « M »

La protéine « M » est la protéine la plus structurée et la plus abondante, elle possède trois domaines transmembranaires et elle façonne les virions, la protéine M joue un rôle dans la détermination de la forme et de la taille de l'enveloppe du virus et favorise la courbure de la membrane. Cette protéine peut se lier à toutes les autres protéines de structure comme la nucléocapside. La liaison avec la protéine M aide à stabiliser les protéines N et favorise l'efficacité de l'assemblage viral en stabilisant le complexe protéine N-ARN à l'intérieur du virion interne. Elle est aussi considérée comme importante pour maintenir la rigidité de l'enveloppe (**Neuman et al., 2010; Astuti et Yasrafil, 2020; Chen et al., 2020**).

1.3.3 La protéine « E »

La protéine « E » est la plus petite protéine du SARS-CoV-2. Elle est incorporée en quantité limitée sur l'enveloppe bien qu'elle soit exprimée abondamment dans la cellule hôte. Elle joue un rôle dans la production et la maturation de ce virus et elle est impliquée dans la pathogenèse virale (**Shoeman et Fielding, 2019**). Les protéines « M » et « E » sont nécessaires pour la morphogenèse, l'assemblage, la libération du virus et son bourgeonnement (**Chen et al., 2020**).

1.3.4 La protéine « N »

La protéine « N » est un composant structural présent dans le matériel génétique du virus et impliqué dans des processus liés au génome viral (au cycle de réplication du virus et à la réponse cellulaire des cellules hôtes aux infections virales) (**Astuti et Yasrafil, 2020**). La protéine « N » contient deux domaines qui se lient à l'ARN viral et jouent un rôle pour l'aider à s'attacher à la transcriptase inverse et emballer le génome encapsidé dans des virions. C'est également un antagoniste de l'interféron (IFN) et un répresseur viral (**Chen et al., 2020**).

1.3.5 Les protéines non structurales :

Il s'ajoute à ça la présence de plusieurs protéines non structurales essentielles pour le cycle de vie du virus comme la protéase de type papaïne (**nsp3**), la protéase de type chymotrypsine (**nsp5**), hélicase (**nsp13**), exo-ribonucléase (**nsp14**). Certaines protéines nsp sont impliquées dans la réplication du SARS-CoV-2 ou la régulation de système immunitaire de l'hôte. L'ARN polymérase ARN-dépendante (**nsp12**) est un composant essentiel du complexe de réplication et de transcription du virus et gère la réplication et la transcription des virus. On peut aussi citer la (**nsp 1**) qui inhibe le processus de traduction de l'hôte en se fixant sur le ribosome, ou la (**nsp9**) qui est responsable de la reproduction du génome viral et de sa virulence (**Jiang et al., 2020 ; Hillen et al., 2020**).

1.4 Organisation génomique

Le SARS-CoV-2 est un virus à acide ribonucléique monocaténaire, non segmenté et de polarité positive, c'est-à-dire que la séquence de l'ARN est dans l'orientation 5'→3' et correspond à l'ARN messager (ARNm). Ce dernier peut donc être traduit directement par les ribosomes de la cellule hôte. Il comprend **6 à 11** cadres de lecture ouverts (ORF) (**Kumar et al., 2020**).

L'organisation générale du génome du SRAS-CoV-2 comprend 2 régions non traduites (UTR) à l'extrémité 5' (265 nucléotides) et à l'extrémité 3' (358 nucléotides) et une région codante divisée en plusieurs cadres de lecture (**Kumar et al., 2020**). Les premiers ORF au niveau de la terminaison 5', ORF1a et ORF1b se chevauchent et correspondent approximativement à 67% du génome qui codent pour deux polyprotéines appelées « pp1a » et « pp1ab » qui sont séparé en 16 protéines non structurales (nsps) comme l'ARN polymérase ARN-dépendante (RdRp) (**Kumar et al., 2020**).

Le reste du génome, situé en 3' comporte les autres ORF qui codent pour des protéines structurales et des protéines accessoires (**Wu et al., 2020**).

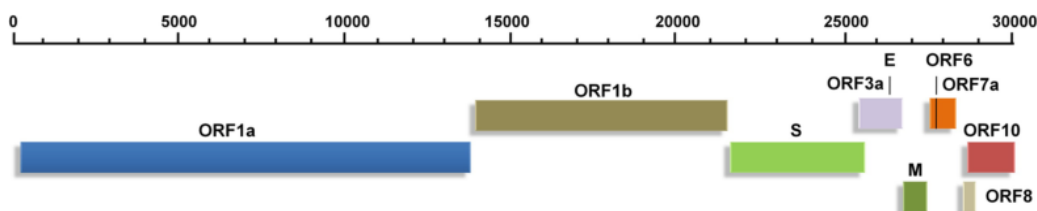


Figure 2: Organisation génomique du SARS-CoV-2 (Kumar et al., 2020).

1.5 Transmission et contagiosité

La transmission interhumaine est le principal mode de transmission du virus, particulièrement par voie aérienne. Les gouttelettes et les aérosols, la toux, les éternuements et une mauvaise ventilation favorise la transmission du SARS-CoV-2. La transmission est possible par le contact avec une surface infectée par les mains. L'isolement d'ARN viral dans le sang et les selles a révélé la possibilité d'une

contamination sanguine ou oro-fécale (Feng et al., 2020 ; Bulut et Kato, 2020 ; Chen et al., 2020). Le virus peut pénétrer dans l'organisme par contact avec les yeux en contaminant la muqueuse oculaire (Wu et al., 2020) comme par inhalation de gouttelettes sécrétés par les malades (Jamai et al., 2020). Des nombreuses cas de transmission postnatale sont recensés (Chen et al., 2020). La transmission animal-humain n'est pas vraiment bien établie mais il existe des cas d'animaux infecté par l'homme comme le vison d'élevage en Europe (Hammer et al., 2021).

Pour le CDC (Centers for Disease Control) 2020. Le SARS-CoV-2 était largement distribué dans l'air et sur la surface d'objets dans les services de réanimation et de soins généraux, le service des soins intensifs est plus contaminé ce qui augmente le risque potentiel de contamination pour les personnels soignants. Ainsi les établissements de santé présenterait un potentiel risque pour des infections nosocomiales (Feng et al., 2020).

Une étude réalisée à l'hôpital de Zhongnan de l'université de Wuhan a montré que **29 %** du personnel médical et **12,3 %** des agents de sécurité ont attrapé la Covid-19 en milieu hospitalier (Li et al., 2020).

« Le **R0** ou taux de reproduction est un indicateur qui estime 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 **R0** est supérieur à 1, alors la maladie tend à s'étendre d'elle-même en l'absence d'action» (Jamai Amir et al., 2020).

Le **R0** est estimé entre **2,2** et **2,7**. Le temps de doublement du nombre de personnes infectées était compris entre **2,2** et **3,2** jours au début de l'épidémie avec un intervalle sériel, c'est-à-dire le temps séparant deux cas successifs, de sept à huit jours (Segondy, 2020 ; Sanche et al., 2020). Actuellement avec l'émergence du variant Delta le R0 n'est pas encore bien établie, selon certains source il est de **1.32** (CovidTracker, 2021)

Une étude suppose que le risque de contamination est plus important les premiers jours d'apparition des signes cliniques et pourrait persister plus de trois semaines, en raison de la charge virale élevées dans les échantillons des voies respiratoires supérieures et donc augmente le potentiel de transmissibilité pendant les tout premiers jours des symptômes (Lescure et al., 2020). Le virus se réplique de

façon active avec une charge virale élevée au niveau rhino-pharyngé avec une excrétion virale avant l'apparition des symptômes (**Sogondy, 2020**).

1.6 Cycle de réplication du SRAS-CoV-2

1.6.1 Incubation du virus

C'est l'intervalle entre la date d'un premier contact potentiel avec un patient suspect ou confirmé et la date d'apparition des signes cliniques (**Jamai Amir et al., 2020**).

D'après certaines études la période d'incubation était estimée à 5 jours. Voir même 4 jours (**Bulut et Kato, 2020**). Toutefois. Dans un foyer épidémique d'une famille de 5 patients la période varier de 1 à 19 jours (**Lauer et al., 2020**).

Une autre étude réalisée sur un large échantillon, a estimé une moyenne de trois jours, avec une extrême arrivant à 24 jours (**Baker et al., 2020**). La période d'incubation du SARS-CoV-2 est similaire à celle du SARS-CoV et du MERS-CoV mais plus long que celle de la grippe (**Jiang et al., 2020**).

1.6.2 Entrée du virus dans la cellule

L'Enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) est le récepteur responsable de l'entrée du SARS-Cov2 dans la cellule, une spécificité déjà retrouvé chez le SARS-CoV (de l'épidémie de 2003) la différence et que la protéine Spike du SARS-CoV-2 possède une affinité **10 à 20** fois supérieure pour son récepteur (**Wrapp et al., 2020**).

L'ACE2 est un métallo-carboxypeptidase transmembranaire de type 1 exprimé dans les cellules endothéliales, pneumocytes de type 2, les cellules tubulaires rénales, les cellules interstitielles, et le tractus gastro-intestinal. L'ACE2 interagis avec la protéine Spike. Cependant, l'ACE2 possède également un important rôle homéostatique en régulant le système rénine-angiotensine-Aldostérone (RAAS), qui est centrale pour le système cardiovasculaire et immunitaire (**Zou et al., 2020**).

Le gène ACE2 est situé sur le chromosome X, ce qui suggère que les femmes pourraient avoir des niveaux d'ACE2 plus élevés et ainsi être protégées contre une maladie plus grave que les hommes (**Sharma et al., 2020**).

Le SARS-COV-2 passe par les muqueuses nasales et du larynx, puis pénètre dans les poumons par les voies respiratoires (**Sungnak et al., 2020**).

La première étape d'entrée du virus à l'intérieure de la cellule se fait par l'interaction de la glycoprotéine S avec le récepteur ACE2, précisément au niveau de son domaine de liaison à son récepteur. Cette interaction facilite le processus de fixation du virus à sa cellule hôte.

A la surface de la cellule se trouve la protéase transmembranaire à Sérine 2 (TMPRESS 2) qui joue le rôle d'amorce à la protéine S qui va induire le clivage de l'ACE2 et la séparation des deux sous unités S1 et S2 de la protéine S. La S2 subit une modification de conformation et permet l'activation de la protéine, suivie par la fusion du virus avec la membrane de l'hôte (**Hoffman et al., 2020 ; Senapati et al., 2020 ; Aleksova et al., 2021**). En pénétrant la cellule le matériel génétique du virus est ensuite déversé dans le cytoplasme, s'en suit une série de réaction en détournant la machinerie cellulaire. La traduction de l'ARN viral en différentes protéines, par la traduction de ORF1a et de ORF1ab en poly protéines pp1a et pp1ab qui sont clivées ensuite par une protéase (M_{pro} ou 3CL_{pro}) pour former un total de 16 protéines non structurales (**Zhou et al., 2020**).

Pour se répliquer le virus synthétise un brin d'ARN (négatif), ce brin va servir de modèle pour la RdRp et former un dimère et produire des ARN sous-génomes (positifs), ces derniers seront traduits en protéines structurales et accessoires (M, E et S). L'assemblage se fait dans le réticulum endoplasmique et l'appareil de Golgi. La protéine N s'assemble avec l'ARN génomique et forme une nucléocapside et va rejoindre les autres protéines au niveau du compartiment intermédiaire de REG-Golgi. Les virions formés vont être libérés via des vésicules par exocytose (**Jiang et al., 2020**).

1.7 Physio-pathogénèse

La co-expression de la protéase transmembranaire à Sérine 2 (TMPRESS 2) et L'ACE2 est plus importante dans les poumons, pancréas et les reins, et il est révélé que la TMPRESS 2 confère une résistance contre les anticorps neutralisants en clivant la protéine S qui joueraient un rôle de leurre (**Glowacka et al., 2010**). Par ailleurs, L'expression d'ACE2 est augmentée en réponse aux interférons, des cytokines produites lors des infections virales, ce qui favorise la propagation du virus (**Ziegler et al., 2020**).

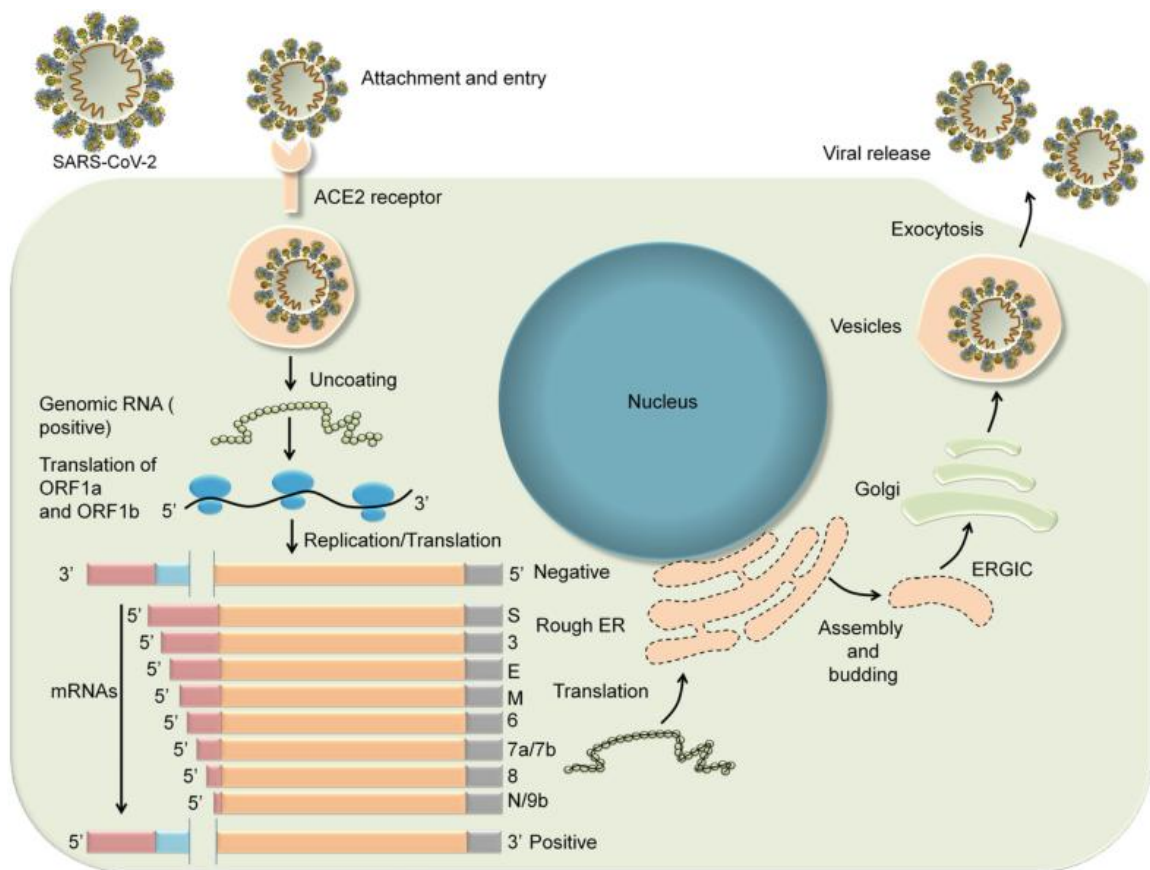


Figure 3: Entrée du SARS-CoV-2 à l'intérieure de l'hôte, et son cycle virale (Kumar et al. 2020)

L'entrée virale et l'infection cellulaire déclenchent la réponse immunitaire de l'hôte et la cascade inflammatoire est initiée par des cellules présentant un antigène (CPA) ces types de cellules peuvent être spécialisées, comme les cellules B responsables de l'immunité humorale, cellules dendritiques (CD) et macrophages, ainsi que les cellules épithéliales thymiques (CET 1). Le processus commence par la reconnaissance au récepteur des lymphocytes T (TCR) de complexes apparentés du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II des cellules CD4 + (T-Helper « TH1 ») à l'antigène viral qui est présenté sur la surface de la CPA, Les CPA libère l'interleukine-12 pour stimuler davantage la cellule TH1. Les cellules TH1 stimulent à leurs tours les cellules CD8 + (T-KILLER « TK») qui cibleront toutes les cellules contenant l'antigène viral. De plus, les cellules TH1 activées stimulent aussi les cellules B pour produire des anticorps spécifiques à l'antigène (**Rabi et al., 2020, Toulmin et al., 2021**).

La réaction immunologique déclenchée par une infection avec SARS-COV2 mobilise de nombreuses cytokines, principalement de caractère pro-inflammatoire, les plus notables sont L'IL-6 et IL-1 β qui ont été trouvés à des niveaux élevés chez les patients atteints de la Covid-19. Certains études montrent que leurs augmentations du taux sérique sont associés à une sévérité de la maladie (**INESS, 2020 ; Costela-Ruiz et al., 2020**).

Les cascades inflammatoires comprenant les interleukines et les neutrophiles provoquant des dommages cellulaires alvéolaires. La libération excessive des médiateurs inflammatoires crée un choc cytokinique qui conduit inévitablement à des dommages dans différents organes. (**Kaushik et al., 2020**).

1.8 Mutations et variants

Les résidus du RBD impliqués directement dans la reconnaissance d'ACE2 sont susceptibles d'avoir des contraintes évolutives fortes, et c'est grâce à des mutations de ce domaine RBD que le virus acquiert sa propension épidémique. D'après Vabret et ses collaborateurs (2008), L'ARN viral est répliqué par une ARN polymérase ARN dépendante (RdRp) qui ne possède pas de système de correction d'erreur, expliquant la présence de nombreux mutants et variants. La population des

virions d'une même espèce est très hétérogène et changeante, à cause de la vitesse de réplication et du taux de mutation du virus, et de ce fait elle est qualifiée de quasi-espèce. Cette stratégie permet au virus d'optimiser sa sous-population de variant qui cible le même hôte par la diversité génétique du virus, et de s'adapter aux différents changements environnementaux. Cette capacité a été observée chez les coronavirus dans le cadre d'infections persistantes, mais aussi dans les infections aiguës. La très grande taille du génome permet l'émergence de variants présentant de larges délétions.

La recombinaison génétique était aussi observée comme un autre mode évolutif des coronavirus et les virus à ARN positif. Ce phénomène semble être favorisé chez les coronavirus à cause de le mode discontinu de la transcription. « La recombinaison correspond à l'échange de matériel génétique, elle peut être homologue si elle a lieu entre deux génomes de coronavirus, ou hétérologue si elle intéresse d'autres gènes viraux ou cellulaires ».

L'étude de Tang et ses collaborateurs (2020) A permis d'identifier au début de la pandémie deux souches de Sar-CoV-2 : la souche L et la souche S. La souche L était la plus agressive et la plus contagieuse.

Depuis quelque mois il y a eu la mise en évidence de différents variants qui circulent, 4 d'entre eux sont sous-surveillance à cause de leurs propagations dans le monde et leurs transmissibilités accrue. Les variants sont étiquetés ; alpha, beta, gamma et delta (**OMS, 2021, PHE, 2021**). Le variant Delta semble être la souche qui devient dominante à travers le monde, et Lambda en Amérique de Sud.

En Algérie, il a été enregistré un taux de 50.47% de cas du variant Alpha (B.1.1.7) et de 2.63% de cas du variant Delta (B.1.617.2).

Pour ce qui est des variants classés d'intérêt (sous surveillance), il a été enregistré un taux de 44.18% de cas du variant Eta (B.1.525) et de 2.72% de cas du variant A.27 (récemment détecté).

2 La maladie de la COVID 2019

La COVID-19 est une maladie causée par le virus SRAS-CoV-2 qui infecte préférentiellement les cellules du tractus respiratoire (**INESS, 2020**).

2.1 Historique sur la pandémie :

En décembre 2019, Les autorités de Wuhan, en Chine, ont signalé pour la première fois le nouveau coronavirus (SARS-CoV-2), après que plusieurs cas de pneumonie inexplicable ont été successivement signalés dans certains hôpitaux de la ville de Wuhan. Les cas avaient des antécédents d'exposition à un grand marché de fruits de mer dans la ville de Wuhan, dans la province du Hubei, en Chine. Certains souffraient d'un syndrome respiratoire sévère comprenant fièvre, vertiges et toux (**Wu et al., 2021**).

Au 25 janvier 2020, au moins 1975 cas avaient été signalés depuis l'hospitalisation du premier patient le 12 décembre 2019. Le séquençage de l'ARN métagénomique d'un échantillon de liquide broncho-alvéolaire des patients a permis d'identifier une nouvelle souche de virus à ARN de la famille des *Coronavirida* (**Wu et al., 2020**). Le SARS-CoV-2 s'est rapidement propagé à d'autres provinces en Chine et aux autres pays du monde (**ECDC, 2020**).

En Algérie, le COVID-19 est apparue pour la première fois le 25 février 2020 lorsqu'un ressortissant italien a été testé positif au SARS-CoV-2 (**APS, 2020**). Le 2 Mars, deux personnes, une femme de 53 ans et sa fille âgée de 24 ans, ont été confirmées positives au coronavirus dans la Wilaya de Blida (**APS, 2020**). Le 11 mars 2020, l'OMS a estimé que COVID-19 peut être qualifié de pandémie, comme pour la pandémie de la grippe espagnole (H1N1) de 1918 et la grippe pandémique (H1N1) de 2009, qui ont causé respectivement 50 million et 300 000 décès (**OMS, 2020**).

Depuis le 31 décembre 2019 et jusqu'au 10 Septembre 2021, 224 057 403 cas confirmés de la COVID-19 ont été enregistrés à travers le monde, dont 4 621 379 décès. 200 656 795 cas guéris ont été recensés (**OMS, 2021 ; Statista, 2021**).

