

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة 8 ماي 1945 قالمة

Université 8 Mai 1945 Guelma

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Sciences de la Terre et de l'Univers



Mémoire de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Département : Biologie

Spécialité: Biochimie appliquée

Thème

Étude bibliographique de l'importance des analyses biochimiques pour le suivi des patients atteints de la COVID-19

Présenter par : BATAH Kawther

BEZNIA Sana

GHOUTI Chourouk

YAKHLEF Mawloud

Devant le jury composé de :

Présidente : Mme GRARA N

Professeur Université 08 Mai 1945Guelma

Examinatrice : Mme AYAD H

M.C.B Université 08 Mai 1945Guelma

Encadrante : Mme BOUSSENANE H

M.C.B Université 08 Mai 1945Guelma

Session juin 2022

REMERCIEMENTS



Avant tout, nous remercions ALLAH le tout puissant de nous avoir illuminé et ouvert les voies du savoir, et pour nous avoir accordé la volonté et le courage pour élaborer ce travail.

Ce travail n'aurait pas pu être réalisé sans la précieuse aide de plusieurs personnes que nous tenons à remercier

Nos vifs remerciements vont à nos honorables membres du jury :

Madame GRARA N : présidente du jury

Madame AYED H : examinatrice

Pour l'intérêt qu'ils ont inné à notre recherche en acceptant de procéder à l'examen de notre travail et de l'enrichir par leurs valeureuses suggestions et observations.

*Nous gardons le meilleur pour la fin, nous adressons notre sincères et chaleureux remerciement à notre encadrante Madame : **BOUSSENANE H** pour sa patience, ses judicieux conseils et surtout les orientations qu'elle nous a données durant toute la période de travail.*

Nous tenons également à remercier toutes les personnes qui nous ont aidés de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Dédicace

*A mon joueur talentueux, mon très cher père **BATAH Abd-Elwahab***

A celui qui m'a tout donné sans compter, à celui à qui je dois ce que je suis et ce que je serai.

Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je te porte, ni la profonde gratitude que je te témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que tu n'as cessé de consentir pour mon instruction et mon bien-être. Ce modeste travail qui est avant tout le tien, n'est que la concrétisation de tes grands efforts et sacrifices ! Puisse Allah, te protéger de tout mal, te combler de santé, de bonheur et t'accorder une longue et heureuse vie, afin que je puisse te rendre un minimum de ce que je te dois. Je t'aime.

*A ma plus belle mère au monde Mme **BATAH Razika***

Aucune parole ne peut être dite à sa juste valeur pour exprimer mon amour et mon attachement à toi. Tes prières ont été pour moi d'un grand soutien au cours de ce long parcours. Tu m'as toujours donné de ton temps, de ton énergie, de ton cœur et de ton amour. En ce jour j'espère réaliser chère mère et douce créature un de tes rêves, sachant que tout ce que je pourrais faire ou dire ne pourrait égaler ce que tu m'as donné et fait pour moi. Qu'Allah, te garde, te procure santé, bonheur et longue vie pour que tu demeures la bougie qui illumine mon chemin ! Je t'aime trop.

*A ma petite et ma seule sœur **Malak***

Pour ton amour et ton immense soutien, Je te dédie ce travail en témoignage de ma profonde affection et mon attachement à toi. Tu es ce que la vie offre de meilleur, Je te souhaite beaucoup de bonheur et surtout de la réussite à ton baccalauréat avec mention. Que Dieu nous unit pour toujours ! Je te kif.

*A ma copine et mon âme sœur **Chourouk***

Il était grand temps que je te dise à quel point tu es importante pour moi, tu mérites un million de remerciement pour ta présence dans ma vie, ton amour, tes aides, tes encouragements. Tu es ma confidente et ma refuge dans tous mes moments difficiles, et la meilleure personne que je puisse avoir au monde entier. Que dieu te protège et garde toujours là pour moi ! Je t'aime trop.

*A mes collègues dans le projet de la fin d'étude **Sana et Mawloud***

Merci pour tous les beaux moments et les efforts donnés pour avoir un très bon travail.

*A mes chères sœurs **Marwa , Dounia et Rawya***

Merci beaucoup pour votre amour, soutien quotidien et pour être toujours à mes côtés. Vous êtes formidables ! Je vous aime.

*A mes chères amies **Aya, Taqwa, Assya, Hana , Mayssoune , nada***

Merci pour les moments de joie, les rires et les liens conviviaux qui nous unissent.

*A mes oncles, mes tantes, mes cousins, mes cousines et A toute ma famille **BATAH.***

*Merci pour tout l'amour avec lequel vous m'avez toujours entouré.....**kawther***

Dédicace

La réalisation de ce mémoire a été possible grâce au concours de plusieurs personnes à qui je voudrais témoigner toute ma gratitude.

Je remercie mes très chers parents, qui ont toujours été là pour moi. Je remercie mes sœurs, et mes frères, pour leurs encouragements.

Je voudrais exprimer ma reconnaissance envers les amis et collègues qui m'ont apporté leur soutien moral et intellectuel tout au long de ma démarche. Qui ont toujours été là pour moi. Leur soutien inconditionnel et leurs encouragements ont été d'une grande aide.

*Merci à mes collègues **Chourouk, Kawther et Sana**, qui ont rendu ce travail plus facile et amusant*

Enfin, A toute personne qui a contribué à ce travail merci beaucoup.

Mawloud

Dédicace

J'ai le plaisir de dédier ce modeste travail :

A la plus chère des mères "Saida "

Au commencement, à mon soleil qui ne s'arrête jamais de briller, à l'être qui M'inspire, à la plus belle des mères, je t'aime jusqu'à mon dernier souffle.