Selon les dernières estimations (chiffres annoncés ce lundi le 06 septembre 2021), l'Algérie a signalé 198.962 cas de la COVID-19 dont 317 nouveaux cas durant les dernières 24 heures. 5.498 cas, 135.694 de patients guéris (**APS, 2021**)

2.2 Diagnostic de la maladie

2.2.1 Tests

2.2.1.1 Test PCR :

Deux protocoles sont proposés : la PCR en temps réel (RT-PCR) et le séquençage de nouvelle génération. La RT-PCR est la méthode de référence du diagnostic moléculaire des SARS-CoV-2. Des écouvillons nasopharyngés sont prélevés à l'admission au niveau des services dédiés à la prise en charge des patients suspectés de la COVID-19. Des faux négatifs peuvent se produire, surtout si le test est effectué au tout début ou à la fin de l'infection virale (INESSS, 2020).

2.2.1.2 Tests antigéniques

Les tests antigéniques détectent les protéines spécifiques du Sars-CoV-2. Ces tests peuvent être réalisés sur des prélèvements nasopharyngés et des prélèvements des voies respiratoires basses. Toutefois, ils manquent de fiabilité en cas de charge virale basse, ces tests antigéniques ne sont à ce jour pas recommandés en usage clinique dans le cadre de la Covid-19, comme l'a souligné l'OMS dans sa position du 8 avril 2020 (Jamai Amir et al., 2020).

2.2.1.3 Tests sérologiques

Les tests sérologiques permettent la détection des anticorps (Ac) spécifiques produits par l'organisme et dirigés contre le Sars-CoV-2. Ces tests sont réalisés sur des prélèvements de sang et utiliser pour identifier les patients ayant développé une immunité contre le Sars-CoV-2 qu'ils aient été symptomatiques ou pas. Les tests sérologiques permettent de connaître le statut sérologique de personnes exposées. Enfin, ces tests pourraient également avoir une utilité dans le recueil des données épidémiologiques liées à la Covid-19 (patients réellement infectés, taux de mortalité...). « Le test sérologique de l'infection au Sars-CoV-2 permet une détection qualitative des IgG et/ou des IgM dans le sérum, le sang total ou le plasma humain en 10 à 15 minutes. Ce test combiné IgG - IgM, a une sensibilité de 88,66% et une spécificité de 90,63% » (Jamai Amir et al., 2020 ; Ketfi et al., 2020).

Guo et al (2020). Ont montrés que les IgA et IgM anti-protéine de la nucléocapside sont détectés au bout 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 dans 77,9 % des cas.

« L'association RT-PCR et test Elisa IgM détectent 98,6 % des cas. Le diagnostic aux différents stades de la pathologie s'améliore en utilisant simultanément de la PCR et des tests d'anticorps » (**Jamai Amir et al., 2020**).

2.3 Les symptômes

Les symptômes de la Covid-19 ne sont pas spécifiques et la présentation de la maladie peut aller de l'absence de symptômes (asymptomatique) à une pneumonie grave menant à la mort.

« Les symptômes les plus courants sont la fièvre (90 %), la toux (75 %) et la dyspnée (50 %) » (**Jiang et al., 2020**). « Fatigue, production d'expectorations, maux de tête, diarrhée et hémoptysie » sont d'autres symptômes, bien que moins fréquents.

Dans une étude menée par Zhou et ses collaborateurs (**2020**), où 191 patients ont été observés, « le temps médian du début de la maladie à la dyspnée était similaire en vivants et non-survivants avec une durée moyenne de 13 jours et la durée médiane d'excrétion virale pour les survivants était de 20 jours ». Une tomographie par densitométrie (TDM) thoracique a montré « des ombres inégales bilatérales ou du verre dépoli opacité » (**Ketfi et al., 2020 ; Choudhary et al., 2020**).

En plus de la pneumonie et des dommages à l'ensemble du système immunitaire système, la covid-19 peut également entraîner des dommages aux niveau d'organes vitaux comme le cœur, le foie, les reins et même les yeux, idem pour le SNC et le tractus gastro-intestinal (**Mirmohammadi et al., 2020**).

Les coronavirus humains sont connus pour impliquer le système nerveux central. Les symptômes neurologiques comprennent à des maux de tête, des myalgies, des étourdissements, la perte du goût (agueusie) et de l'odorat (anosmie). Les cas graves peuvent entraîner une encéphalopathie, un accident vasculaire cérébral, des

crises d'épilepsie et d'encéphalite, ou des encéphalopathies aiguës nécrosantes (**Salinas et Simonin, 2020 ; Choudhary et al., 2020**).

Le syndrome de Guillain-Barré associé à l'infection par le SRAS-CoV-2 peut également se développer. Des essais cliniques et de vastes recherches sont encore nécessaires chez les patients covid-19 (**Sheikh et al., 2021**).

L'infection au SRAS-CoV-2 est caractérisée par des symptômes gastro-intestinaux. Cependant, il était découvert que l'infection implique le tractus gastro-intestinal dans un petit nombre de cas (**Tian et al., 2020**). La plupart des symptômes incluent « anorexie, diarrhée, vomissements, douleurs abdominales et nausées ».

Le SRAS-CoV-2 est fréquemment associé à une coagulopathie. Des thromboses ont été décrites, par coagulation avec la formation de caillots sanguins au niveau des capillaires pulmonaires et rénaux à l'inflammation de la paroi, et des gros vaisseaux et des complications thromboemboliques majeures, y compris une embolie pulmonaire. Il a également été démontré que la pneumonie peut accélérer la progression de l'athérosclérose (**Corealle et al., 2020**).

SARS-CoV-2, le virus peut entrer la circulation sanguine et, à son tour, pourrait s'accumuler dans les reins entraînant un dysfonctionnement rénal et ses complications telles que des lésions rénales aiguës (**Wu et al. 2020**).

Dans une étude de Wu et al (2020). 12 patients sur 38 (31,6 %) présentaient des symptômes oculaires : généralement une conjonctivite, une inflammation de la muqueuse oculaire et de l'épiphora ; un larmoiement excessif de l'œil, sans aucune vision floue. La plupart des patients qui ont développé des signes oculaires faisaient partie des patients présentant des symptômes plus graves ou des résultats anormaux sur des analyses de sang.

Dernièrement des cas de mucormycose appelée "champignon noir" associée à la COVID-19 ont été recensés en Inde. Les fungus touche les poumons, les yeux et le nez (**Garg et al., 2021, Sen et al., 2021**)

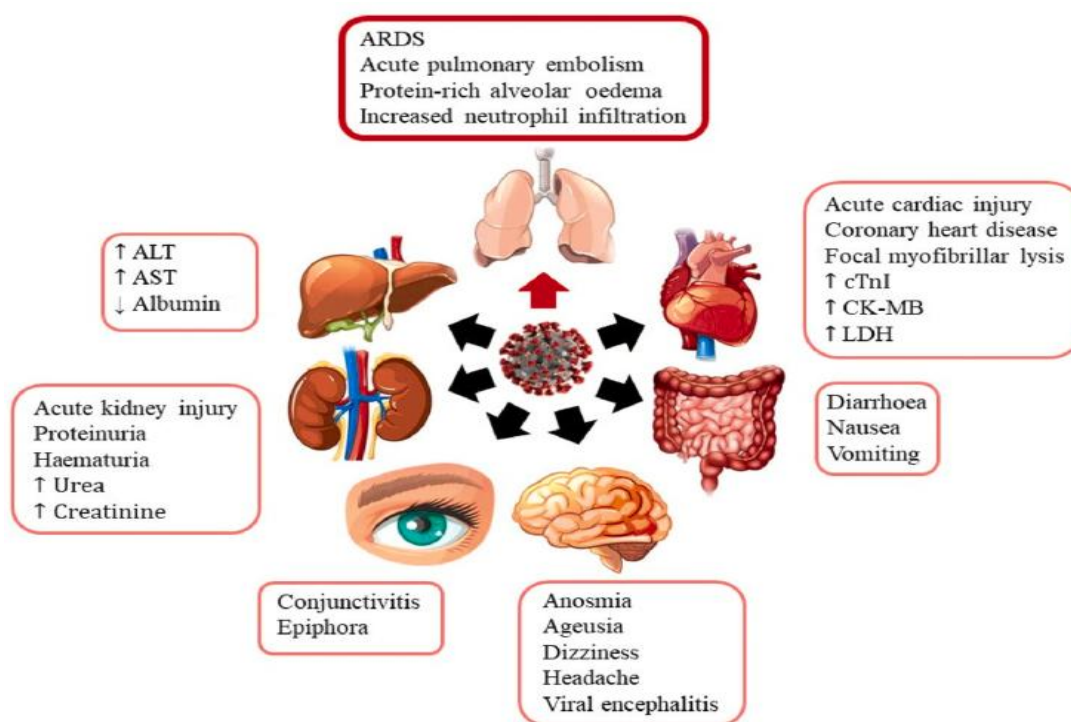


Figure 4: Organes vitaux touchés par le SRAS-CoV-2 et leurs complications et symptômes (Mirmohammadi et al., 2020).

2.4 Bilan biochimique :

D'après Zhou et al, (2020) Le bilan biochimique révèle que l'albumine diminue (hypoalbuminémie) et le sodium sérique étaient significativement inférieurs à ceux des patients non-pneumoniques, présence d'une augmentation de la ferritine (hyperferritinémie), élévation des transaminases dans 25 % des cas, augmentation de la bilirubine totale, de la créatine kinase, de la lactate déshydrogénase (LDH) et également des réserves alcalines (HCO_3^-) observés chez les personnes présentant des résultats d'imagerie anormaux. Le taux de prothrombine (TP) est diminué (94 %) et les D-dimères sont augmentés (23,3 %-46,4 %). Les patients qui ont une forme sévère de la maladie présenteraient des niveaux plus élevés de créatinine ($\geq 133 \mu\text{mol/L}$ ou 15 mg/L) comparativement à ceux qui ont une forme non sévère (Zhou et al., 2020, INESSS, 2020).

Dans une étude chinoise de Lippi et al (2020), le profil électrolytique, qui comprend le sodium (Na^+) le potassium (K^+) voir d'autres ions, était significativement plus bas chez les patients atteints d'une forme sévère de la covid-19 par rapport à ceux ayant développé une forme modérée (INESSS, 2020).

La troponine est élevée chez 23 % des insuffisants cardiaques aigus et 17 % des patients non cardiaques. La fonction rénale est souvent conservée (seulement 4,5 % des patients ont présenté une insuffisance rénale aiguë). Les facteurs de l'inflammation sont aussi élevés, indiquant le statut immunitaire des patients : IL-6, IL-10, facteur de nécrose tumorale- α (TNF- α) (**Chen et al., 2020**).

Dans une étude algérienne par Ketfi et ses collaborateurs (2020), les anomalies biologiques rencontrées chez un patient étaient: « Syndrome inflammatoire biologique (SIB) (90,1%), la vitesse de sédimentation (VS) augmentée (84,4%), basocytémie (70,8%), La protéine C réactive (CRP) augmentée (53,5%), lymphopénie (53,3%), dommage tissulaire (52,2%), anémie (38,7%), myolyse (28,8%), cytolysse hépatique (27,6%), hyponatrémie (20,3%), hyperurémie (20,0%) et un taux de prothrombine(TP) diminué (19,4%) ».

2.5 Complications pour les formes modérés et sévères :

Bien que la plupart des personnes atteintes de la COVID-19 présentent des symptômes légers à modérés, la maladie peut entraîner de graves complications. Le phénotype clinique peut être pire chez les personnes âgées et les personnes souffrant de maladies chroniques préexistantes, telles que les maladies cardiovasculaires, le diabète et le cancer (**Mirmohammadi et al., 2020**).

« La complication la plus fréquemment observée est le sepsis. La majorité des patients développent une septicémie à un moment donné au cours de l'infection. La durée moyenne de développement du sepsis chez les survivants et les non-survivants est respectivement de 10 et 9 jours. Elle est suivie d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) d'une durée moyenne de 12 jours. Des lésions cardiaques et rénales aiguës sont observées chez un nombre important de patients avec une durée moyenne de 15 jours. La mortalité augmente considérablement dans les cas où les d-dimères sont supérieurs à 1 ug/ml et où l'évaluation du score SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) » (**Choudhary et al., 2020**)

Les personnes âgées sont les plus susceptibles de développer des complications cardiaques courantes, qui comprennent l'insuffisance cardiaque, l'infarctus du myocarde et l'arythmie. Avec dans certains cas la survenue d'arrêt cardiaque. Chez les

patients atteints de **syndrome de la veine cave supérieure (SVC)**, la pneumonie au moment de l'admission est beaucoup plus sévère que chez les personnes sans maladie cardiovasculaire. Il y a aussi des complications mortelles telle que des lésions myocardique (**Zhou et al., 2020**).

Guo et ses collaborateurs (2020) ont constaté que sur les 187 patients qu'ils ont suivis, le taux de mortalité chez les patients sans maladie cardiovasculaire sous-jacente était de 7,62 % alors qu'il était de 69,44 % chez les patients atteints de maladie cardiovasculaire et d'un taux plasmatique élevé de troponineT (TnT). Les patients nécessitant une ventilation mécanique succombent plus fréquemment à la dyspnée. Le nombre de globules blancs dans les cas les plus graves est inférieur à $10.0 \times 10^1/L$ (**Zhou et al., 2020**).

D'autres résultats de cas graves incluent des niveaux élevés de lactate déshydrogénase (LDH) et de cytokines (**Li et al., 2020**). Il existe également une libération marquée de la vitesse de sédimentation des érythrocytes (VS), une augmentation de la protéine C réactive, de la leucopénie, de la lymphopénie et de la leucocytose. Les lymphocytes ne cessent de diminuer avec la progression de la maladie.

De plus, l'hypoalbuminémie et les niveaux élevés d'aminotransférase alcaline et de ferritine contribuent tous à un mauvais pronostic. Les changements immunologiques entraînent une détérioration rapide de la santé du patient et la prise en charge doit viser à contrôler tous les paramètres (**Iyer et al., 2020**).

2.6 Facteur de risque et comorbidités

Les hommes sont plus susceptibles de présenter une gravité de la maladie et une mortalité accrues que les femmes et que cette différence est aussi partager avec le mécanisme observé sur les maladies cardiovasculaire (**Viveiros et al., 2021**). Ces différences sont probablement dues à des comportements spécifiques pour chaque sexe, à des facteurs génétiques et hormonaux et à des différences sexuelles dans les voies biologiques liées à l'infection par le SRAS-CoV-2 (**Haitao et al., 2020**).

La population plus âgée a un plus grand nombre de comorbidités, une fonction organique limitée, une capacité pulmonaire réduite, un système immunitaire affaibli, un vieillissement biologique et des complications plus graves (**Bairwa et al., 2020**).

De plus en plus de preuves relient la COVID-19 à des taux plus élevés de complications cardiovasculaires et de mortalités ultérieures, notamment chez les personnes atteintes d'une maladie plus grave (**Mirmohammadi et al., 2020**).

Selon une étude de Wang et al. (2020) sur 138 cas les comorbidités étaient répandues chez 46% des personnes, parmi cela 36 individus (72%) nécessitaient une admission dans une unité de soins intensifs (USI). Pour les comorbidités cardiovasculaires, à savoir l'hypertension, elle représentait 31% (58 % d'entre nécessitaient une USI), les maladies cardiovasculaires était de 15 % (25 % en USI) et le diabète sucré chez 10 % (22 % en USI)

Dans l'étude de Richardson et al. (2020) l'obésité sévère est une comorbidité retrouvée chez 41.7% des patients.

2.7 Traitement médicamenteux et vaccins

2.7.1 L'association hydroxychloroquine/ Azithromycine :

La chloroquine ou l'hydroxychloroquine associée ou non à l'azithromycine est un protocole thérapeutique adopté par de nombreux pays (Gautret et al., 2020) Ils ont des effets immunomodulateurs, en stoppant la production et en libérant le TNF- α et d'IL-6 (**Microbe note , 2020**). L'azithromycine a montré un effet antiviral synergique contre le SARS-CoV-2 lorsqu'elle est combinée avec l'hydroxychloroquine.

Dans une étude respectant les posologies de l'hydroxychloroquine et d'azithromycine conformes au protocole de l'Institut Hospitalo-Universitaire de Marseille que le traitement a un effet bénéfique chez la majorité des patients (**Pirnay et al., 2020**). Néanmoins, Selon L'OMS (2020) ce traitement peut provoquer un allongement de l'intervalle QT, et présenter un risque de cardiotoxicité.

2.7.2 Anticoagulants associés ou non aux corticoïdes :

Lovenox associé ou non aux corticoïdes est un anticoagulant (enoxaparine) utilisé comme un traitement de choix des patients atteint de la COVID-19 en prévention des risques thrombotiques compte tenu de la présence de cas ayant subi des thromboses (**Susen et al., 2020**). Le traitement se révèle bénéfique en l'utilisant en

synergie avec des stéroïdes en réduisant significativement la mortalité des patients (**Johnson et al., 2020**).

L'OMS conseille l'utilisation de glucocorticoïde pour le traitement des malades comme le dexaméthasone, jouant le rôle d'anti-inflammatoire qui pourrait alléger l'état des personnes malades ayant des symptômes graves.

2.7.3 L'oxygénothérapie

Selon Ketfi et ses collaborateurs (**2020**). L'oxygénothérapie était prescrite chez 12,8% des patients Algériens une valeur estimée plus basse que celle trouvée dans la littérature scientifique par exemple une étude de Wu et al (2020) 48.8% avait besoin d'oxygénothérapie. En Algérie les pourcentages ont besoin d'être réévalués en cours de la nouvelle « vague ». Le zinc, la vitamine C et des antibiotiques sont souvent prescrits. Cependant, il n'existe pas à l'heure où nous rédigeons ce mémoire, d'orientations concernant l'emploi de suppléments en micronutriments comme traitement de la COVID-19. D'autre part, certains malades de la COVID-19 peuvent développer une infection bactérienne dont on leur recommande de traiter par antibiotiques. En revanche, les antibiotiques ne fonctionnent pas contre les virus.

2.7.4 L'ivermectine

L'ivermectine est un antiparasitaire qui a été utilisé dans certains pays comme l'Australie avec des résultats qui se révèlent prometteurs concernant son action contre la réplication du virus SARS-CoV-2 (**Jans et Wagstaf, 2020**). Une étude de l'institut Pasteur montre qu'elle ne réduit pas la réplication mais par contre elle peut réduire les symptômes chez les malades et leur prise en charge (**De Melo et al., 2021**). L'OMS et la FDA (2021) ont porté un avis défavorable pour l'utilisation de l'ivermectine.

2.7.5 Le Remdesivir

Le Remdesivir est un antiviral conçu pour le traitement de la fièvre hémorragique d'Ebola (**Warren et al., 2016**). Les premières études montraient certaines efficacités sur le mécanisme de réplication du virus. Néanmoins, il s'est avéré qu'il n'est pas efficace contre le virus et peut au contraire avoir des effets secondaires sur l'élévation des taux des enzymes hépatiques, des complications gastro-

intestinales, des éruptions cutanées, l'insuffisance rénale et l'hypotension (OMS, 2020).

2.7.6 La plitidepsine

C'est une molécule extrait d'un animal marin, une étude montre qu'elle peut avoir un effet limitant la réplication du Sars-CoV 2 pour le traitement préclinique, en ciblant une protéine bien précise de l'hôte appelée protéine eFF1a (**White et al., 2021**)

2.7.7 Vaccins :

Une très large campagne de vaccination a débuté en 2021 (**Bagchi, 2021**) et de nombreux vaccins de différents firme sont conçus comme le Sinovac, Spoutnik V, astraZeneca et BioNTech/Pfizer... etc. Avec différent mode d'action (**IPA, 2020, OMS, 2021, Chen et al., 2021**).

Actuellement 8 millions de doses sont administrés avec 3 millions vacciné par le deuxième dose en Algérie (**OWID, 2021**). L'efficacité et les effets secondaires à long terme ne sont pas encore connus. En Algérie les vaccins utilisés selon la disponibilité sont CoronaVac (SinoVac), Spoutnik V, astraZeneca et le Sinopharm. Un exemple parmi les vaccins existant actuellement, une étude Chilienne de Jara et al. (2021) démontre que le SinoVac avait une efficacité 65.9% pour la prévention de la COVID-19, 87.5% pour l'hospitalisation, pour la prévention à l'admission aux USI et réduire les cas des décès.

Le variant Delta (indien) montre une certaine spécificité à s'échapper aux anticorps, après la vaccination avec le vaccin Pfizer et AstraZeneca surtout avec la première dose, et que l'efficacité était bien plus réduite par rapport au variant Alpha (britannique) (**Planas et al. 2021, Bernal et al., 2021**). Ce qui fait poser la question de la fiabilité à long terme des vaccins avec les mutants qui pourraient émerger à l'avenir et des stratégies à entreprendre (**Jia et Gong, 2021**).

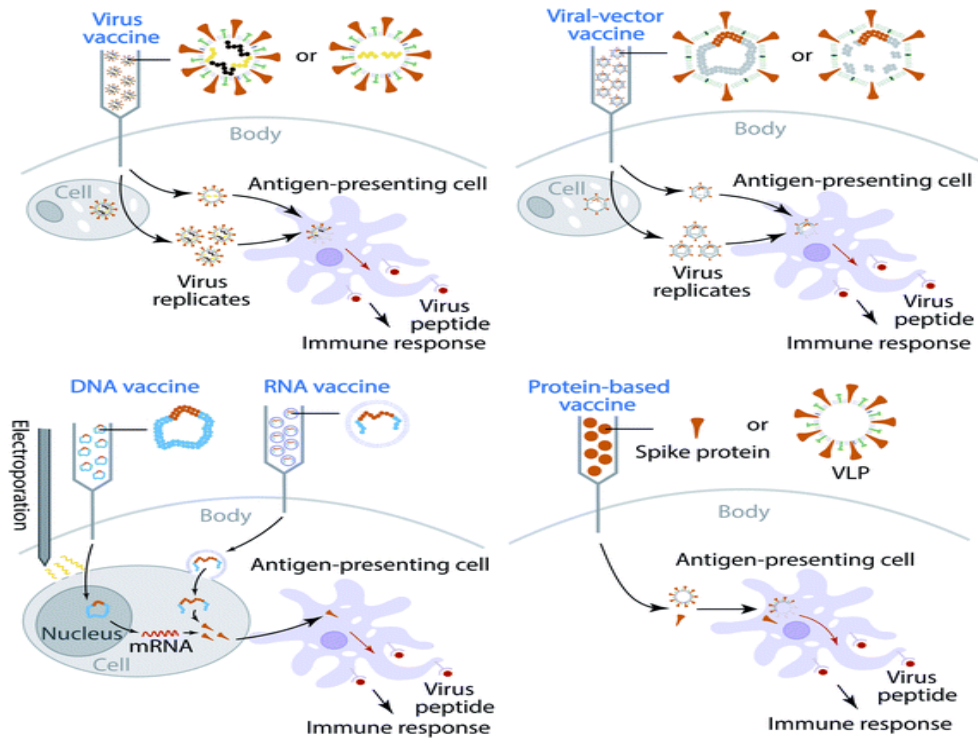


Figure 5: Illustration des quatre types de vaccins qui étaient en développement (Chen et al., 2020)

Etude exprimentale

Matériel et méthodes

Etude expérimentale

3 Lieu et durée du stage :

Le stage pratique de notre mémoire de fin d'étude, d'une durée de deux mois, a été effectué au niveau du laboratoire central de L'Hôpital de Koléa.

4 Matériel et méthodes :

4.1 Matériel :

4.1.1 Le matériel Biologique :

4.1.1.1 Le sang :

Un prélèvement sanguin est réalisé au niveau du laboratoire de l'hôpital de Koléa à tout patient atteint de la covid-19.

4.1.1.2 Le liquide nasal :

Le liquide nasal des malades suspects a été prélevé dans le but de confirmer leur l'infection au SARS-CoV-2 par PCR.

4.2 Méthodes :

4.2.1 Prélèvement du matériel biologique :

4.2.1.1 Prélèvement sanguin :

Les prélèvements sanguins sont réalisés par une ponction veineuse au pli du coude. Le sang est collecté dans des tubes héparines ou dans des tubes secs sans anticoagulant.

. Le sang doit être centrifugé par la suite le plus rapidement possible à **3000** tours / min pendant **5 min**.

4.2.1.2 Prélèvement nasal :

Le prélèvement nasal est réalisé par écouvillonnage dans la partie intérieure du nez.

4.2.2 Dosage des paramètres biochimiques :

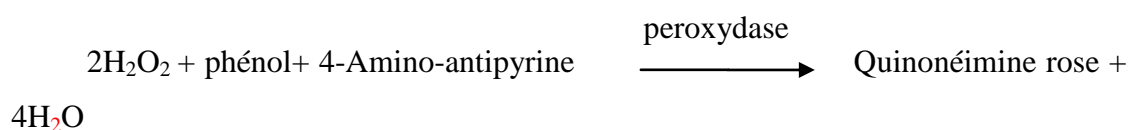
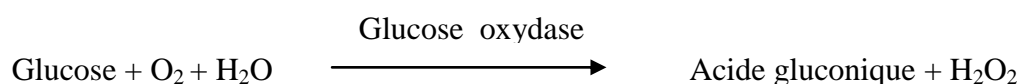
Les paramètres biochimiques suivants : la glycémie, l'urémie, la créatinémie, ionogramme, les transaminases et LDH sont les plus fréquemment évalués et demandés au niveau du service COVID.

4.2.2.1 Dosage de la glycémie :

Le dosage du glucose est le paramètre principal dans l'explication des troubles du métabolisme glucidique ; la valeur obtenue peut soulever de nombreux problèmes qui pourront être abordés dans un contexte biologique plus large comprenant des paramètres de diagnostic (glycosurie, glycémie postprandiale, épreuve de tolérance au glucose, courbe d'insulinémie) et de surveillance (hémoglobine glyquée) (Janssens et al., 2009).

Principe du dosage :

Le dosage est basé sur des réactions enzymatiques qui se font selon les réactions suivantes :



Selon la Méthode de Trinder, Le glucose est oxydé par le glucose oxydase en acide gluconique et H_2O_2 qui réagit à $20\text{-}25^\circ\text{C}$ en présence de peroxydase avec le phénol et le 4-Amino-antipyrine pour former une quinonéimine de couleur rose.

Manipulation :

- Dissoudre le lyophilisat R2 (Enzyme) dans le tampon R1 pour préparer un réactif de travail.

- Ajouter 10 ml de plasma dans des tubes contenant chacun 1ml de réactif de travail.

Mélanger et lire les DO à **500** nm après une incubation de 10 minutes à 37 °C (Farrance et Trinder, 2014).

Normes :

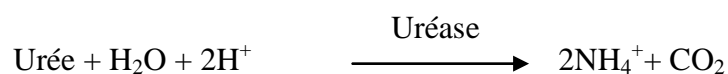
Chez un sujet normal ; la glycémie est comprise entre **0.7 et 1.1 g/l (3.9 et 6.1mmol/l)**.

4.2.2.2 Dosage de l'urée :

L'urée est la principale molécule permettant à l'organisme d'éliminer l'azote en excès. L'uréogénèse a lieu exclusivement dans le foie.

Principe du dosage :

La détermination enzymatique de l'urée selon la réaction décrite par, **Talke et Schubert**, se fait à partir du sérum, du plasma ou des urines des 24 heures selon les réactions suivantes :



Les ions d'ammonium réagissent avec le salicylate et hypochlorite pour donner un composé de couleur verte (le 2.2Dicarboxylindophenol).

Manipulation :

- Dissoudre le lyophilisat R2 (Uréase) dans le R1 (salicylate de sodium) pour préparer un réactif de travail.
- Ajouter **10µl** de plasma dans des tubes de 1ml de réactif de travail et incuber **10 min à 37 °C**.
Ajouter 1 ml de R3 (hypochlorite de sodium).
- Mélanger et lire les DO à **580** nm, après une incubation de **10** minutes à **37 °C** ou **30 mn à 20-25°C**.

Normes :

Chez un sujet normal ; l'urée est comprise entre **0.10 et 0.45 g/l**.

4.2.2.3 Dosage de la créatinémie :

La créatinine est un produit de la dégradation de la créatine, éliminée en majeure partie par les reins. La concentration sérique dépend de la capacité d'élimination rénale et de la masse musculaire.

Principe du dosage :

La détermination enzymatique de la créatinine se fait à partir du sérum ou du plasma. Elle est réalisée par la réaction de Jaffé utilisée en cinétique de préférence ou par chromatographie liquide haute performance.

Manipulation :

- Mélanger **0.5ml** de R1 (hydroxyde de sodium) avec **0.5ml** de R2(acide picrique) pour préparer la solution de travail.
- Ajouter **100 µl** de plasma dans un tube contenant 1ml de réactif de travail et lire la cinétique avec une longueur d'onde de **500nm** par un spectrophotomètre.

Normes :

Chez un sujet normal, la créatinine est comprise entre (**06-13 mg/l**).

4.2.2.4 Dosage des ions (ionogramme) :

Le dosage des principaux électrolytes sanguins et urinaires fait partie du dépistage et de la survenance de l'équilibre acido-basique, des états d'hydratation, des pathologies essentiellement rénales et hépatiques.

Principe du dosage :

Le dosage est basé sur des électrodes sélectives (Na⁺, K⁺, Cl⁻), potentiellement directes ou indirectes. Dans un appareil de marque EasyLyte PLUS .

Manipulation :

- Prendre une quantité de **300 à 500 µl** de plasma à tester et faire absorber directement par l'aiguille de l'appareil de l'ionogramme EasyLyte PLUS.
- Après quelques minutes les résultats des ions sont affichés sur l'écran d'affichage.

Normes :

Les valeurs de références sont les suivants :

Na⁺ (135-145mEQ/L), K⁺ (3.5 - 4.5mEQ/L),.

Dosage des transaminases :

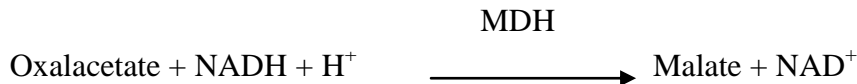
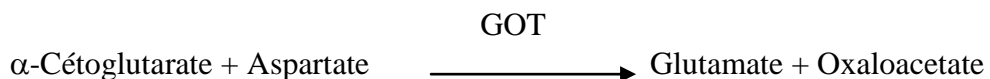
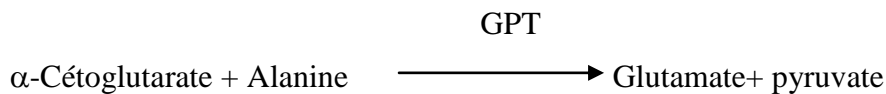
Les transaminases sont des enzymes de nature glycoprotéique, localisées principalement au niveau de cytoplasme cellulaire.

✓ -L aspartate aminotransférase (ASAT) hydrolyse les substrats possédant comme résidus N-terminal, le L-aspartate.

-L alanine aminotransférase (ALAT) hydrolyse les substrats possédant comme résidus N-terminal, le L-alanine

Principe du dosage :

C'est une technique enzymatique utilisant un tampon TRIS avec addition de phosphate de pyridoxal (mesure cinétique de la disparition de NADH, H⁺ à 340 nm).



Manipulation :

➤ Ajouter 100 µl de plasma dans un tube contenant 1ml de réactif, mélanger et incuber pendant 1 minute et lire la cinétique par un spectrophotomètre.

Normes :

La valeur de référence est comprise entre (**10 et 45 UI/l**).

4.2.2.5 Dosage de la phosphatase alcaline :

Les phosphatases alcalines sont dotées d'une activité enzymatique phospho-hydrolasique et transférasiqye localisés dans les membranes cytoplasmiques des cellules, certains tissus en sont riches comme le foie, l'os, l'intestin, les reins le placenta et les leucocytes. Leur activité est dépendante d'ions métalliques (surtout le Mg^{2+} et Zn^{2+}).

Principe du dosage :

L'activité totale est mesurée par spectrophotométrie. L'hydrolyse d'un ester de l'acide phosphorique par la paranetrophényl-phosphate donne la paranitrophénol qui est lue à **405 nm**.

Manipulation :

- Mélanger R1 (enzyme) avec le R2 pour préparer la solution de travail.
- Ajouter **100 µl** de plasma dans un tube contenant 1ml de réactif de travail et lire la cinétique directement par un spectrophotomètre à **405 nm**.

Normes:

Les valeurs de référence varient selon l'âge entre (**40 et 450 UI/l**).

4.2.2.6 Dosage de LDH (l'enzyme Lactico-déshydrogénase) :

C'est une enzyme hétérogène qui a une activité importante dans le métabolisme des carbohydrates, localisée au niveau cellulaire de divers organes comme les reins, le cœur, le muscle, le pancréas, la rate, le foie...etc. Elle catalyse la transformation réversible lactate-pyruvate.

Principe du dosage :

L'activité enzymatique est dosée par spectrophotométrie en suivant la disparition de NADH, H^+ à **340 nm** ou son apparition selon le sens de la réaction lactate-pyruvate.

Manipulation

- Mélanger **1cc** de **R1** avec **200 µl** de **R2**
- Ajouter **100 µl** de plasma dans un tube contenant 1ml de réactif de travail et lire la cinétique directement par un spectrophotomètre à **405 nm**

La lecture de résultats se fait à l'aide d'un appareil de dosage biochimique.

Normes :

Les valeurs de références varie selon l'âge entre **(190-950I/l)** à 37°C

4.2.3 Analyse statistique :

L'étude statistique est faite par le logiciel Excel. Une analyse de variance à un facteur est réalisée Les différences sont considérées significatives à $P < 0,05$ et hautement significatives à $P < 0,001$. Et $P > 0,05$ les différences ne sont pas significative.

Résultats et Discussion

5 Résultats et Discussion :

5.1 Résultats :

Dans notre étude, nous avons pris au total, les données de près de 100 patients atteints de la COVID-19 durant la période qui s'étalait du **02 Juin 2021** au **05 Aout 2021**, au niveau de l'hôpital de Koléa. L'âge des patients varie de **15 à 94 ans**, avec une moyenne médiane d'âge de **58,5 ans**. Les patients sont répartis selon le sexe en **33%** de femmes (soit 33 patients), et **66%** d'hommes (soit 66 patients). Le secteur suivant montre la répartition des patients atteints de la COVID-19 selon leur sexe :

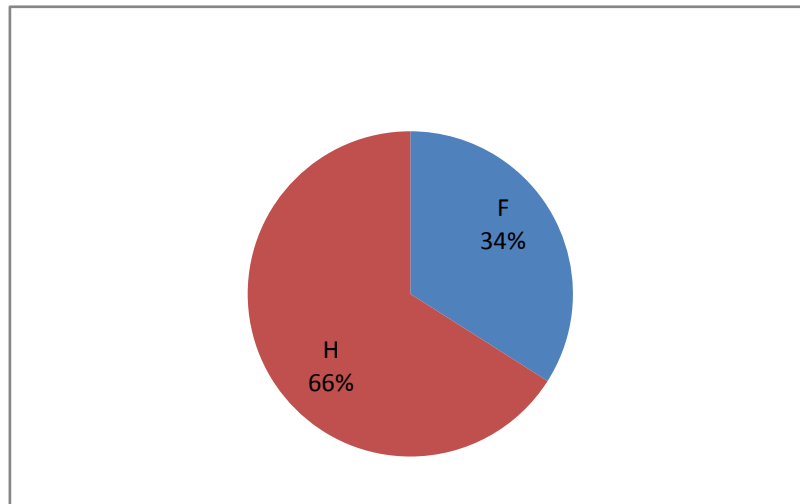


Figure 6: Répartition des malades selon leur sexe

La distribution des 100 patients selon leur sexe et par rapport à l'âge est définie sous forme de classes de dix ans d'intervalle. Les résultats sont présentés dans l'histogramme suivant :

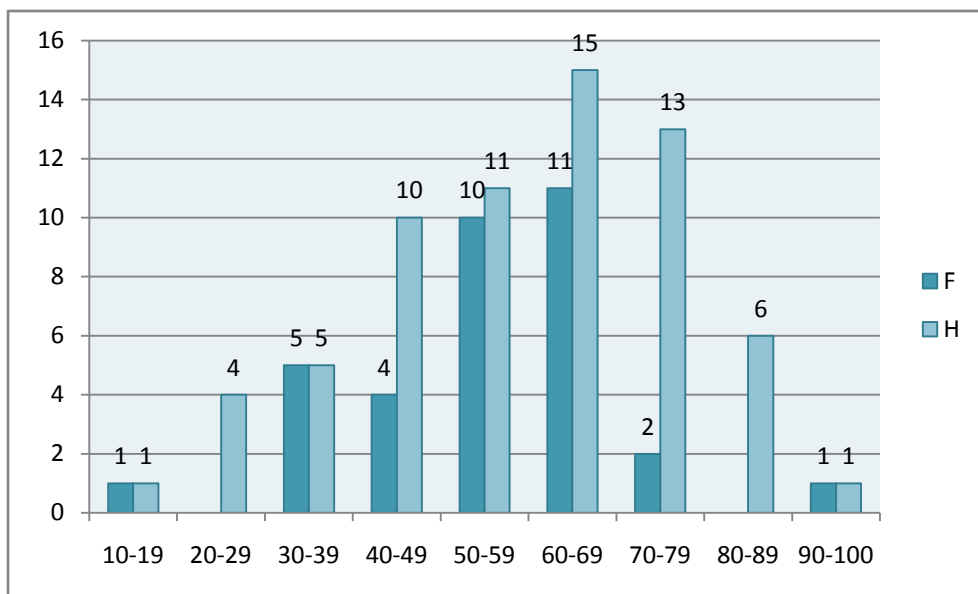


Figure 7: Répartition des malades atteints de la COVID-19 chez les deux sexes selon l'âge.

Les résultats d'analyse des taux de la glycémie sont représentés dans le graphe suivant :

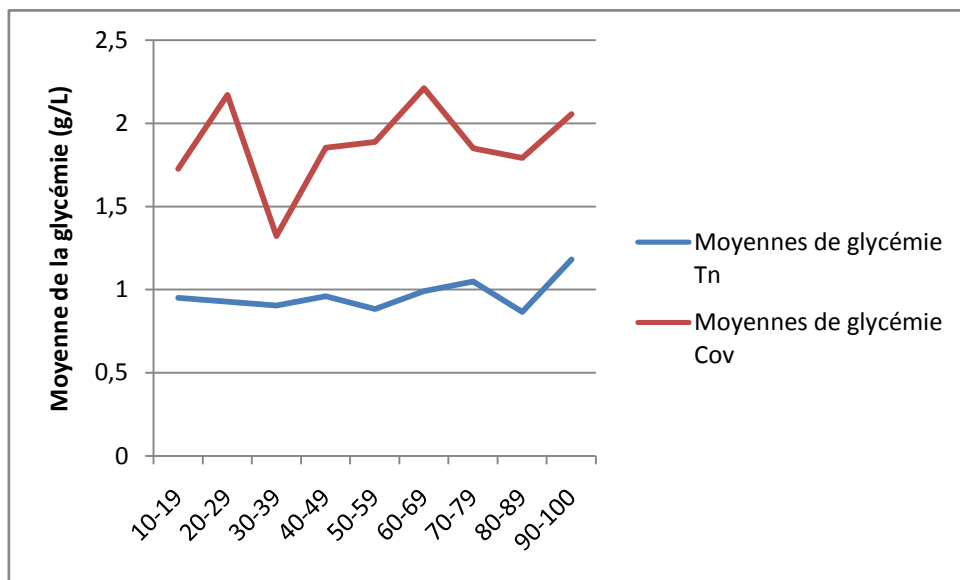


Figure 8: Moyennes de la glycémie selon les tranches d'âge chez les malades et les témoins.

La moyenne pour le groupe malade est de **1.92 g/L**. Elle est de **0.96 g/L** pour le groupe témoin. , Le test statistique montre une différence hautement significative ($p < 0.001$) entre les deux groupes (tableau n° 1 annexe n°1).

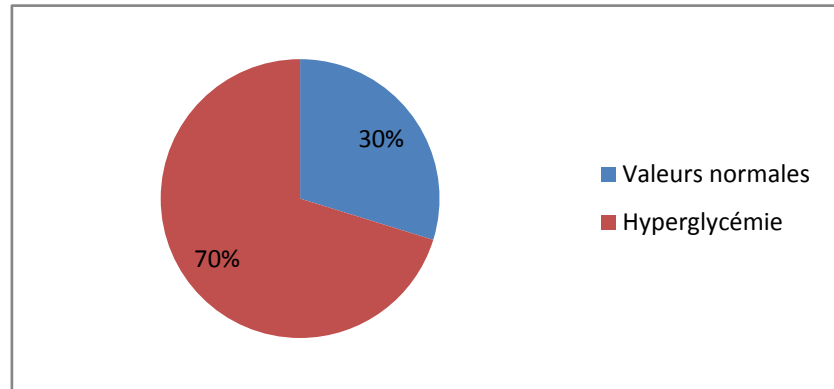


Figure 9: Répartition des taux de la glycémie chez le groupe malade

Selon la figure ci-dessus, **70%** des patients présentent une hyperglycémie soit deux tiers des malades. **30 %** seulement ont une glycémie normale.

Les résultats d'analyse des taux de l'urée sont représentés dans le graphe suivant :

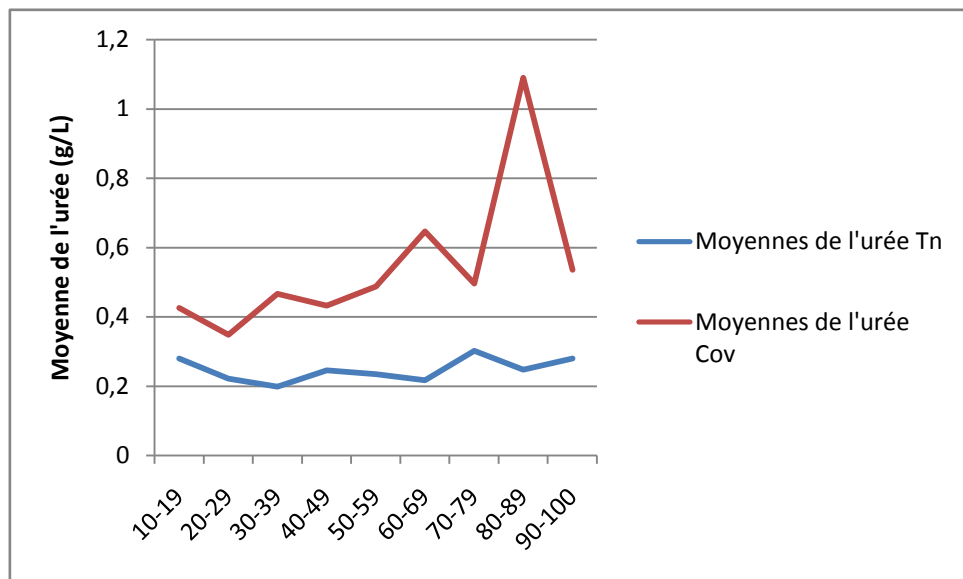


Figure 10: Moyennes de l'urée selon les tranches d'âge chez le groupe des malades et le groupe témoin.

La moyenne pour le groupe des malades est de **0.55 g/L**. Elle est de **0.23 g/L** pour le groupe témoin. , L'analyse statistique montre une augmentation hautement significative des taux de l'urée (**P<0.001**) (tableau n° 02 annexe n°1).

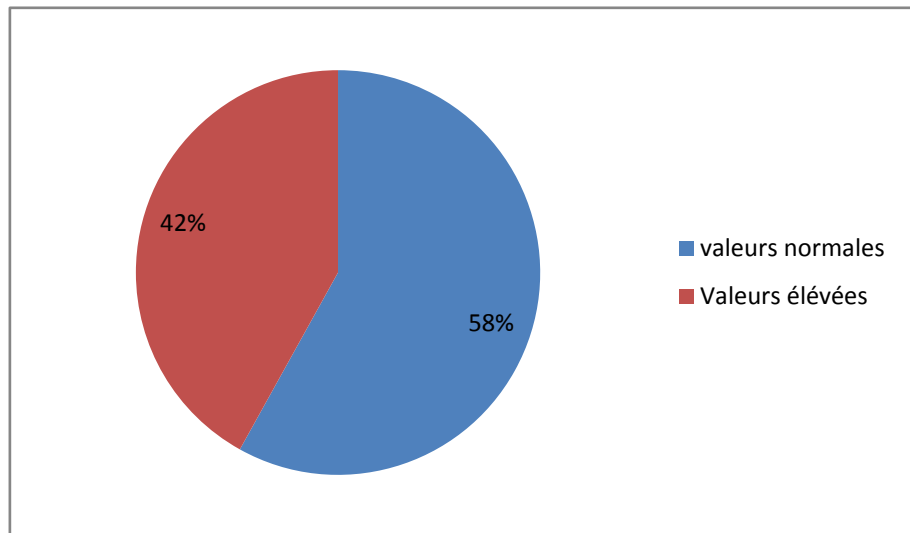


Figure 11: Répartition des taux de l'urée chez le groupe des malades

Selon la figure ci-dessus, **42 %** des patients ont une valeur d'urée au-dessus de la norme. **58 %** des patients ont des valeurs normales.

Les résultats d'analyse des taux de la créatinine sont représentés dans le graphe suivant :

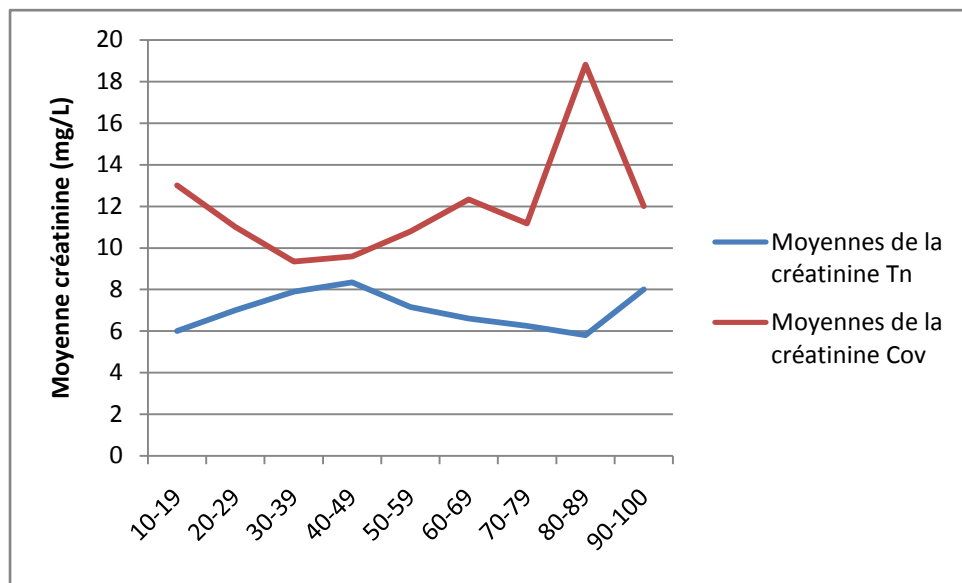


Figure 12: Moyennes de la créatinine selon les tranches d'âge chez le groupe des malades et le groupe témoin.

La moyenne pour les patients malade est de **11,46 mg/L** et celle des témoins est de **7,25 mg/L** l'analyse statistique montre que l'augmentation des taux de créatinine observée chez le groupe des patients malades est hautement significative (**P<0.001**) (tableau n° 03 annexe n°1).

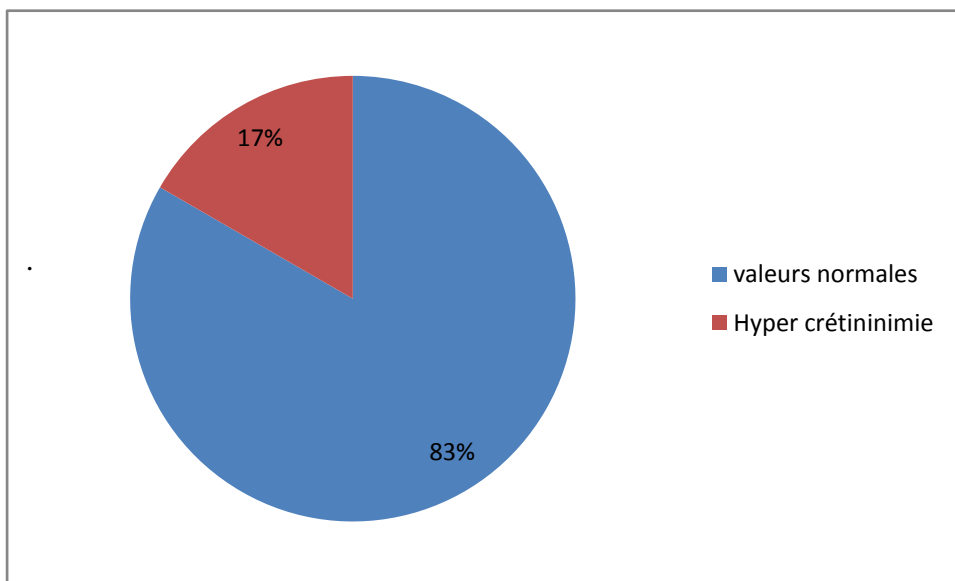


Figure 13: Répartition des taux de la créatinine chez les malades.

Selon la figure ci-dessus, **17 %** des patients ont une hyper-crétinémie. **83 %** des patients ont des valeurs normales.

Les résultats d'analyse des taux de Na^+ sont représentés dans le graphe suivant :

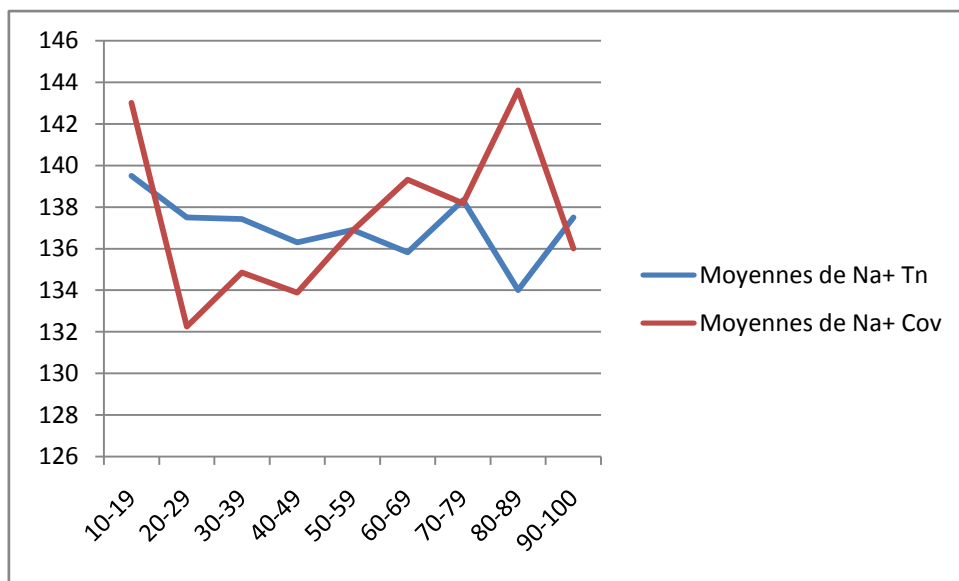


Figure 14: Moyennes de Na^+ selon les tranches d'âge chez les malades et les témoins.

La moyenne des taux de Na^+ pour les patients malades est de **137,38 mEq/L** et celle des témoins est de **137,23mEq/L**. Le test statistique montre qu'il n'existe aucune différence significative dans les valeurs enregistrées de Na^+ entre le groupe des patients malades et le groupe témoin (**$P > 0,05$**) (tableau n° 04 annexe n°1).

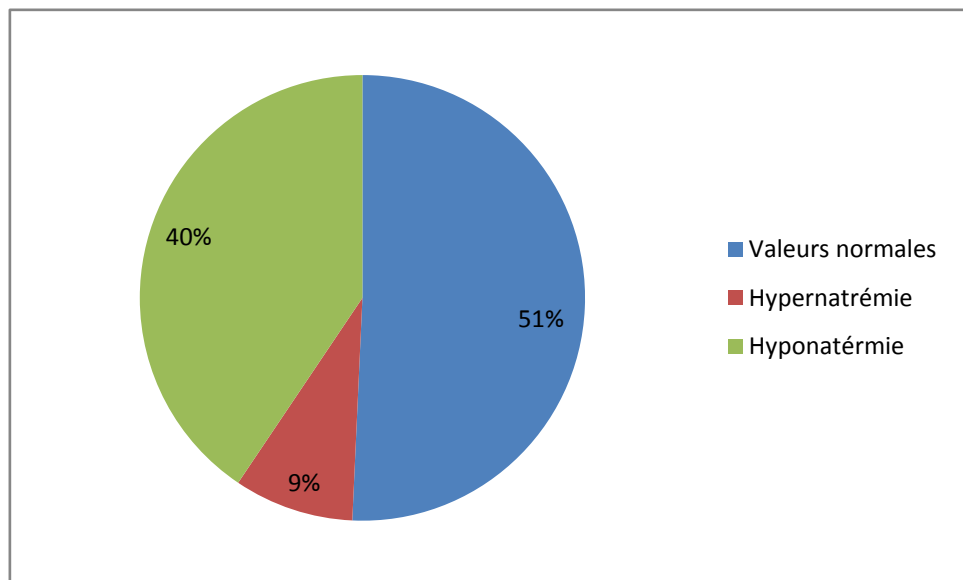


Figure 15: Répartition des valeurs des ions Na^+ chez les malades.

Selon la figure ci-dessus, **51%** des patients ont des valeurs normales de Na^+ . **40%** des patients ont une hyponatrémie alors que **9 %**d'entre eux ont une hypernatrémie.

Les résultats d'analyse des taux de K^+ sont représentés dans le graphe suivant :

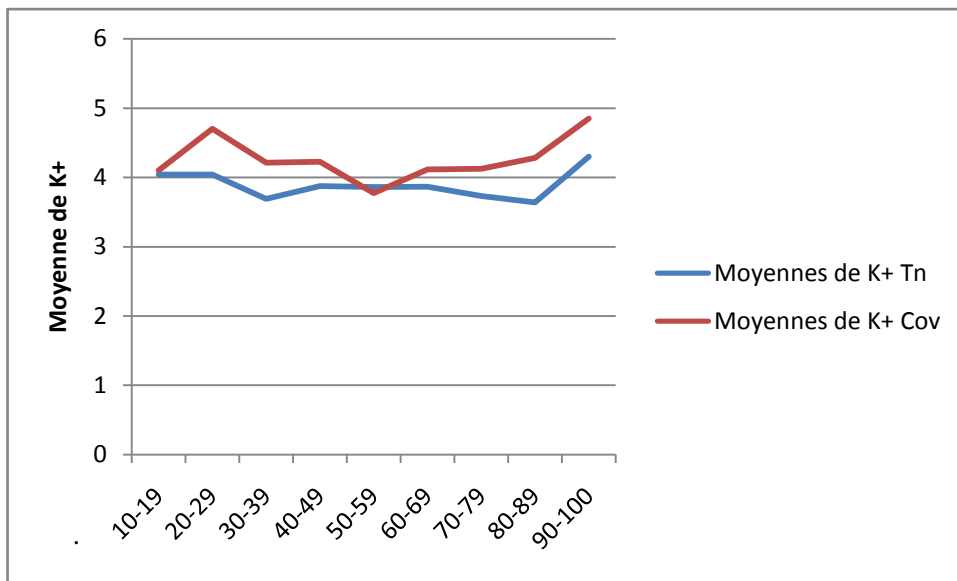


Figure 16: des taux de K^+ selon les tranches d'âge chez les malades et les témoins.

La moyenne des taux de K^+ pour les patients malades est de **4,14 mEq/L** et celle des témoins est de **3,83 mEq/L**. Selon l'analyse statistique les différences enregistrées dans les taux de K^+ entre le groupe des malades et celui des témoins est hautement significative ($P < 0,001$) (tableau n° 05 annexe n°1)

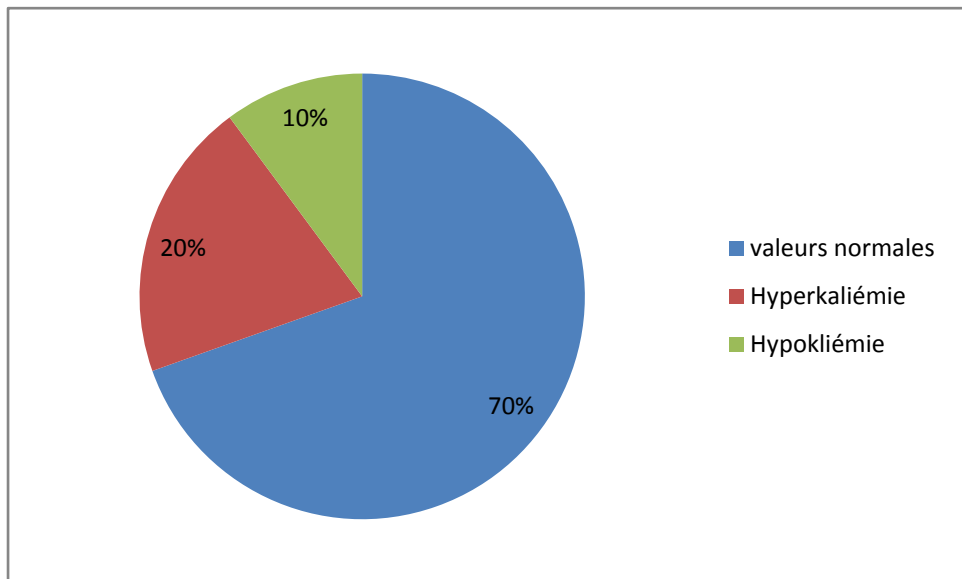


Figure 17: Répartition des taux des ions K⁺chez les malades.

Selon la figure ci-dessus, **70 %** des patients ont des valeurs normales de K⁺. **10 %** des patients ont une hyponatrémie alors que **20 %** d'entre eux ont une hypernatrémie.

Les résultats d'analyse des taux de LDH sont représentés dans le graphe suivant :

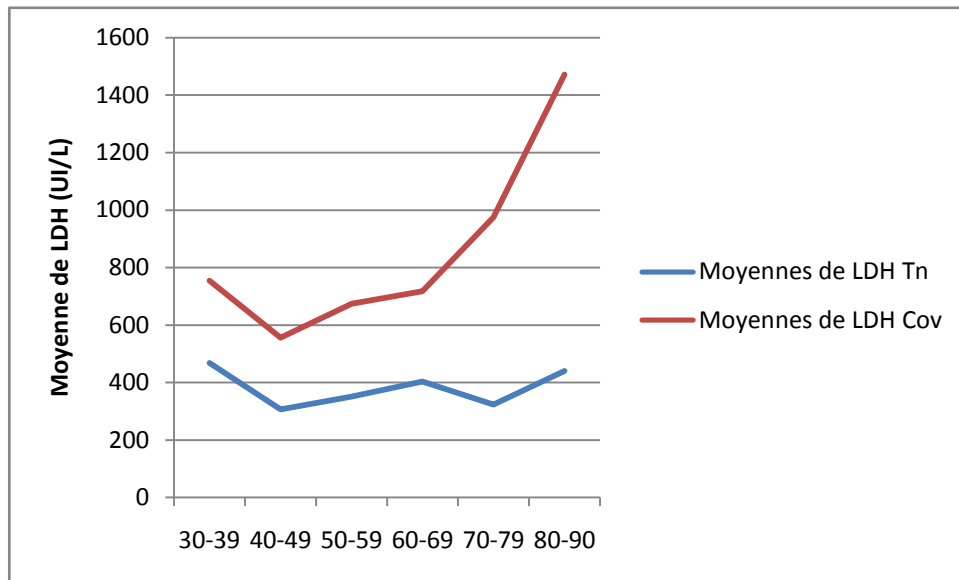


Figure 18: Moyenne de LDH selon les tranches d'âge chez les malades et les témoins.

Pour la LDH, la moyenne est de **741,18 UI/L** pour le groupe des malades. Celle du groupe témoin est de **365,75 UI/L**. La différence est hautement significative entre les taux de LDH des patients de la COVID-19 et ceux des témoins. (tableau n°06 annexe n°1)

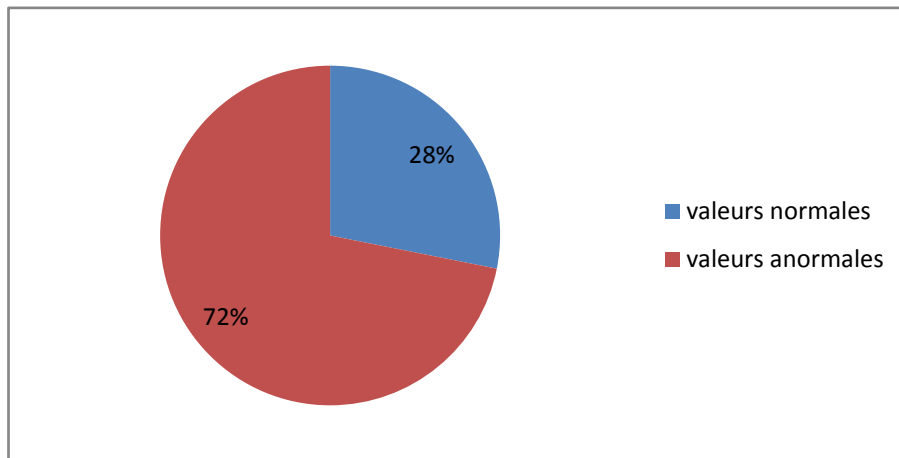


Figure 19: Répartition des taux de LDH chez les malades.

Selon la figure ci-dessus, **72 %** des patients ont des valeurs normales de LDH. **28 %** des patients ont en par contre des valeurs hors normes.

Les résultats d’analyse des taux de GOT sont représentés dans le graphe suivant :

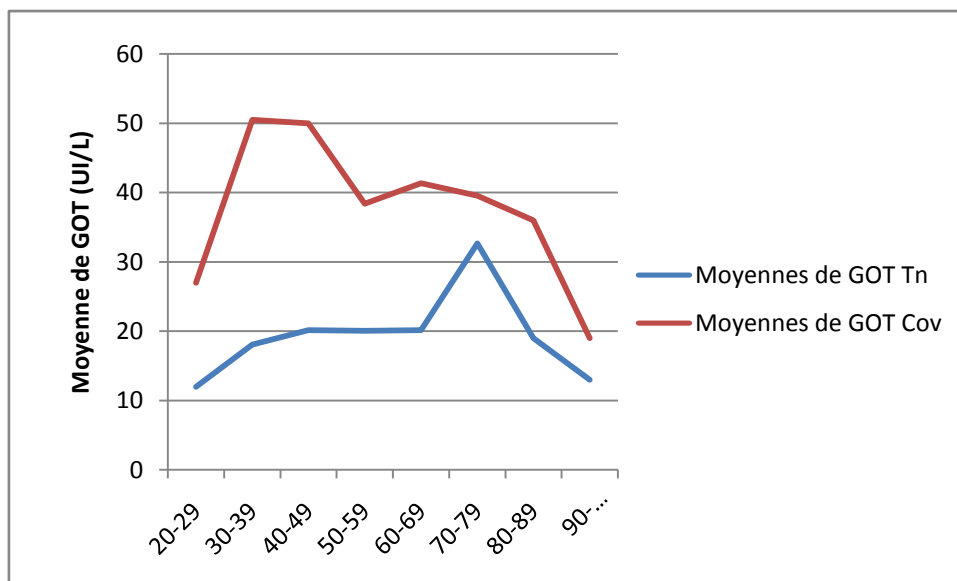


Figure 20: Moyennes de GOT selon les tranches d’âge chez les malades et les témoins

Concernant les transaminases (GOT), la moyenne des GOT pour les patients malades est de **40,60UI/L** et celle des témoins est de **20,03 UI/L**. La comparaison des taux de GOT entre le groupe des malades et le groupe des témoins montre qu'il existe une différence hautement significative ($P < 0,001$) (tableau n°07 annexe n°1)

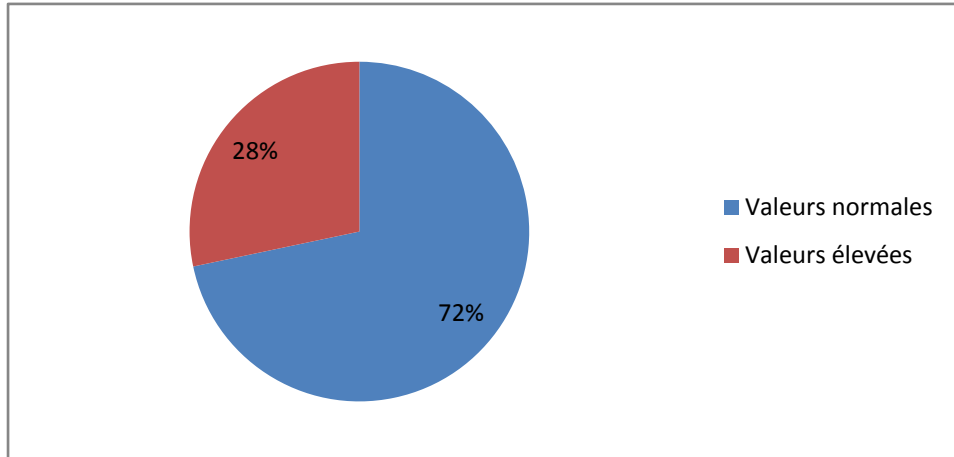


Figure 21: Répartition des taux de la GOT chez les malades

Selon la figure ci-dessus, **72 %** des patients ont des valeurs normales de GOT. **28 %** des patients ont en revanche des valeurs hors normes.

Les résultats d'analyse des taux de GPT sont représentés dans le graphe suivant :

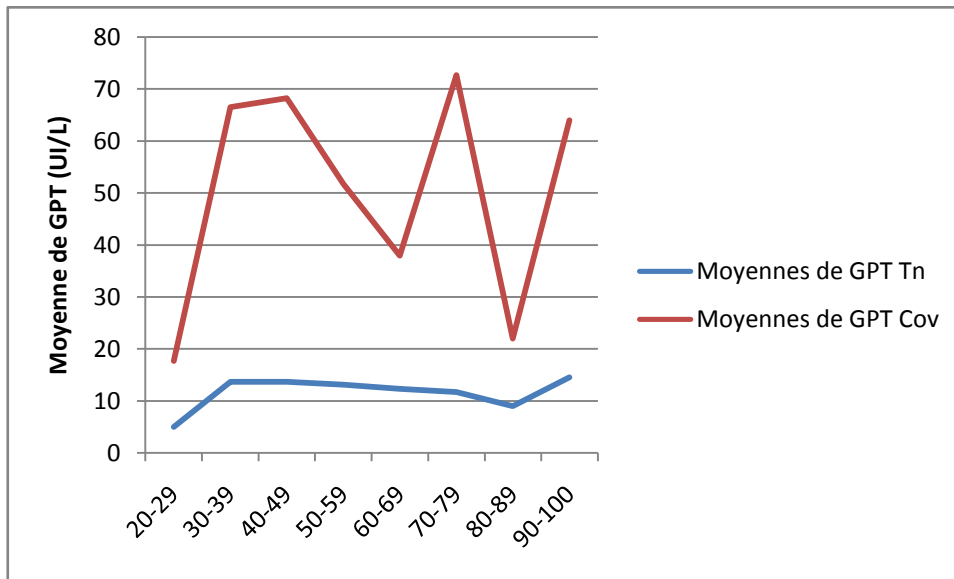


Figure 22: Moyennes de GPT selon les tranches d'âge chez les malades et les témoins.

Concernant les transaminases (GPT), la moyenne pour les patients malades est de **51,35 UI/L** et celle des témoins est de **12,94 UI/L**. La comparaison des taux de GPT entre les malades de la COVID-19 et les témoins montre qu'il existe une différence hautement significative ($p < 0,001$) (tableau n° 08 annexe n°1)

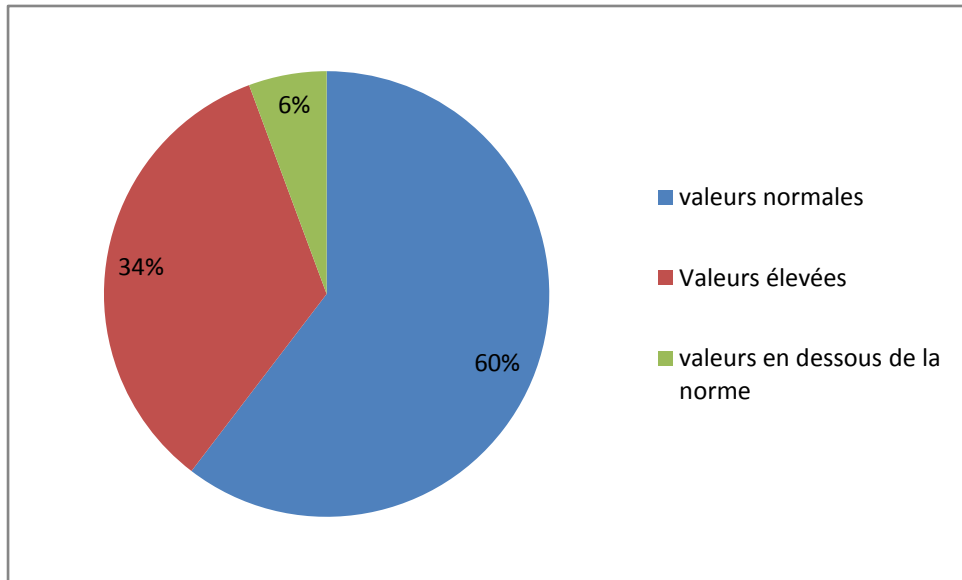


Figure 23: Répartition des taux de la GPT chez les malades

Selon la figure ci-dessus, **60%** des patients ont des valeurs normales de GPT. **34%** des patients ont des valeurs au-dessus de la norme et **6 %** présentent des valeurs au-dessous de la normale.

Les résultats d'analyse des taux de PAL sont représentés dans le graphe suivant :

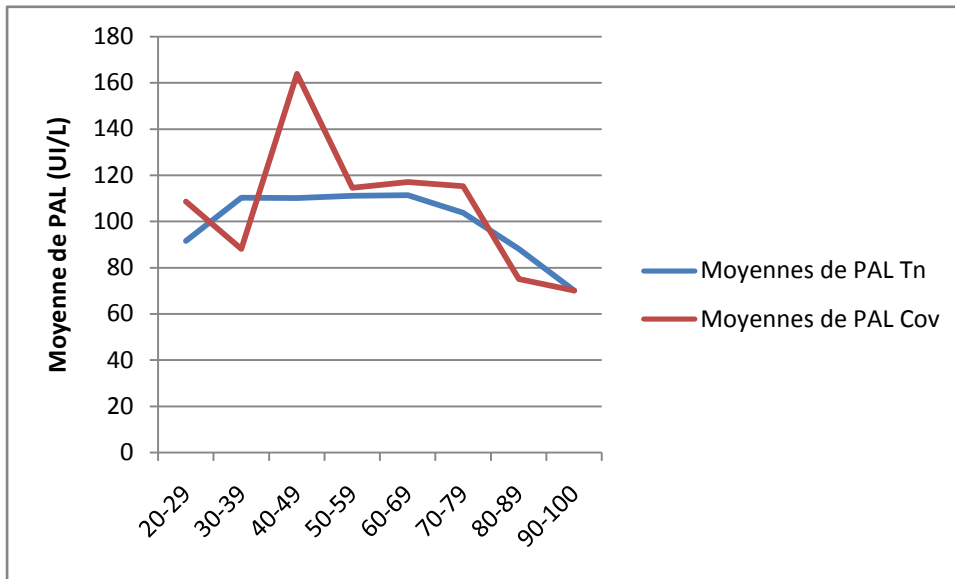


Figure 24: Moyennes de PAL selon les tranches d'âge chez les malades et les témoins

La moyenne des PAL pour les patients malades est de **118,24 UI/L** et celle des témoins est de **106,34 UI/L**. Le test statistique montre qu'il n'existe aucune différence significative entre le groupe des malades et celui des témoins ($p > 0,05$) (tableau n°09 annexe n°1).

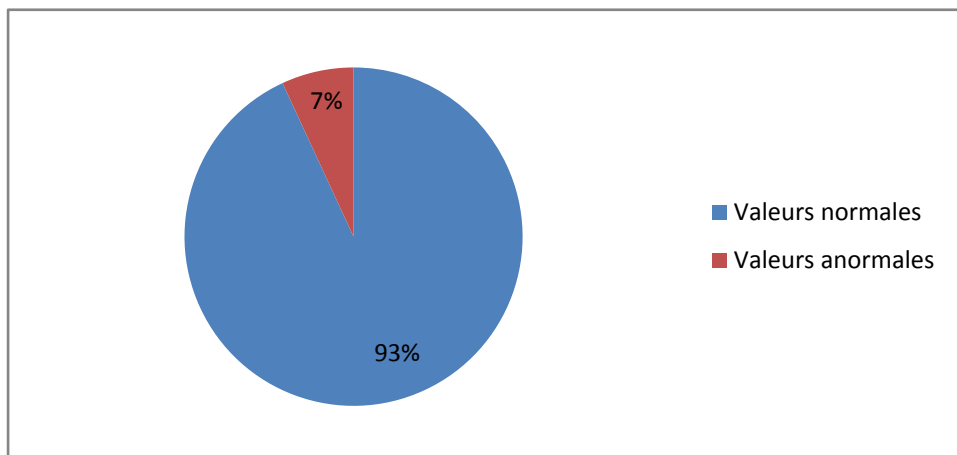


Figure 25: Répartition des taux de la PAL chez les malades.

Selon la figure ci-dessus, 93% des patients ont des valeurs normales de PAL. 7% seulement des patients ont des valeurs hors norme.

5.2 Discussion :

L'âge moyen ($58,5 \pm 16$ ans) des patients inclus dans notre étude se rapproche de celui de l'étude de Ketfi et ses collaborateurs (53 ± 15 ans) ou aussi de l'étude de Zhou et *al.*, 2020 sur 191 patients où la médiane était de 56 ans dans un intervalle allant de 18 jusqu'à 87 ans, ainsi que d'autres études qui avait une moyenne très similaires (Ambrosino et *al.*, 2020) dans d'autres cohortes. L'âge moyen tend à diminuer depuis une année maintenant de la pandémie à l'instar des États-Unis où le virus touche des tranches d'âges plus jeunes laissant observer des moyennes d'âges de l'ordre de 37 ans et 40 ans (Boehmer et *al.*, 2020, Green et *al.*, 2020).

D'après nos données, nous pouvons remarquer que le nombre des hommes touchés par la COVID-19 (66%) est supérieur à celui des femmes (34%). Nos observations corroborent avec l'étude Algérienne faite avec 86 patients (Ketfi et *al.*, 2020) où les auteurs ont recensé 39.5% de malades femmes et 70.5% de malades hommes. Cette tendance a été aussi observée dans d'autres études comme celle de Zhou et *al.*, (2020) avec une répartition de 38% pour les femmes et 62% pour les hommes, ainsi qu'une méta-analyse de Li et *al.*, (2020) où la distribution des sexes était de 42% pour les femmes et 58% pour les hommes. Cependant, d'autres études ont montré une distribution plus équilibrée comme celle de Zhang et *al.* (2020) (50.7%, hommes et 49.3% des femmes avec une moyenne d'âge de 57 ans, où les plus de 50 représente >70% des cas) ou une étude à l'inverse qui montre que les femmes sont plus majoritaires, avec un âge moyen de 34.3 ± 27.3 , les femmes représentaient 55% (Maraqa et *al.*, 2021). De nombreuses études recensées par Pivonello et *al.*, (2020) montrent que les hommes ont plus de risque de mourir par la COVID-19, surtout pour les personnes d'âges avancés (Salje et *al.*, 2020).

Les Analyses biochimiques permettent d'estimer quantitativement les constituants des liquides biologiques (sang, urines, sécrétions, etc...). Les maladies impactent souvent sur leurs compositions et leur étude peut aider au diagnostic et au suivi de nombreuses maladies. L'analyse biochimique permet de vérifier le fonctionnement d'organes, vérifier l'équilibre des électrolytes du corps, et obtenir des valeurs de références auxquels on pourra comparer avec les résultats d'analyses

sanguines. Le profil biochimique est devenu un outil d'une importance cruciale dans le diagnostic de plusieurs maladies.

5.2.1 Glycémie :

La glycémie c'est la concentration de glucose dans le sang. La glycémie s'exprime en g/L ou en mmol/L. Elle est très fluctuante. Les valeurs peuvent varier selon le moment de la prise de sang par rapport au repas. La glycémie chez un sujet normal est comprise entre 0,7 et 1,1 g/L .

Le dosage du glucose est le paramètre principal dans l'investigation des troubles du métabolisme glucidique, mais peut être étudié pour d'autres paramètres de diagnostic (glycosurie, glycémie postprandiale, épreuve de tolérance au glucose, courbe d'insulinémie) et de surveillance (hémoglobine glyquée).

Nos résultats montrent une différence significative des taux de la glycémie entre le groupe des patients COVID-19 et le groupe témoin. Ces résultats sont en accord avec d'autres auteurs qui ont trouvé une association positive entre la concentration sanguine de la glycémie et la COVID-19 (**Logette et al.,2021**). En revanche, la prise des traitements à base glucocorticoïde comme le dexaméthasone ont un effet hyperglycémiant (**Chen et al.,2021, Rayman et al.,2020, Cardoza-Jiménez, 2021, Yang et al., 2020**). Les patients au niveau de l'hôpital de Kloéa ayant des cas graves étaient traités avec des glucocorticoïde

Nous pouvons aussi assumer que certains patients sont diabétiques parce qu'il y a une corrélation entre les personnes qui sont atteintes de diabète et la COVID-19 qu'il est associé aux formes graves et aux complications liées à la COVID-19 (**Singh et al., 2020, Sultan et Halimi, 2020**). Il faut aussi prendre en compte que certains malades sont admis en urgence et que le dosage de la glycémie ne s'est pas fait strictement à jeun, et donc nous avons pris des valeurs plus élevées pour ce paramètre.

En comparaison avec Chen et ses collaborateurs (2020) le nombre de cas ayant une hyperglycémie dans notre travail (70% avaient une hyperglycémie, dont 34% d'entre eux avaient une glycémie > 2 g/L)

L'hyperglycémie peut aussi s'expliquer par la présence d'une sepsis lors d'une infection grave qui s'accompagne d'une augmentation de la glycémie (**Bar-Or et al., 2019**) il ne faut pas négliger que les récepteurs ACE2 sont aussi présentes sur les cellules pancréatiques et dans une étude sur le premier SARS-CoV il était montré que le virus pouvait endommagé les cellules de l'îlots du pancréas (**Yang et al., 2010**).

Lors d'une élévation trop importante de la glycémie, la prise en charge du malade avec de l'insuline est parfois requise. L'insuline joue un rôle hypoglycémiant mais il est montré que le traitement avec l'insuline avait un effet sur le potassium en baissant sa concentration (**Moussavi et al., 2019, Ferrannini et al., 1992**)

5.2.2 L'urée et créatinine :

L'urée est la principale molécule permettant à l'organisme d'éliminer l'azote en excès. L'uréogénèse a lieu exclusivement dans le foie. L'urémie est un peu plus élevée chez l'homme que chez la femme, et augmente avec l'âge. Elle augmente aussi lors d'un régime alimentaire riche en protéine et/ou une activité physique intense. Lors du catabolisme protéique, les protéines sont dégradées en acides aminés dont la désamination entraîne la formation d'ammoniac. Le produit de la dégradation est capté presque exclusivement par le foie qui le transforme alors en urée qui finit par être excrétée (**Traynor et al., 2006**).

L'urée est filtrée au niveau du glomérule par filtration glomérulaire par les reins et n'est réabsorbée que passivement. Le dosage de l'urée, fait partie du bilan de la fonction rénale, est un paramètre complémentaire dans une investigation plus large avec le dosage de la créatinine et à la détermination de sa clairance. C'est donc un indicateur potentiel d'atteinte rénale (**Gowda et al., 2010**)

La mise en évidence d'une hyperurémie peut être le reflet d'une perturbation pré-rénale (décompensation cardiaque, pertes hydriques, augmentation du catabolisme protéique), d'un trouble rénal en général ou d'une anomalie post-rénale (calculs, hypertrophie prostatique, tumeur de la vessie) (**Janssens et al., 2009**).

Les valeurs normales de l'urée varient chez l'enfant de 0.15 à 0.4 g /L, chez la femme 0.15 à 0.4 g /L, chez l'homme de 0.18 à 0.45g/L et chez les personnes âgées de 0.2 à 0.5 g/L

La créatinine est un catabolite organique qui se forme dans les muscles, il provient de la dégradation de la créatine phosphate, par déshydratation irréversible et perte d'un groupement phosphate (**Rodwell, 2002**).

La créatinine est éliminée par le rein presque uniquement par filtration et n'est pas réabsorbée et quasi pas sécrétée par le tubule, la concentration plasmatique de créatinine est corrélée avec le débit de filtration glomérulaire. L'intérêt du dosage est pour mesurer l'activité des reins, étant un bio marqueur utile pour le dépistage d'une éventuelle altération de la fonction rénale, de surveiller l'évolution d'une insuffisance rénale et pour suivre le traitement d'une pathologie rénale (**Godwa et al., 2010**).

Les valeurs normales dépendent de la masse musculaire. La créatinine est plus élevée chez l'homme que chez la femme. Les valeurs normales varient aussi en fonction de l'âge et du sexe, chez la femme de 5 à 10 mg/L, et chez l'homme 7 à 13 mg /L.

L'élévation de l'urée et celle de la créatinine vont de pair dans l'insuffisance rénale organique. Au cours des insuffisances rénales fonctionnelles (ou pré-rénales), une élévation proportionnellement plus importante de l'urée que de la créatinine est habituelle, et le rapport urée / créatinine est >100 en notation molaire. L'insuffisance hépatocellulaire abaisse la concentration de l'urée à la limite inférieure ou en dessous des valeurs usuelles (**Caquet, 2010**).

Dans l'étude de Ketfi et al., (2020) l'hyperurémie était de 20% alors que la nôtre est bien plus importante ; près de 42% des patients présentaient une hyperurémie.

Certaines études montrent que le virus s'attaque aussi aux autres organes comme les reins avec élévation de ses deux paramètres biochimiques chez les cas sévère (**Xiang et al., 2021, Henry et Lippi., 2020, Bitencourt et al., 2021**).

Dans notre étude 17% des patients avaient une hyper-créatinine. Une hyper-créatininémie est enregistrée également dans certaines études telle que celle de Guan et ses collaborateurs, (2020) ou 10 % des patients avaient une hyper-créatininémie ou celle de Han et Ye, (2020) qui ont enregistré une créatinine élevée chez 19% des cas. Par ailleurs, Louhaichi et ses collaborateurs,(2020) ont noté que 1,6 % seulement de leurs patients présentaient une hyper-créatininémie.

La COVID-19 est associée à des insuffisances rénales aiguës (**Patel et al., 2020**) surtout pour les personnes souffrants de cas sévères de la maladie (**Taher et al., 2020, Zahid et al., 2020**).

D'après l'étude de Chen et ses collaborateurs. (2020) la cause de l'insuffisance rénale aiguë serait multifactorielle, ça pourrait-être due à des effets cytopathiques, surtout avec la présence des récepteurs de ACE2 sur les reins permettant la rentrée du virus. Il se pourrait aussi que le dépôt de complexes immuns avec l'antigène viral ou de mécanismes immunologiques spécifiques (lymphocytes T spécifiques ou anticorps) peut endommager le rein. Les cytokines ou les médiateurs de l'inflammation induits par le virus pourraient exercer des effets indirects sur le tissu rénal, tels que l'hypoxie ou le choc.

5.2.3 Le profil électrolytique (Na⁺/K⁺)

L'ionogramme sanguin étudie Le profil électrolytique et mesure généralement la natrémie (concentration en ions sodium (Na⁺)) et la kaliémie (concentration en ions potassium (K⁺)) de base et s'exprime en millimoles par litre (mmol/L) ou en milliéquivalents par litre (mEq/L). Les électrolytes jouent un rôle vital dans le corps puisque ils permettent le maintien de l'équilibre hydrominéral humain, et un déséquilibre peut entraîner plusieurs complications (ex : déshydratation, acidoses, alcaloses). Tous ces éléments entrent et sortent des cellules selon les besoins, et leur quantité dépend de l'apport alimentaire et des pertes dans les urines, l'air expiré, les selles et la sueur.

Une augmentation anormale de la natrémie, appelée hypernatrémie, peut être due à : Un gain excessif de Na⁺ : apport alimentaire excessif, rétention sodée (par exemple lors d'hyperaldostérionisme).

Une diminution anormale de la natrémie, appelée hyponatrémie, peut être due à : Une perte excessive de Na⁺ : par voie rénale (atteinte tubulaire, hypoaldostéronisme), par voie digestive (diarrhée), ou lors de sudation importante. Un gain excessif en eau, par exemple en cas de perfusion avec des solutés pauvres en Na⁺ (**Carlson et Bruss, 2008**).

Une augmentation anormale de la kaliémie, appelée hyperkaliémie, peut survenir suite à un gain excessif en K⁺ (perfusion avec des solutés riches en potassium, défaut d'excrétion (obstruction des voies urinaires, atteinte tubulaire), passage extracellulaire : hémolyse, effort intense, choc et acidose). Une diminution anormale de la kaliémie, appelée hypokaliémie, peut survenir suite à : Des pertes excessives : digestives ou rénales (insuffisance rénale, hyperaldostéronisme), passage intracellulaire (insuline, catécholamines), alcalose, un gain excessif en eau (perfusion avec des solutés pauvres en potassium) (**Carlson et Bruss, 2008**).

Le sodium est forte concentration dans le milieu extracellulaire et faible concentration dans le milieu intracellulaire, alors que pour le potassium s'est l'inverse . L'élimination du sodium et du potassium se fait par filtration rénale sous l'influence de l'aldostérone (**Cartier et al., 1972**)

Dans notre travail, nous avons observé que **51%** de nos patients avaient des taux normaux de sodium, **40%** présentaient une hyponatrémie et **9%** des patients développaient une hypernatrémie. Nos résultats corroborent parfaitement avec ceux de Sarvazad *et al.*, (2020) qui ont noté 55% de patients avec des taux normaux de sodium, 38% de patients avec une hyponatrémie et 7% avec une hypernatrémie. Cependant, d'autres études comme celle de Kefi *et al.*, (2020) ont enregistré des valeurs d'hyponatrémie beaucoup plus inférieures aux nôtres à savoir 20,3% seulement de leurs patients ont marqué une hyponatrémie.

Il a été montré que les individus présentant une hyponatrémie sévère, avait une sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique conduisant à une hyponatrémie (**Habib et al., 2020**). il a été montré que le taux d'hyponatrémie est corrélé avec la sévérité de la maladie des patients (**Zhang et al., 2020**). Néanmoins, dans l'étude de

Sarvazad *et al.* (2020), tous les cas d'hypernatrémie (7%) ont été observés chez les patients atteints d'une forme sévère de la maladie.

L'hyponatrémie peut s'expliquer par le fait que les sites d'expression du récepteur ACE2 sont situés dans le tubule proximal (Sarvazad *et al.*, 2020, Lin *et al.*, 2020). Tandis que l'hypernatrémie pourrait être due à la perfusion avec une solution saline ou d'une déshydratation intracellulaire (Lewis., 2020).

Pour les taux sanguins de potassium, 70% de nos patients avaient des valeurs normales. 10% des patients étaient hypokaliémiques et 20% étaient en hyperkaliémie. Dans l'étude Malieckal *et al.* (2021) l'hyperkaliémie était de 19,7%, valeur proche à celle de notre étude. Dans l'étude de Sarvazad *et al.*, (2020) 85 % des patients présentaient des taux normaux de potassium, 9,1 % étaient en hypokaliémie dont 7,3 % étaient gravement hypokaliémiques. Dans l'étude de Chen *et al.*, (2020) les auteurs ont rapporté une prévalence élevée d'hypokaliémie chez les personnes atteintes de COVID-19 égale à 37%.

L'hyperkaliémie est souvent associée à une insuffisance rénale aiguë (Malieckal *et al.*, 2021). L'hypokaliémie peut avoir pour cause une diminution de l'expression de la protéine ACE2, ce qui peut faire augmenter l'excrétion rénale de potassium. (Kuba *et al.*, 2005).

5.2.4 LDH :

La lactate déshydrogénase (LDH) est une enzyme importante dans le métabolisme des sucres et est présente dans presque tous les tissus et organes du corps humain. Une hausse du niveau de cette enzyme dans le sang témoigne d'un dommage tissulaire dans l'organisme sans que l'on puisse toutefois en déterminer la provenance. Les anomalies du taux de LDH doivent donc être interprétées à l'aide d'investigations complémentaires pour en découvrir la cause. Un taux élevé de LDH peut être observé dans plusieurs conditions notamment en présence d'infections sévères. Les indications de la LDH sont donc très rares étant donné sa très faible spécificité (Boughrassa *et Framarin*, 2014). Par la méthode DGKC: L'intervalle de référence est de 230/460 UI/L.

Ce paramètre est très affecté chez les patients COVID-19. Nous avons remarqué une augmentation significative corrélée avec l'âge. Ces résultats sont en accord avec d'autres études (**Chen et al., 2020; Huang et al., 2020; Liu et al., 2020**) qui ont observé l'augmentation des taux de LDH dans plus de 70% des cas hospitalisés, chose que nos résultats confirment avec **72 %** de nos patients qui avaient des taux élevés de LDH.

Les taux des LDH sont élevés chez les personnes souffrant de fonction hépatiques anormales. Aussi, un taux élevé de LDH est donc associé à un mauvais pronostic et les patients avec des taux de LDH élevés avaient plus de chance de mourir suite à une détresse respiratoire (**Fan et al., 2020**).

Nous pouvons prendre en compte La LDH comme un marqueur non négligeable pour la confirmation de l'atteinte par le SARS CoV-2 ainsi que la classification à un niveau de gravité donnée de la maladie et l'aide au pronostic.

5.2.5 Les transaminases (GOT/GPT) :

Les amino-transférases ou Transaminases sont des enzymes qui catalysent la réaction de transfert d'un groupe amine. Ils sont soit transférés par la GOT ou la GPT vers l'acide α -cétoglutarique.

Alanine amino-transférase (ALT ou GPT) est une enzyme du groupe des transaminases, elle permet le transfert d'un groupe amine lors de certaines réactions chimiques. Plusieurs organes synthétisent cette enzyme essentiellement dans le foie, mais se trouve aussi dans le muscle cardiaque, et le muscle squelettique, les reins. Les sujets ayant des lésions hépatiques graves, ont des activités ALT élevée, en raison d'une forte activité enzymatique dans les cellules hépatiques. (**IBC'LAB., 2019**).

Aspartate amino-transférase (AST ou GOT) : sont des enzymes présentes dans le muscle squelettique et le myocarde. On en trouve aussi dans le foie et les tissus nerveux. Les GPT sont donc un indicateur sensible mais non spécifique de lésion musculaire. Ces enzymes sont des marqueurs de cytolysse hépatique, mais ne sont pas spécifiques du tissu hépatique (**IBC'LAB., 2019**). La GPT et la GOT s'expriment en UI/L. Les références Valeurs de référence sont les suivants: la GOT < 34 U/L et la GPT 10 – 49 UI/L.

Une cytolysse hépatique est responsable de l'augmentation des GOT par libération dans le sang des contenus cellulaires et d'une augmentation encore plus importante de GPT. De la même façon, une lyse musculaire est responsable d'une élévation des GOT. Une insuffisance rénale peut également provoquer une augmentation des taux des GOT sanguins, il s'agit d'un marqueur particulièrement sensible lors d'atteinte des cellules tubulaires proximales. Toute affection générale, virale ou bactérienne causant une lyse cellulaire importante, est également responsable d'une augmentation du niveau de GOT (**Giannini et al., 2005**).

Les dommages musculaires ainsi qu'au niveau du foie causent une augmentation de l'activité des transaminases (**Vroon et Iraili, 1990**).

Chez les patients COVID, Les fonctions hépatiques sont touchées et cette atteinte survient souvent dans les formes sévères de la maladie. On peut aussi observer une augmentation des transaminases lors d'une pneumonie sévère (**Fan et al., 2020**).

Nos résultats montrent une augmentation des taux de la GOT et de la GPT chez nos patients de l'ordre de 28% et 34% respectivement.

Fu et ses collaborateurs (2020), ont rapporté une augmentation des valeurs de GPT et GOT à savoir chez 14.2 % et 18.6% des cas respectivement. Rodriguez-Morales et ses collaborateurs (2020) ont aussi observé chez 24.1% et 33.3% des cas une augmentation significative des taux de la GOT et de la GPT respectivement. Dans l'étude de Cai et al. (2020) La GPT et la GOT des patients avaient trois fois les valeurs normales chez 23.4% et 14.8% respectivement.

L'utilisation des antibiotiques peut provoquer des dommages hépatiques (**Cai et al., 2020**). Les antibiotiques peuvent touchés le foie et être responsables de l'augmentation des taux des transaminases (**Westphal et al., 1994, Ejeke et al., 2009**), en prenant en compte que certains patients admis dans notre travail avaient des traitements à base d'antibiotiques, la possibilité que les antibiotiques joueraient à rôle dans l'augmentation n'est pas écarté

En plus de ça, l'augmentation des transaminases pourrait être due à un effet cytopathique direct compte tenu de la présence de récepteurs ACE-2 dans les cellules hépatiques (**Alqahtani et Schattenberg, 2020**), ou causé par une inflammation

systémique des dommages d'une réponse immunitaire non régulée dans les cas graves dans lesquels il y a une libération massive de cytokines inflammatoires qui finissent par endommager le foie (**Li et Xiao, 2020**). Les maladies hépatique préexistantes pourraient aussi être incriminés, où des cas de dommage hépatique ont été rapportés chez des patients atteints de la COVID-19 avec une maladie hépatique préexistante, en particulier dans les cas de cirrhose, et accélérer les complications (**Marjot et al., 2021, Gao et al., 2020**).

Par ailleurs dans l'étude de Pott-junior et ses collaborateurs (2021), l'IL-10 est associé à une augmentation des transaminases hépatiques, ce qui peut suggérer l'effet d'une inflammation entraînant des lésions hépatiques, mais que la réponse immunitaire n'est qu'une série continue d'événements conduisant à des cascades inflammatoire. «Il a été démontré qu'une baisse progressive du nombre de lymphocytes entraîne une élévation progressive des taux d'IL-10, qui sert de régulateur des cytokines inflammatoires et d'amplificateur de la prolifération des cellules B, production accrue d'autres cytokines inflammatoires et peuvent contribuer à la gravité de la maladie » (**Lu et al., 2021**)

5.2.6 La PAL :

La phosphatase alcaline est une enzyme synthétisée par la muqueuse intestinale, les os et le foie. Les PAL sont liés à la membrane des mitochondries et catalysent l'hydrolyse des esters mono-phosphates. La PAL présente différentes isoformes (**Lumeij et Westerhof, 1987**).

La PAL est élevé lors des maladies qui touchent le foie (hépatobiliaires), c'est un indicateur de cholestase mais aussi un marqueur de substitution de la gravité de la cirrhose biliaire (**Poupon, 2015**) et elle est libérée dans la circulation sanguine lors de l'altération de la structure membranaire. La norme de la PAL est entre 20 et 140 UI/L mais cela peut varier d'un laboratoire à l'autre, nous avons pris les valeurs comprises entre 50 et 270 UI/L (**Sharma et al., 2014**).

Pour la PAL Le nombre de cas au-dessus de la moyenne est faible chez les sujets atteints de la COVID-19 (près de 7% des cas).En revanche, les tests statistiques montrent qu'il n'y a pas une différence significative dans les résultats des PAL entre le groupe des témoins et celui des malades.

Des valeurs anormales de la PAL sont moins fréquentes et souvent non significatifs (**Shokri Afra et al., 2020**). Cependant, dans l'étude de Bertoneli et ses collaborateurs, (2020) des valeurs élevées ont été quand même citées chez des 2 à 5% des patients

Il n'y a pas une différence significative entre les résultats des PAL des témoins et des malades, le nombre de cas au-dessus de la moyenne est faible chez les personnes atteints de la COVID-19. Mais ils ont été observés chez les personnes souffrant de cas sévères de la maladie ou de problèmes hépatiques 13.5%, une valeur supérieure à celle trouvée dans notre résultats qui est de 7% (**Hundt et al., 2020**).

Limite méthodologique :

Cette étude a quelques limites; l'étude a été menée dans une période où le nombre de cas confirmés en Algérie était en augmentation alarmante. Les résultats pourraient être différents dans d'autres populations avec des conditions différentes comme la situation géographique.

En raison de la situation délicate, la disponibilité des réactifs et de certains matériels n'était pas évidente.

Conclusion

Conclusion :

La COVID-19 s'est vite imposée comme la maladie du début de cette nouvelle décennie, par sa transmission mais surtout par sa capacité à atteindre différents organes ce qui la rend fatale pour les personnes âgées ou ayant des comorbidités déclarées ou sous-jacentes. Le virus du Sars-CoV-2 s'est montré être capable de toucher un large intervalle d'âge et d'affecter les deux sexes.

Ce travail avait pour but de mettre en évidence le profil biochimique des patients COVID-19 positifs, hospitalisés au niveau de l'hôpital de Koléa, dans la Wilaya de Tipaza.

Les différents tests biochimiques utilisés servent à révéler l'ampleur des dégâts et les anomalies biochimiques les plus fréquentes chez les patients contaminés par le SARS-CoV-2, et de permettre de faire un pronostic clair sur la maladie.

La mesure de ces paramètres et le suivi du patient peuvent être efficaces dans le processus de traitement et peuvent aider à prévenir les complications graves de cette maladie et de trouver les stratégies adéquates pour lutter contre le virus du SARS-CoV-2.

D'abord par l'étude des nombreux travaux scientifiques effectués, ensuite par l'étude du terrain et la prise en charge des malades, en prenant en compte les différences physiopathologiques de chaque individu, ce qui rend le recours à un bilan biochimique comme outil de première importance en se servant des tests sanguins pour évaluer le bon fonctionnement des organes.

Les paramètres biochimiques comme la glycémie doivent être régulés, par un suivi et une prise en charge médicamenteuse rigoureuse.

Prendre en compte le profil électrolytique et les dommages observés sur les organes par rapport à la sévérité de la maladie, en analysant les différents marqueurs biochimiques comme les transaminases, La lactate déshydrogénase ou les molécules indicateurs des fonctions rénales (l'urée et la créatinine).

Le traitement des patients qui ont des antécédents ou des vulnérabilités (diabétiques, hypertendus...etc) par des médicaments appropriés par rapport à leur profil biochimique.

Ce travail s'inscrit aussi à ouvrir les portes à d'autres études perspectives dans les autres régions

En perspectives nous proposons ce qui suit :

1. Un suivi plus rigoureux des patients, surtout concernant l'état physiopathologique et les traitements donnés.
2. Faire le suivi d'autres paramètres intéressants comme la CRP, la ferritine et les D-Dimères...etc.
3. Suivre l'état évolutif des patients post-COVID ou ceux qui pourront souffrir éventuellement du COVID long dans les quelques semaines à quelques mois après leur guérison.

Référence bibliographique

Référence bibliographique:

- Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux (FDA), Why You Should Not Use Ivermectin to Treat or Prevent COVID-19
- Aleksova A, Gagno G, Sinagra G, Beltrami AP, Janjusevic M, Ippolito G, Zumla A, Fluca AL, Ferro F. Effects of SARS-CoV-2 on Cardiovascular System: The Dual Role of Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) as the Virus Receptor and Homeostasis Regulator- Review. *Int J Mol Sci.* 2021 Apr 26;22(9):4526.
- Alfano G, Ferrari A, Fontana F, Perrone R, Mori G, Ascione E, Magistroni R, Venturi G, Pederzoli S, Margiotta G, Romeo M, Piccinini F, Franceschi G, Volpi S, Faltoni M, Ciusa G, Bacca E, Tutone M, Raimondi A, Menozzi M, Franceschini E, Cuomo G, Orlando G, Santoro A, Di Gaetano M, Puzzolante C, Carli F, Bedini A, Milic J, Meschiari M, Mussini C, Cappelli G, Guaraldi G; Modena Covid-19 Working Group (MoCo19). Hypokalemia in Patients with COVID-19. *Clin Exp Nephrol.* 2021 Apr;25(4):401-409.
- Algérie Presse Service (APS), Coronavirus: 309 nouveaux cas, 274 guérisons et 25 décès. 2021
- Algérie Presse Service (APS), Coronavirus: Deux cas porteurs sains confirmés positifs. 2020
- Algérie Presse Service (APS), Le ressortissant italien atteint du coronavirus transféré vers son pays. 2020.
- Alqahtani SA, Schattenberg JM. Liver injury in COVID-19: The current evidence. *United European Gastroenterol J.* 2020 Jun;8(5):509-519.
- Ambrosino I, Barbagelata E, Ortona E, Ruggieri A, Massiah G, Giannico OV, Politi C, Moretti AM. Gender differences in patients with COVID-19: a narrative review. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2020 May 25;90(2).
- Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med.* 2020 Apr;26(4):450-452.

- Astuti I, Ysrafil. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): An overview of viral structure and host response. *Diabetes Metab Syndr.* 2020 Jul-Aug;14(4):407-412. doi: 10.1016/j.dsx.2020.04.020. Epub 2020 Apr 18.
- Bagchi S. The world's largest COVID-19 vaccination campaign. *Lancet Infect Dis.* 2021 Mar;21(3):323.
- Bairwa M, Kumar R, Beniwal K, Kalita D, Bahurupi Y. Hematological profile and biochemical markers of COVID-19 non-survivors: A retrospective analysis. *Clin Epidemiol Glob Health.* 2021;11:100770.
- Bar-Or D, Rael LT, Madayag RM, Banton KL, Tanner A 2nd, Acuna DL, Lieser MJ, Marshall GT, Mains CW, Brody E. Stress Hyperglycemia in Critically Ill Patients: Insight Into Possible Molecular Pathways. *Front Med (Lausanne).* 2019 Mar 27;6:54.
- Bellido V, Pérez A. Inpatient Hyperglycemia Management and COVID-19. *Diabetes Ther.* 2021 Jan;12(1):121-132.
- Bertolini A, van de Peppel IP, Bodewes FAJA, Moshage H, Fantin A, Farinati F, Fiorotto R, Jonker JW, Strazzabosco M, Verkade HJ, Peserico G. Abnormal Liver Function Tests in Patients With COVID-19: Relevance and Potential Pathogenesis. *Hepatology.* 2020 Nov;72(5):1864-1872.
- Bertolini A, van de Peppel IP, Bodewes FAJA, Moshage H, Fantin A, Farinati F, Fiorotto R, Jonker JW, Strazzabosco M, Verkade HJ, Peserico G. Abnormal Liver Function Tests in Patients With COVID-19: Relevance and Potential Pathogenesis. *Hepatology.* 2020 Nov;72(5):1864-1872.
- Bitencourt L, Pedrosa AL, de Brito SBCS, Fróes ACF, de Carvalho ST, Fonseca GG, Ferreira GC, Fradico PF, Simões E Silva AC. COVID-19 and Renal Diseases: An Update. *Curr Drug Targets.* 2021;22(1):52-67..
- Boehmer TK, DeVies J, Caruso E, van Santen KL, Tang S, Black CL, Hartnett KP, Kite-Powell A, Dietz S, Lozier M, Gundlapalli AV. Changing Age Distribution of the COVID-19 Pandemic - United States, May-August 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 Oct 2;69(39):1404-1409.

- Boughrassa F, Framarin A. Usage judicieux de 14 analyses biomédicales. 2014
- Cai Q, Huang D, Yu H, Zhu Z, Xia Z, Su Y, Li Z, Zhou G, Gou J, Qu J, Sun Y, Liu Y, He Q, Chen J, Liu L, Xu L. COVID-19: Abnormal liver function tests. *J Hepatol.* 2020 Sep;73(3):566-574.
- Caquet R. 250 examens de laboratoire. 2010. 11ème édition, ELSEVIER MASSON, Italie,380p
- Cardoza-Jiménez KJ, Carranza-Zavala B, Manrique-Franco K, Espinoza-Morales F, Mejia CR. Daily glucose variation influenced by the use of corticosteroids in COVID-19 patients treated in Lima-Peru. *Diabetes Metab Syndr.* 2021;15(4):102188.
- Carlson GP, Bruss M. Fluid, electrolytes, and acid base balance. In: Kaneko, Harvey, Bruss, editors. *Clinical biochemistry of domestic animals.* 6th edition. 2008. San Diego Academic press: 529-559
- Cartier F, Popovtzer MM, Robinette J, Pinggera WF, Halgrimson CG, Starzl TE. Excrétion rénale des ions divalents après homotransplantation rénale [Renal excretion of bivalent ions after renal homotransplantation]. *J Urol Nephrol (Paris).* 1972;78(12):1033-1039.
- Centres pour le contrôle et la prévention des maladies (CDC), COVID-19 Overview and Infection Prevention and Control Priorities in non-US Healthcare Settings
- Chen D, Li X, Song Q, Hu C, Su F, Dai J, Ye Y, Huang J, Zhang X. Assessment of Hypokalemia and Clinical Characteristics in Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wenzhou, China. *JAMA Netw Open.* 2020 Jun 1;3(6):e2011122.
- Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, Li J, Zhao D, Xu D, Gong Q, Liao J, Yang H, Hou W, Zhang Y. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet.* 2020 Mar 7;395(10226):809-815.
- Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel

- coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet* 2020;395(10223):507-13.
- Chen W, Lan Y, Yuan X, Deng X, Li Y, Cai X, Li L, He R, Tan Y, Deng X, Gao M, Tang G, Zhao L, Wang J, Fan Q, Wen C, Tong Y, Tang Y, Hu F, Li F, Tang X. Detectable 2019-nCoV viral RNA in blood is a strong indicator for the further clinical severity. *Emerg Microbes Infect.* 2020 Feb 26;9(1):469-473.
 - Chen Y, Klein SL, Garibaldi BT, Li H, Wu C, Osevala NM, Li T, Margolick JB, Pawelec G, Leng SX. Aging in COVID-19: Vulnerability, immunity and intervention. *Ageing Res Rev.* 2021 Jan;65:101205.
 - Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol.* 2020 Apr;92(4):418-423.
 - Choudhary, N.; Chhabra, K. G.; Nimbalkar, G.; Reche, A.; Fulzele, P.; Chhabra, C. . Clinical profile of COVID-19 patients: A review of diagnostic aids and clinical profile of COVID-19 *International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences ; 11 (Special Issue 1):1529-1533, 2020*
 - Community for Emerging and Zoonotic Diseases (CEZD) Infosheet - Coronaviruses at the Human Animal Interface 2020_02_12
 - Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol.* 2020 Apr;5(4):536-544.
 - Correale M, Tricarico L, Fortunato M, Dattilo G, Iacoviello M, Brunetti ND. Infection, atherothrombosis and thromboembolism beyond the COVID-19 disease: what similar in physiopathology and researches. *Ageing Clin Exp Res.* 2021;33(2):273-278.
 - Correia G, Rodrigues L, Gameiro da Silva M, Gonçalves T. Airborne route and bad use of ventilation systems as non-negligible factors in SARS-CoV-2 transmission. *Med Hypotheses.* 2020 Aug;141:109781.
 - CovidTracker. Statistiques et visualisations de données Covid19. 2021.

- de Melo GD, Lazarini F, Larrous F, Feige L, Kornobis E, Levallois S, Marchio A, Kergoat L, Hardy D, Cokelaer T, Pineau P, Lecuit M, Lledo PM, Changeux JP, Bourhy H. Attenuation of clinical and immunological outcomes during SARS-CoV-2 infection by ivermectin. *EMBO Mol Med*. 2021 Aug 9;13(8):e14122.
- Fan Z, Chen L, Li J, Cheng X, Yang J, Tian C, Zhang Y, Huang S, Liu Z, Cheng J. Clinical Features of COVID-19-Related Liver Functional Abnormality. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020 Jun;18(7):1561-1566.
- Feng B, Xu K, Gu S, Zheng S, Zou Q, Xu Y, Yu L, Lou F, Yu F, Jin T, Li Y, Sheng J, Yen HL, Zhong Z, Wei J, Chen Y. Multi-route transmission potential of SARS-CoV-2 in healthcare facilities. *J Hazard Mater*. 2021 Jan 15;402:123771.
- Ferrannini E, Galvan AQ, Santoro D, Natali A. Potassium as a link between insulin and the renin-angiotensin-aldosterone system. *J Hypertens Suppl*. 1992 Apr;10(1):S5-10.
- Fu L, Wang B, Yuan T, Chen X, Ao Y, Fitzpatrick T, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection* 2020
- Gan Q, Gong B, Sun M, Cao Z, Zheng Y, Zhang Y, Wen P, Shen Y, Hong L, Hou T, Jia Y, Li W, Li H, Xie Q. A High Percentage of Patients Recovered From COVID-19 but Discharged With Abnormal Liver Function Tests. *Front Physiol*. 2021 Mar 17;12:642922.
- Gao F, Zheng KI, Wang XB, Yan HD, Sun QF, Pan KH, Wang TY, Chen YP, George J, Zheng MH. Metabolic associated fatty liver disease increases coronavirus disease 2019 disease severity in nondiabetic patients. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021 Jan;36(1):204-207.
- Garg D, Muthu V, Sehgal IS, Ramachandran R, Kaur H, Bhalla A, Puri GD, Chakrabarti A, Agarwal R. Coronavirus Disease (Covid-19) Associated Mucormycosis (CAM): Case Report and Systematic Review of Literature. *Mycopathologia*. 2021 May;186(2):289-298.
- Giannini EG, Testa R, Savarino V. Liver enzyme alteration: a guide for clinicians. *CMAJ*. 2005;172(3):367-379.

- Glowacka I, Bertram S, Müller MA, Allen P, Soilleux E, Pfefferle S, Steffen I, Tsegaye TS, He Y, Gnirss K, Niemeyer D, Schneider H, Drosten C, Pöhlmann S. Evidence that TMPRSS2 activates the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein for membrane fusion and reduces viral control by the humoral immune response. *J Virol*. 2011 May;85(9):4122-34.
- Gowda S, Desai PB, Kulkarni SS, Hull VV, Math AA, Vernekar SN. Markers of renal function tests. *N Am J Med Sci*. 2010;2(4):170-173.
- Greene DN, Jackson ML, Hillyard DR, Delgado JC, Schmidt RL. Decreasing median age of COVID-19 cases in the United States- Changing epidemiology or changing surveillance? *PLoS One*. 2020 Oct 15;15(10):e0240783.
- Guo L, Ren L, Yang S, Xiao M, Chang D, Yang F, Dela Cruz CS, Wang Y, Wu C, Xiao Y, Zhang L, Han L, Dang S, Xu Y, Yang QW, Xu SY, Zhu HD, Xu YC, Jin Q, Sharma L, Wang L, Wang J. Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clin Infect Dis*. 2020 Jul 28;71(15):778-785.
- Habib MB, Sardar S, Sajid J. Acute symptomatic hyponatremia in setting of SIADH as an isolated presentation of COVID-19. *IDCases*. 2020 Jun 1;21:e00859.
- Haitao T, Vermunt JV, Abeykoon J, Ghamrawi R, Gunaratne M, Jayachandran M, Narang K, Parashuram S, Suvakov S, Garovic VD. COVID-19 and Sex Differences: Mechanisms and Biomarkers. *Mayo Clin Proc*. 2020 Oct;95(10):2189-2203.
- Hammer AS, Quaade ML, Rasmussen TB, Fonager J, Rasmussen M, Mundbjerg K, Lohse L, Strandbygaard B, Jørgensen CS, Alfaro-Núñez A, Rosenstjerne MW, Boklund A, Halasa T, Fomsgaard A, Belsham GJ, Bøtner A. SARS-CoV-2 Transmission between Mink (*Neovison vison*) and Humans, Denmark. *Emerg Infect Dis*. 2021 Feb;27(2):547-551.
- Haymana C, Demirci I, Tasci I, Cakal E, Salman S, Ertugrul D, Ata N, Unluturk U, Dagdelen S, Atmaca A, Sahin M, Celik O, Demir T, Emral R, Sahin I, Caglayan M, Satman I, Sonmez A. Clinical outcomes of

- non-diabetic COVID-19 patients with different blood glucose levels: a nationwide Turkish study (TurCoGlycemia). *Endocrine*. 2021 Aug;73(2):261-269.
- Henry BM, Lippi G. Chronic kidney disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *Int Urol Nephrol*. 2020 Jun;52(6):1193-1194.
 - Hillen HS, Kokic G, Farnung L, Dienemann C, Tegunov D, Cramer P. Structure of replicating SARS-CoV-2 polymerase. *Nature*. 2020 Aug;584(7819):154-156.
 - Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, Wu NH, Nitsche A, Müller MA, Drosten C, Pöhlmann S. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020 Apr 16;181(2):271-280.e8.
 - Hsieh CL, Goldsmith JA, Schaub JM, DiVenere AM, Kuo HC, Javanmardi K, Le KC, Wrapp D, Lee AG, Liu Y, Chou CW, Byrne PO, Hjorth CK, Johnson NV, Ludes-Meyers J, Nguyen AW, Park J, Wang N, Amengor D, Lavinder JJ, Ippolito GC, Maynard JA, Finkelstein IJ, McLellan JS. Structure-based design of prefusion-stabilized SARS-CoV-2 spikes. *Science*. 2020 Sep 18;369(6510):1501-1505.
 - Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet* 2020;395(10223):497-506
 - Huffman AM, Rezaq S, Basnet J, Yanes Cardozo LL, Romero DG. SARS-CoV-2 Viral Entry Proteins in Hyperandrogenemic Female Mice: Implications for Women with PCOS and COVID-19. *Int J Mol Sci*. 2021 Apr 25;22(9):4472.
 - Hundt MA, Deng Y, Ciarleglio MM, Nathanson MH, Lim JK. Abnormal Liver Tests in COVID-19: A Retrospective Observational Cohort Study of 1,827 Patients in a Major U.S. Hospital Network. *Hepatology*. 2020 Oct;72(4):1169-1176.
 - Institut de biologie clinique université libre de Bruxelles (IBC'ULB), Transaminases (GOT ou AST) (GPT ou ALT). 2019.

- Institut national d'excellence en santé et services sociaux (INESSS) , COVID-19, anomalies et analyses de laboratoire chez l'adulte
- Institut pasteur d'Algérie (IPA), Actualités du Vaccin Covid-19. 2020
- Iyer M, Jayaramayya K, Subramaniam MD, Lee SB, Dayem AA, Cho SG, Vellingiri B. COVID-19: an update on diagnostic and therapeutic approaches. *BMB Rep.* 2020 Apr;53(4):191-205.
- Jamaï Amir I, Lebar Z, yahyaoui G, et Mahmoud M. Covid-19 : virologie, épidémiologie et diagnostic biologique, *Option/Bio*, Volume 31, Issues 619–620, 2020, Pages 15-20,
- Jans DA, Wagstaff KM. The broad spectrum host-directed agent ivermectin as an antiviral for SARS-CoV-2 ? *Biochem Biophys Res Commun.* 2021 Jan 29;538:163-172.
- Janssens G, Boeynaems J, Liesnard C, Mascart F, Villalobos H, Ocmant A, Wijns W. Répertoire d'analyses de biologie clinique, 2009. 3^{ème} édition, Département de biologie clinique de l'Hôpital ERASME et des Biologistes cliniques de l'ULB – IBC
- Jara A, Undurraga EA, González C, Paredes F, Fontecilla T, Jara G, Pizarro A, Acevedo J, Leo K, Leon F, Sans C, Leighton P, Suárez P, García-Escorza H, Araos R. Effectiveness of an Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine in Chile. *N Engl J Med.* 2021 Sep 2;385(10):875-884.
- Jia Z, Gong W. Will Mutations in the Spike Protein of SARS-CoV-2 Lead to the Failure of COVID-19 Vaccines? *J Korean Med Sci.* 2021 May 10;36(18):e124.
- Jiang S, Hillyer C, Du L. Neutralizing Antibodies against SARS-CoV-2 and Other Human Coronaviruses. *Trends Immunol.* 2020 May;41(5):355-359.
- Jiang X, Rayner S, Luo MH. Does SARS-CoV-2 has a longer incubation period than SARS and MERS? *J Med Virol.* 2020 May;92(5):476-478.
- Jiang Y, Yin W, Xu HE. RNA-dependent RNA polymerase: Structure, mechanism, and drug discovery for COVID-19. *Biochem Biophys Res Commun.* 2021 Jan 29;538:47-53.

- Johnson K., Durrance R.J., dhamrah U., Anwar J., Davila-Molina M., Mizoue A., Shah N., Ji J., Kompella R., Penny II J., Khan H., Papademetriou D., Astua A.J. 2021. Steroids and Therapeutic Lovenox Demonstrate Synergistic Survival Benefit in COVID-19 Mechanically Ventilated Patients *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*;203:A2654.
- Kaushik P, Kaushik M, Parveen S, Tabassum H, Parvez S. Cross-Talk Between Key Players in Patients with COVID-19 and Ischemic Stroke: A Review on Neurobiological Insight of the Pandemic. *Mol Neurobiol*. 2020 Dec;57(12):4921-4928.
- Ketfi A, Chabati O, Chemali S, Mahjoub M, Gharnaout M, Touahri R, Djenouhat K, Selatni F, Saad HB. Profil clinique, biologique et radiologique des patients Algériens hospitalisés pour COVID-19: données préliminaires. *Pan Afr Med J*. 2020 Jun 15;35(Suppl 2):77.
- Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, Huan Y, Yang P, Zhang Y, Deng W, Bao L, Zhang B, Liu G, Wang Z, Chappell M, Liu Y, Zheng D, Leibbrandt A, Wada T, Slutsky AS, Liu D, Qin C, Jiang C, Penninger JM. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med*. 2005 Aug;11(8):875-9.
- Kumar S, Nyodu R, Maurya VK, Saxena SK. Morphology, Genome Organization, Replication, and Pathogenesis of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)*. 2020;23-31.
- Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, Azman AS, Reich NG, Lessler J. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med*. 2020 May 5;172(9):577-582.
- Le Centre européen de prévention et de contrôle des maladies (ECDC), Recherche des contacts: gestion par les autorités de santé publique des personnes, y compris des professionnels de santé, ayant été en contact

avec des cas de COVID-19 dans l'Union européenne - deuxième mise à jour 8 avril 2020.

- Lescure FX, Bouadma L, Nguyen D, Parisey M, Wicky PH, Behillil S, Gaymard A, Bouscambert-Duchamp M, Donati F, Le Hingrat Q, Enouf V, Houhou-Fidouh N, Valette M, Mailles A, Lucet JC, Mentre F, Duval X, Descamps D, Malvy D, Timsit JF, Lina B, van-der-Werf S, Yazdanpanah Y. Clinical and virological data of the first cases of COVID-19 in Europe: a case series. *Lancet Infect Dis.* 2020 Jun;20(6):697-706.
- Lewis III, JL., Electrolyte disorders. MD, Brookwood Baptist Health and Saint Vincent's Ascension Health, Birmingham. Last full review 2020.
- Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, Ren R, Leung KSM, Lau EHY, Wong JY, Xing X, Xiang N, Wu Y, Li C, Chen Q, Li D, Liu T, Zhao J, Liu M, Tu W, Chen C, Jin L, Yang R, Wang Q, Zhou S, Wang R, Liu H, Luo Y, Liu Y, Shao G, Li H, Tao Z, Yang Y, Deng Z, Liu B, Ma Z, Zhang Y, Shi G, Lam TTY, Wu JT, Gao GF, Cowling BJ, Yang B, Leung GM, Feng Z. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med.* 2020 Mar 26;382(13):1199-1207.
- Li Y, Xiao SY. Hepatic involvement in COVID-19 patients: Pathology, pathogenesis, and clinical implications. *J Med Virol.* 2020 Sep;92(9):1491-1494.
- Lippi G, South AM, Henry BM. Electrolyte imbalances in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Ann Clin Biochem.* 2020 May;57(3):262-265.
- Liu Y, Yang Y, Zhang C, Huang F, Wang F, Yuan J, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Science China Life Sciences* 2020;63(3):364-74.
- Logette E, Lorin C, Favreau C, Oshurko E, Coggan JS, Casalegno F, Sy MF, Monney C, Bertschy M, Delattre E, Fonta PA, Krepl J, Schmidt S, Keller D, Kerrien S, Scantamburlo E, Kaufmann AK, Markram H. A Machine-Generated View of the Role of Blood Glucose

- Levels in the Severity of COVID-19. *Front Public Health*. 2021 Jul 28;9:695139.
- Lopez Bernal J, Andrews N, Gower C, Gallagher E, Simmons R, Thelwall S, Stowe J, Tessier E, Groves N, Dabrera G, Myers R, Campbell CNJ, Amirthalingam G, Edmunds M, Zambon M, Brown KE, Hopkins S, Chand M, Ramsay M. Effectiveness of Covid-19 Vaccines against the B.1.617.2 (Delta) Variant. *N Engl J Med*. 2021 Aug 12;385(7):585-594.
 - Louhaichi S, Allouche A, Baili H, Jrad S, Radhouani A, Greb D, Akrouf I, Ammar J, Hamdi B, Added F, Hantous S, Hamzaoui A. Features of patients with 2019 novel coronavirus admitted in a pneumology department: The first retrospective Tunisian case series. *Tunis Med*. 2020 Apr;98(4):261-265.
 - Lu L, Zhang H, Dauphars DJ, He YW. A Potential Role of Interleukin 10 in COVID-19 Pathogenesis. *Trends Immunol*. 2021 Jan;42(1):3-5.
 - Maraqa B, Al-Shakhra K, Alawneh M, Jallad R, Alkaila M. Demographic factors associated with COVID-19-related death in Palestine. *Public Health Pract (Oxf)*. 2021 Nov;2:100145.
 - Marjot T, Moon AM, Cook JA, Abd-Elsalam S, Aloman C, Armstrong MJ, Pose E, Brenner EJ, Cargill T, Catana MA, Dhanasekaran R, Eshraghian A, García-Juárez I, Gill US, Jones PD, Kennedy J, Marshall A, Matthews C, Mells G, Mercer C, Perumalswami PV, Avitabile E, Qi X, Su F, Ufere NN, Wong YJ, Zheng MH, Barnes E, Barritt AS 4th, Webb GJ. Outcomes following SARS-CoV-2 infection in patients with chronic liver disease: An international registry study. *J Hepatol*. 2021 Mar;74(3):567-577.
 - Mera JR, Dickson B, Feldman M. Influence of gender on the ratio of serum aspartate aminotransferase (AST) to alanine aminotransferase (ALT) in patients with and without hyperbilirubinemia. *Dig Dis Sci*. 2008 Mar;53(3):799-802.
 - Microbe Notes. Treatment options and Vaccines updates of COVID-19. 2020 .

- Mirmohammadi S, Kianmehr A, Arefi M, Mahrooz A. Biochemical parameters and pathogenesis of SARS-CoV-2 infection in vital organs: COVID-19 outbreak in Iran. *New Microbes New Infect.* 2020 Nov;38:100792.
- Motlagh A, Yamrali M, Azghandi S, Azadeh P, Vaezi M, Ashrafi F, Zendehtdel K, Mirzaei H, Basi A, Rakhsha A, Seifi S, Tabatabaeefar M, Elahi A, Pirjani P, Moadab Shoar L, Nadarkhani F, Khoshabi M, Bahar M, Esfahani F, Fudazi H, Samiei F, Farazmand B, Ahmari A, Vand Rajabpour M, Janbabaei G, Raisi A, Ostovar A, Malekzadeh R. COVID19 Prevention & Care; A Cancer Specific Guideline. *Arch Iran Med.* 2020 Apr 1;23(4):255-264.
- Moussavi K, Fitter S, Gabrielson SW, Koyfman A, Long B. Management of Hyperkalemia With Insulin and Glucose: Pearls for the Emergency Clinician. *J Emerg Med.* 2019 Jul;57(1):36-42.
- Neha Choudhary, Kumar Gaurav Chhabra, Gargi Nimbalkar, Amit Reche, Punit Fulzele, & Chaya Chhabra. (2020). Clinical profile of COVID-19 patients: A review of diagnostic aids and clinical profile of COVID-19. *International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences*, 11(SPL1), 1529-1533.
- Neuman BW, Kiss G, Kunding AH, Bhella D, Baksh MF, Connelly S, Droese B, Klaus JP, Makino S, Sawicki SG, Siddell SG, Stamou DG, Wilson IA, Kuhn P, Buchmeier MJ. A structural analysis of M protein in coronavirus assembly and morphology. *J Struct Biol.* 2011 Apr;174(1):11-22.
- Organisation mondiale de la santé (OMS), Corticosteroids for COVID-19
- Organisation mondiale de la santé (OMS), L'OMS déconseille d'utiliser l'ivermectine pour traiter la COVID-19 en dehors des essais cliniques
- Organisation mondiale de la santé (OMS), L'OMS ne recommande pas l'administration de remdesivir aux patients COVID-19
- Organisation mondiale de la santé (OMS), Maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) : hydroxychloroquine

- Organisation mondiale de la santé (OMS), Tracking SARS-CoV-2 variants. 2021.
- Organisation mondiale de la santé (OMS), Weekly epidemiological update on COVID-19 - 7 September 2021.
- Our world in data (OWID), Coronavirus Pandemic (COVID-19). 2021.
- Pirnay G, Dantier B, Tourid W, Terkemani A, Bachot F, Hadim L, Abdous N, Amara W, Abrous Z, Bozel A, Gaubert-Dahan ML, Aikpa R, Fauvelle F. Effet bénéfique de l'association hydroxychloroquine/azithromycine dans le traitement des patients âgés atteints de la COVID-19 : résultats d'une étude observationnelle, *Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien*, 55 2020, 398-403
- Pivonello R, Auriemma RS, Pivonello C, Isidori AM, Corona G, Colao A, Millar RP. Sex Disparities in COVID-19 Severity and Outcome: Are Men Weaker or Women Stronger? *Neuroendocrinology*. 2021;111(11):1066-1085
- Planas D, Veyer D, Baidaliuk A, Staropoli I, Guivel-Benhassine F, Rajah MM, Planchais C, Porrot F, Robillard N, Puech J, Prot M, Gallais F, Gantner P, Velay A, Le Guen J, Kassis-Chikhani N, Edriss D, Belec L, Seve A, Courtellemont L, Péré H, Hocqueloux L, Fafi-Kremer S, Prazuck T, Mouquet H, Bruel T, Simon-Lorière E, Rey FA, Schwartz O. Reduced sensitivity of SARS-CoV-2 variant Delta to antibody neutralization. *Nature*. 2021 Aug;596(7871):276-280.
- Pott-Junior H, Bittencourt NQP, Chacha SFG, Luporini RL, Cominetti MR, Anibal FF. Elevations in Liver Transaminases in COVID-19: (How) Are They Related? *Front Med (Lausanne)*. 2021 Jul 15;8:705247.
- Poupon R. Liver alkaline phosphatase: a missing link between cholestasis and biliary inflammation. *Hepatology*. 2015 Jun;61(6):2080-90.
- Public health England (PHE), SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England. 2021.

- Rabi FA, Al Zoubi MS, Kasasbeh GA, Salameh DM, Al-Nasser AD. SARS-CoV-2 and Coronavirus Disease 2019: What We Know So Far. *Pathogens*. 2020 Mar 20;9(3):231.
- Rayman G, Lumb AN, Kennon B, Cottrell C, Nagi D, Page E, Voigt D, Courtney HC, Atkins H, Higgins K, Platts J, Dhatariya K, Patel M, Newland-Jones P, Narendran P, Kar P, Burr O, Thomas S, Stewart R. Dexamethasone therapy in COVID-19 patients: implications and guidance for the management of blood glucose in people with and without diabetes. *Diabet Med*. 2021 Jan;38(1):e14378.
- Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW; the Northwell COVID-19 Research Consortium, Barnaby DP, Becker LB, Chelico JD, Cohen SL, Cookingham J, Coppa K, Diefenbach MA, Dominello AJ, Duer-Hefele J, Falzon L, Gitlin J, Hajizadeh N, Harvin TG, Hirschwerk DA, Kim EJ, Kozel ZM, Marrast LM, Mogavero JN, Osorio GA, Qiu M, Zanos TP. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020 May 26;323(20):2052-2059.
- Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguin-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, Alvarado-Arnez LE, Bonilla-Aldana DK, Franco-Paredes C, Henao-Martinez AF, Paniz-Mondolfi A, Lagos-Grisales GJ, Ramírez-Vallejo E, Suárez JA, Zambrano LI, Villamil-Gómez WE, Balbin-Ramon GJ, Rabaan AA, Harapan H, Dhama K, Nishiura H, Kataoka H, Ahmad T, Sah R; Latin American Network of Coronavirus Disease 2019-COVID-19 Research (LANCOVID-19). Electronic address: <https://www.lancovid.org>. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis*. 2020 Mar-Apr;34:101623.
- Rodwell VW. : Transformation des acides aminés en produits spécialisés. In : Murray, Granner, Rodwell, Mayes, editors. 2002. *Biochimie de Harper*, 25th ed, Bruxelles, De Boeck Université: 347-358. .

- Salinas S, Simonin Y. Les atteintes neurologiques liées au SARS-CoV-2 et autres coronavirus humains [Neurological damage linked to coronaviruses : SARS-CoV-2 and other human coronaviruses]. *Med Sci (Paris)*. 2020 Aug-Sep;36(8-9):775-782. French.
- Salje H, Tran Kiem C, Lefrancq N, Courtejoie N, Bosetti P, Paireau J, Andronico A, Hozé N, Richet J, Dubost CL, Le Strat Y, Lessler J, Levy-Bruhl D, Fontanet A, Opatowski L, Boelle PY, Cauchemez S. Estimating the burden of SARS-CoV-2 in France. *Science*. 2020 Jul 10;369(6500):208-211.
- Sallard E, Halloy J, Casane D, van Helden J, Decroly É. Retrouver les origines du SARS-CoV-2 dans les phylogénies de coronavirus [Tracing the origins of SARS-COV-2 in coronavirus phylogenies]. *Med Sci (Paris)*. 2020 Aug-Sep;36(8-9):783-796. French.
- SARS-CoV-2 : sensibilité des espèces animales et risques en santé publique: Avis de l'Académie nationale de médecine et de l'Académie vétérinaire de France. *Bull Acad Natl Med*. 2021 Feb;205(2):99-104. French.
- Sarvazad H, Cahngaripour SH, Eskandari Roozbahani N, Izadi B. Evaluation of electrolyte status of sodium, potassium and magnesium, and fasting blood sugar at the initial admission of individuals with COVID-19 without underlying disease in Golestan Hospital, Kermanshah. *New Microbes New Infect*. 2020 Nov 7;38:100807.
- Scialo F, Daniele A, Amato F, Pastore L, Matera MG, Cazzola M, Castaldo G, Bianco A. ACE2: The Major Cell Entry Receptor for SARS-CoV-2. *Lung*. 2020 Dec;198(6):867-877.
- Segondy M. Les Coronavirus humains [Human coronaviruses]. *Rev Francoph Lab*. 2020 Nov;2020(526):32-39. French.
- Sen M, Honavar SG, Sharma N, Sachdev MS. COVID-19 and Eye: A Review of Ophthalmic Manifestations of COVID-19. *Indian J Ophthalmol*. 2021 Mar;69(3):488-509. doi: 10.4103/ijo.IJO_297_21. PMID: 33595463; PMCID: PMC7942063.

- Senapati S, Banerjee P, Bhagavatula S, Kushwaha PP, Kumar S. Contributions of human ACE2 and TMPRSS2 in determining host-pathogen interaction of COVID-19. *J Genet.* 2021;100(1):12.
- Sharma G, Volgman AS, Michos ED. Sex Differences in Mortality From COVID-19 Pandemic: Are Men Vulnerable and Women Protected? *JACC Case Rep.* 2020 Jul 15;2(9):1407-1410.
- Sharma U, Pal D, Prasad R. Alkaline phosphatase: an overview. *Indian J Clin Biochem.* 2014 Jul;29(3):269-78.
- Sheikh AB, Chourasia PK, Javed N, Chourasia MK, Suriya SS, Upadhyay S, Ijaz F, Pal S, Moghimi N, Shekhar R. Association of Guillain-Barre syndrome with COVID-19 infection: An updated systematic review. *J Neuroimmunol.* 2021 Jun 15;355:577577. doi: 10.1016/j.jneuroim.2021.577577. Epub 2021 Apr 18. PMID: 33895700; PMCID: PMC8053360.
- Shokri Afra H, Amiri-Dashatan N, Ghorbani F, Maleki I, Rezaei-Tavirani M. Positive association between severity of COVID-19 infection and liver damage: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* 2020 Fall;13(4):292-304.
- Singh AK, Gupta R, Ghosh A, Misra A. Diabetes in COVID-19: Prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations. *Diabetes Metab Syndr.* 2020 Jul-Aug;14(4):303-310.
- Statista, Number of coronavirus (COVID-19) cases, recoveries, and deaths worldwide as of September 10, 2021
- Sultan A, Halimi S. Relation entre diabète de type 2 et la COVID-19 : les dernières données [Relationship between type 2 diabetes and COVID-19: An update]. *Médecine Des Maladies Métaboliques.* 2021;15(1):9-14.
- Sungnak W, Huang N, Bécavin C, Berg M, Queen R, Litvinukova M, Talavera-López C, Maatz H, Reichart D, Sampaziotis F, Worlock KB, Yoshida M, Barnes JL; HCA Lung Biological Network. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nat Med.* 2020 May;26(5):681-687.

- Susen, S., Ambroise Tacquard, C., Godon, A., Mansour, A., Garrigue, D., Nguyen, P., Godier, A., Testa, S., Albaladejo, P., Gruel Y., 2020. Traitement anticoagulant pour la prévention du risque thrombotique chez un patient hospitalisé avec COVID-19 et surveillance de l'hémostase propositions du GIHP et du GFHT.
- Taher A, Alalwan AA, Naser N, Alsegai O, Alaradi A. Acute Kidney Injury in COVID-19 Pneumonia: A Single-Center Experience in Bahrain. *Cureus*. 2020 Aug 12;12(8):e9693.
- Tian Y, Rong L, Nian W, He Y. Review article: gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of faecal transmission. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020 May;51(9):843-851.
- Toulmin SA, Bhadiadra C, Paris AJ, Lin JH, Katzen J, Basil MC, Morrisey EE, Worthen GS, Eisenlohr LC. Type II alveolar cell MHCII improves respiratory viral disease outcomes while exhibiting limited antigen presentation. *Nat Commun*. 2021 Jun 28;12(1):3993.
- Traynor J, Mactier R, Geddes CC, Fox JG. How to measure renal function in clinical practice. *BMJ*. 2006 Oct 7;333(7571):733-7.
- Viveiros A, Rasmuson J, Vu J, Mulvagh SL, Yip CYY, Norris CM, Oudit GY. Sex differences in COVID-19: candidate pathways, genetics of ACE2, and sex hormones. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2021 Jan 1;320(1):H296-H304.
- Vroon DH, Israili, Z. *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations*. 3rd edition. Chapter 99 Aminotransferases 1990
- Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng Z. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020 Mar 17;323(11):1061-1069.
- Warren TK, Jordan R, Lo MK, Ray AS, Mackman RL, Soloveva V, Siegel D, Perron M, Bannister R, Hui HC, Larson N, Strickley R, Wells J, Stuthman KS, Van Tongeren SA, Garza NL, Donnelly G, Shurtleff AC, Retterer CJ, Gharaibeh D, Zamani R, Kenny T, Eaton BP, Grimes

- E, Welch LS, Gomba L, Wilhelmsen CL, Nichols DK, Nuss JE, Nagle ER, Kugelman JR, Palacios G, Doerffler E, Neville S, Carra E, Clarke MO, Zhang L, Lew W, Ross B, Wang Q, Chun K, Wolfe L, Babusis D, Park Y, Stray KM, Trancheva I, Feng JY, Barauskas O, Xu Y, Wong P, Braun MR, Flint M, McMullan LK, Chen SS, Fearn R, Swaminathan S, Mayers DL, Spiropoulou CF, Lee WA, Nichol ST, Cihlar T, Bavari S. Therapeutic efficacy of the small molecule GS-5734 against Ebola virus in rhesus monkeys. *Nature*. 2016 Mar 17;531(7594):381-5.
- Westphal JF, Vetter D, Brogard JM. Hepatic side-effects of antibiotics. *J Antimicrob Chemother*. 1994 Mar;33(3):387-401.
 - White KM, Rosales R, Yildiz S, Kehrer T, Miorin L, Moreno E, Jangra S, Uccellini MB, Rathnasinghe R, Coughlan L, Martinez-Romero C, Batra J, Rojc A, Bouhaddou M, Fabius JM, Obernier K, Dejoze M, Guillén MJ, Losada A, Avilés P, Schotsaert M, Zwaka T, Vignuzzi M, Shokat KM, Krogan NJ, García-Sastre A. Plitidepsin has potent preclinical efficacy against SARS-CoV-2 by targeting the host protein eEF1A. *Science*. 2021 Feb 26;371(6532):926-931.
 - Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh CL, Abiona O, Graham BS, McLellan JS. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*. 2020 Mar 13;367(6483):1260-1263.
 - Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, Huang H, Zhang L, Zhou X, Du C, Zhang Y, Song J, Wang S, Chao Y, Yang Z, Xu J, Zhou X, Chen D, Xiong W, Xu L, Zhou F, Jiang J, Bai C, Zheng J, Song Y. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020 Jul 1;180(7):934-943.
 - Wu D, Wu T, Liu Q, Yang Z. The SARS-CoV-2 outbreak: What we know. *Int J Infect Dis*. 2020 May;94:44-48.
 - Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, Hu Y, Tao ZW, Tian JH, Pei YY, Yuan ML, Zhang YL, Dai FH, Liu Y, Wang QM, Zheng JJ, Xu L, Holmes EC, Zhang YZ. A new coronavirus associated

- with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020 Mar;579(7798):265-269.
- Wu P, Duan F, Luo C, Liu Q, Qu X, Liang L, Wu K. Characteristics of Ocular Findings of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. *JAMA Ophthalmol*. 2020 May 1;138(5):575-578.
 - Wu P, Duan F, Luo C, Liu Q, Qu X, Liang L, Wu K. Characteristics of Ocular Findings of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. *JAMA Ophthalmol*. 2020 May 1;138(5):575-578.
 - Xiang HX, Fei J, Xiang Y, Xu Z, Zheng L, Li XY, Fu L, Zhao H. Renal dysfunction and prognosis of COVID-19 patients: a hospital-based retrospective cohort study. *BMC Infect Dis*. 2021 Feb 8;21(1):158.
 - Xiaolu Tang, Changcheng Wu, Xiang Li, Yuhe Song, Xinmin Yao, Xinkai Wu, Yuange Duan, Hong Zhang, Yirong Wang, Zhaohui Qian, Jie Cui, Jian Lu, On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2, *National Science Review*, Volume 7, Issue 6, June 2020, Pages 1012–1023
 - Yang JK, Lin SS, Ji XJ, Guo LM. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol*. 2010 Sep;47(3):193-9.
 - Yang Z, Liu J, Zhou Y, Zhao X, Zhao Q, Liu J. The effect of corticosteroid treatment on patients with coronavirus infection: a systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2020 Jul;81(1):e13-e20.
 - Ye ZW, Yuan S, Yuen KS, Fung SY, Chan CP, Jin DY. Zoonotic origins of human coronaviruses. *Int J Biol Sci*. 2020 Mar 15;16(10):1686-1697.
 - Zhang T, Wu Q, Zhang Z. Probable Pangolin Origin of SARS-CoV-2 Associated with the COVID-19 Outbreak. *Curr Biol*. 2020 Apr 20;30(8):1578.
 - Zhang W, Lu S, Zhang M, Zheng H, Huang Y, Chen S, Kang H, Wu S. [Correlation between hyponatremia and the severity of coronavirus

- disease 2019]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2020 Jul;32(7):774-778. Chinese.
- Zhang X, Cai H, Hu J, Lian J, Gu J, Zhang S, Ye C, Lu Y, Jin C, Yu G, Jia H, Zhang Y, Sheng J, Li L, Yang Y. Epidemiological, clinical characteristics of cases of SARS-CoV-2 infection with abnormal imaging findings. *Int J Infect Dis*. 2020 May;94:81-87..
 - Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, Wang X, Yuan J, Li T, Li J, Qian S, Hong C, Wang F, Liu Y, Wang Z, He Q, Li Z, He B, Zhang T, Fu Y, Ge S, Liu L, Zhang J, Xia N, Zhang Z. Antibody Responses to SARS-CoV-2 in Patients With Novel Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis*. 2020 Nov 19;71(16):2027-2034.
 - Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L, Wei Y, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H, Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1054-1062.
 - Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, Si HR, Zhu Y, Li B, Huang CL, Chen HD, Chen J, Luo Y, Guo H, Jiang RD, Liu MQ, Chen Y, Shen XR, Wang X, Zheng XS, Zhao K, Chen QJ, Deng F, Liu LL, Yan B, Zhan FX, Wang YY, Xiao GF, Shi ZL. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020 Mar;579(7798):270-273.
 - Zhou X, Zhong F, Lin C, Hu X, Zhang Y, Xiong B, Yin X, Fu J, He W, Duan J, Fu Y, Zhou H, McCormick PJ, Wang Q, Li J, Zhang J. Structure of SARS-CoV-2 main protease in the apo state. *Sci China Life Sci*. 2021 Apr;64(4):656-659. doi: 10.1007/s11427-020-1791-3. Epub 2020 Sep 1. PMID: 32880863; PMCID: PMC7471536.
 - Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, Zhao X, Huang B, Shi W, Lu R, Niu P, Zhan F, Ma X, Wang D, Xu W, Wu G, Gao GF, Tan W; China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020 Feb 20;382(8):727-733.

- Ziegler CGK, Allon SJ, Nyquist SK, Mbanjo IM, Miao VN, Tzouanas CN, Cao Y, Yousif AS, Bals J, Hauser BM, Feldman J, Muus C, Wadsworth MH 2nd, Kazer SW, Hughes TK, Doran B, Gatter GJ, Vukovic M, Taliaferro F, Mead BE, Guo Z, Wang JP, Gras D, Plaisant M, Ansari M, Angelidis I, Adler H, Sucre JMS, Taylor CJ, Lin B, Waghray A, Mitsialis V, Dwyer DF, Buchheit KM, Boyce JA, Barrett NA, Laidlaw TM, Carroll SL, Colonna L, Tkachev V, Peterson CW, Yu A, Zheng HB, Gideon HP, Winchell CG, Lin PL, Bingle CD, Snapper SB, Kropski JA, Theis FJ, Schiller HB, Zaragosi LE, Barbry P, Leslie A, Kiem HP, Flynn JL, Fortune SM, Berger B, Finberg RW, Kean LS, Garber M, Schmidt AG, Lingwood D, Shalek AK, Ordovas-Montanes J; HCA Lung Biological Network. Electronic address: lung-network@humancellatlas.org; HCA Lung Biological Network. SARS-CoV-2 Receptor ACE2 Is an Interferon-Stimulated Gene in Human Airway Epithelial Cells and Is Detected in Specific Cell Subsets across Tissues. *Cell*. 2020 May 28;181(5):1016-1035.e19.
- Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med*. 2020 Apr;14(2):185-192.

Annexes

Les annexes :

Annexes n°1 : Résultats de l'étude statistique.

Tableau 1: Analyse de variance à un facteur (glycémie).

RAPPORT DÉTAILLÉ							
Groupes	Nombre d'échantillons	Somme	Moyenne	Variance			
Glycemie Témoins	94	90,5	0,962765957	0,06248904			
Glycemie Malades	94	180,53	1,920531915	1,10716208			
ANALYSE DE VARIANCE							
Source des variations	Somme des carrés	Degré de liberté	Moyenne des carrés	F	Probabilité	Valeur critique pour F	
Entre Groupes	43,11383457	1	43,11383457	73,7208451	3,54799E-15	3,891940121	
A l'intérieur des group	108,7775543	186	0,584825561				
Total	151,8913888	187					

Tableau 2: Analyse de variance à un facteur (urée).

RAPPORT DÉTAILLÉ							
Groupes	Nombre d'échantillons	Somme	Moyenne	Variance			
Urée Témoins	93	21,66	0,232903226	0,00468604			
Urée Malades	93	51,17	0,550215054	0,12356082			
ANALYSE DE VARIANCE							
Source des variations	Somme des carrés	Degré de liberté	Moyenne des carrés	F	Probabilité	Valeur critique pour F	
Entre Groupes	4,681936022	1	4,681936022	73,0144308	4,82687E-15	3,892494217	
A l'intérieur des group	11,79871183	184	0,064123434				
Total	16,48064785	185					

Tableau 3: Analyse de variance à un facteur (créatinine).

RAPPORT DÉTAILLÉ							
Groupes	Nombre d'échantillons	Somme	Moyenne	Variance			
Créatinine Témoins	84	609	7,25	4,93674699			
Créatinine Malades	84	963	11,46428571	25,0709983			
ANALYSE DE VARIANCE							
Source des variations	Somme des carrés	Degré de liberté	Moyenne des carrés	F	Probabilité	Valeur critique pour F	
Entre Groupes	745,9285714	1	745,9285714	49,715736	4,55471E-11	3,89808843	
A l'intérieur des group	2490,642857	166	15,00387263				
Total	3236,571429	167					

Tableau 4: Analyse de variance à un facteur (Na+).

RAPPORT DÉTAILLÉ

Groupes	Nombre d'échantillons	Somme	Moyenne	Variance
Na+ des Témoins	69	9469,3	137,2362319	5,968815
Na+ des Malades	69	9479,6	137,3855072	56,1806692

ANALYSE DE VARIANCE

Source des variations	Somme des carrés	Degré de liberté	Moyenne des carrés	F	Probabilité	Valeur critique pour F
Entre Groupes	0,768768116	1	0,768768116	0,02473932	0,875251629	3,91074651
A l'intérieur des group	4226,164928	136	31,07474211			
Total	4226,933696	137				

Tableau 5: : Analyse de variance à un facteur (K+).

RAPPORT DÉTAILLÉ

Groupes	Nombre d'échantillons	Somme	Moyenne	Variance
K+ des Témoins	69	264,68	3,835942029	0,14933623
K+ des Malades	69	285,97	4,144492754	0,35587217

ANALYSE DE VARIANCE

Source des variations	Somme des carrés	Degré de liberté	Moyenne des carrés	F	Probabilité	Valeur critique pour F
Entre Groupes	3,284522464	1	3,284522464	13,002644	0,000435628	3,91074651
A l'intérieur des group	34,35417101	136	0,252604199			
Total	37,63869348	137				

Tableau 6: L'analyse de la variance à un facteur (LDH).

RAPPORT DÉTAILLÉ

Groupes	Nombre d'échantillons	Somme	Moyenne	Variance
LDH des Témoins	32	11704	365,75	17019,4839
LDH des Malades	32	23718	741,1875	222069,77

ANALYSE DE VARIANCE

Source des variations	Somme des carrés	Degré de liberté	Moyenne des carrés	F	Probabilité	Valeur critique pour F
Entre Groupes	2255253,063	1	2255253,063	18,8653653	5,2906E-05	3,995887049
A l'intérieur des group	7411766,875	62	119544,627			
Total	9667019,938	63				

Tableau 7: Analyse de variance à un facteur (GOT).

RAPPORT DÉTAILLÉ						
Groupes	Nombre d'échantillons	Somme	Moyenne	Variance		
GOT des témoins	53	1062	20,03773585	87,4600871		
GOT des malades	53	2152	40,60377358	526,743832		
ANALYSE DE VARIANCE						
Source des variations	Somme des carrés	Degré de liberté	Moyenne des carrés	F	Probabilité	Valeur critique pour F
Entre Groupes	11208,49057	1	11208,49057	36,4976198	2,40457E-08	3,932437611
A l'intérieur des group	31938,60377	104	307,1019594			
Total	43147,09434	105				

Tableau 8: Analyse de variance à un facteur (GPT).

RAPPORT DÉTAILLÉ						
Groupes	Nombre d'échantillons	Somme	Moyenne	Variance		
GPT des témoins	53	686	12,94339623	17,9005806		
GPT des malades	53	2722	51,35849057	4505,88824		
ANALYSE DE VARIANCE						
Source des variations	Somme des carrés	Degré de liberté	Moyenne des carrés	F	Probabilité	Valeur critique pour F
Entre Groupes	39106,56604	1	39106,56604	17,2892978	6,61398E-05	3,932437611
A l'intérieur des group	235237,0189	104	2261,894412			
Total	274343,5849	105				

Tableau 9: Analyse de variance à un facteur (PAL).

RAPPORT DÉTAILLÉ						
Groupes	Nombre d'échantillons	Somme	Moyenne	Variance		
PAL des témoins	29	3084	106,3448276	350,162562		
PAL des malades	29	3429	118,2413793	3689,33251		
ANALYSE DE VARIANCE						
Source des variations	Somme des carrés	Degré de liberté	Moyenne des carrés	F	Probabilité	Valeur critique pour F
Entre Groupes	2052,155172	1	2052,155172	1,01604539	0,317794586	4,012973319
A l'intérieur des group	113105,8621	56	2019,747537			
Total	115158,0172	57				

Annexe n°2 :

Tableau 10: Appareillage.

Appareils	La marque
Micropipettes (de 10 jusqu' a 1000 M l)	
Centrifugeuse à tube	ETICH ROTOFIX 34A
Spectrophotomètre	BA 80 MINDRAY
Automate de biochimie	PICTUS 400
Agitateur magnétique	STIWART
Appareil d'ionogramme	EasyLyte PLUS

Tableau 11: Liste des réactifs

Reactifs	Marque
Glucose	Spin Réact
La créatinine	Biolabo
L'urée	Spin Réact
Transaminases	Spin Réact
Phosphatase alcalin	Spin Réact
Ionogramme	Elit
LDH	Spin Réact

Image de l'appareillage :



Figure 26: Spectrophotomètre



Figure 27: Automate de biochimie



Figure 28: centrifugeuse



Figure 29: Appareil de l'ionogramme

Résumé :

Ce travail a pour objectifs la détermination et l'évaluation du profil biochimique de patients Algériens atteints par le SARS CoV-2. Pour le faire, une étude sur un total de 100 patients hospitalisés au niveau du service COVID-19 de l'hôpital de Koléa a été réalisée entre le 02 juin et le 05 aout 2021.

Les paramètres biochimiques analysés sont les suivant : la glycémie, l'urée, la créatinine, les ions Na⁺, K⁺, la lactate déshydrogénase, les transaminases GOT et GPT et la phosphatase alcaline. La comparaison des résultats obtenus avec ceux du groupe témoin a révélé que beaucoup de paramètres biochimiques des patients COVID-19 positifs sont altérés suite à leur infection par le SARS CoV-2.

Nos résultats permettent de conclure que la COVID-19 est associée à des perturbations de certains paramètres biochimiques. Certains d'entre eux pourraient être utilisés dans le but de confirmer l'atteinte du patient par le SARS CoV-2 préalablement à un test, de classer la gravité de sa maladie et de poser un pronostic.

Mots clés : SARS CoV-2, profil biochimique, dosage sanguin, COVID-19

ملخص :

تتمثل أهداف هذا العمل في تحديد وتقييم الملف البيوكيميائي للمرضى الجزائريين المصابين ب SARS- CoV-2 وللقيام بذلك، أجريت دراسة على مجموعة مكونة من 100 مريض في قسم COVID-19 على مستوى مستشفى القليعة بين 02 جوان و 05 أوت 2021.

وفي مايلي المعلمات البيوكيميائية التي تم تحليلها : الجلوكوز، اليوريا، الكرياتينين، أيونات الصوديوم (NA+) والبوتاسيوم (K+) ، أنزيم اللاكتات نازعة هيدروجين (LDH) ، ناقلات الامين (GOT) و (GTP) و الفوسفاتاز القاعدي.

كشفت مقارنة النتائج المتحصل عليها مع مجموعة الشهود أن المعايير البيوكيميائية لمرضى كوفيد-19 الايجابيين تم تغيرها نتيجة إصابتهم ب SARS-CoV-2.

نتائجنا تسمح لنا استنتاج أن COVID-19 مرتبط باضطرابات بعض المعايير البيوكيميائية. بعض منها يمكن استعمالها بهدف تأكيد إصابة المريض ب SARS-CoV-2 قبل إجراء الإختبار، ولتصنيف شدة مرضه وتشخيصه

الكلمات المفتاحية: SARS CoV-2 ، الملف البيوكيميائي ، فحص الدم ، COVID-19

Abstract :

The objectives of this work are to identify and evaluate the biochemical profile of Algerian patients with SARS CoV-2. To do this, a study on a total of 100 patients hospitalized at the COVID-19 service of the Kolea hospital was conducted between June 02 and August 05, 2021.

The biochemical parameters analysed are as follows: glucose, urea, creatinine, Na⁺, K⁺, lactate dehydrogenase, transaminases GOT and GPT and alkaline phosphatase. Comparison of the results with the control group revealed that many of the biochemical parameters of COVID-19 positive patients are altered as a result of their infection with SARS CoV-2.

Our results conclude that COVID-19 is associated with disturbances of certain biochemical parameters. Some of these could be used to confirm the patient's involvement with SARS CoV-2 prior to a test, to classify the severity of the disease and to establish a prognosis.

Keywords: SARS CoV-2, biochemical profile, blood test, COVID-19