A la plus cher des pères "Salih "

Ensuite, c'est à papa que je m'adresse, à celui qui m'a donné confiance en moi pour chaque étape de ma vie, je ne peux te dire que merci pour me soutenir, m'encourager et d'avoir fait de moi la femme que je suis aujourd'hui.

A mes deux frères :

*A tous les moments d'enfance passés avec vous, à tous mes meilleurs souvenirs partagés avec vous, à Mes frères qui 'ils sont toujours à mes côtés « Abd El Rahman & Abd EL Djilil »
.Merci*

A mes chères :

Khouloud et Hadil que je consider comme des sœurs. Merci d'être toujours disponible et à l'écoute merci d'être dans ma vie.

À les belles tantes :

« Chahra, Noura, Houria » a mes mamans de secours, aucun langage ne saurait exprimer mon respect et amour pour vous, merci de toujours répondre présentes.

A ma copine :

Je remercie ma chère amie et sœur Kawther qui me soutient depuis quatre ans partagez toutes mes déceptions et mes réussites, et merci de votre contribution à pour terminer une très belle période de ma vie. Merci pour votre existence.

Mes chères amies :

Je remercier mes chers amis Sarra, Taqwa, Hadil, Darine qui ont été toujours là pour moi.

À mon ami :

« Khaled »qui m'a toujours encouragé, merci de votre aide et supports dans les moments difficiles.

A mes collègues

« Sana, Mawloud » merci pour le travail, la coopération et la super équipe que nous avons formée pour réaliser ce projetChourouk

Dédicace

Tout d'abord, je remercie mon dieu tout puissant

Avec l'expression de ma reconnaissance je dédie ce modeste travail à ceux qui, quels que soient les termes embrassés je n'arriverais jamais à leur exprimer mon amour sincère.

*À l'homme, mon précieux offre du dieu, qui doit ma vie, ma réussite, tu as toujours été à mes côtés pour me soutenir et m'encourager: mon chère père **Bachir**.*

*À la femme qui ma donnée beaucoup d'infection d'amour et pour sa tendresse et son encouragement durant toute ma vie, que Dieu la préserve: ma très chère mama **zahia**.*

*À mes chères frères **Yassine** et **Islam** qui n'ont pas cessée de me conseiller, en courager et soutenir tout au long de mes études.*

*À ma chère sœur **Samia** : ma source de joie et de bonheur.*

*À ma petite fleur **Tawba**, qui sait toujours comment procurer la joie et le bonheur pour toute la famille.*

*À mon fiancé **Islam** , merci d'être avec moi aux moments de ma vie les plus difficiles. C'est toi qui m'a soutenu et m'a donné du courage, qu'Allah vous garde et vous protège pour moi.*

À toute ma grande famille.

*Remerciements particuliers à mes collègues **Chorouk**, **Kawther** et **Mawloud**, merci pour la bonne réalisation de ce projet, nous avons été comme une famille.*

Sans oublier mes remerciements à toutes mes amies de l'université 8 mai 1945 et surtout la Faculté des sciences de la nature et de la vie.

Sana



Résumé

Résumé

Dans la présente étude, nous avons abordé le phénomène de "la COVID-19", cette dangereuse épidémie respiratoire, qui constituait une urgence de santé publique qui a semé l'anxiété, la panique et la peur dans le monde.

Nous avons commencé notre étude en donnant un aperçu de la structure et les formes de ce virus, le lieu et l'histoire de son émergence et de sa propagation à l'échelle nationale et mondiale, ainsi que la façon de diagnostiquer et de traiter une personne infectée par ce virus.

Nous avons terminé notre étude en démontrant le rôle important des analyses biochimique pour le suivi des personnes atteints de ce virus, y compris le diagnostic en temps opportun, ainsi que la prise en charge des personnes souffrant de maladies chroniques.

Mot clés : Covid-19, Virus, personne infectée, analyses biochimique

Abstract

In this study, we discussed the phenomenon of "COVID-19", a dangerous respiratory epidemic that was a public health emergency that created anxiety, panic and fear around the world.

We began our study by providing an overview of the structure and forms of this virus, the location and history of its emergence and spread nationally and globally, and how to diagnose and treat a person infected with this virus.

We concluded our study by demonstrating the important role of biochemical analyses in monitoring people with this virus, including timely diagnosis and management of people with chronic diseases.

Key Words: Covid-19, Virus, Infected person, Biochemical analyses

ملخص

وباء تنفسي خطير شكل حالة طوارئ «كوفيد19» في هذه الدراسة، هي جزء من مشروع التخرج الجامعي، ناقشنا ظاهرة صحية عامة وتسبب في الكثير من القلق والذعر والخوف في جميع أنحاء العالم.

بدأنا دراستنا بتقديم لمحة عامة عن بنية وأشكال هذا الفيروس، وموقع وتاريخ ظهوره وانتشاره دوليًا وعالميًا، وكيفية تشخيص وعلاج الشخص المصاب بهذا الفيروس.

اختتمنا دراستنا بإظهار الدور المهم للتحليلات الكيميائية الحيوية في مراقبة الأشخاص المصابين بهذا الفيروس، بما في ذلك التشخيص في الوقت المناسب وإدارة الأشخاص المصابين بأمراض مزمنة.

الكلمات المفتاحية : كوفيد19، فيروس، الأشخاص المصابين، التحليلات الكيميائية الحيوية.

Table des matières

REMERCIEMENTS
Dédicace.....
Résumé
Liste des figures
Liste des tableaux
Liste des abréviations
Introduction.....	1
Revue bibliographique
Historique	3
Chapitre 01 : Généralités sur la COVID-19
I. Généralités sur la COVID-19	7
I.1. Origine :	7
I.2. Définition	7
I.3. Agent pathogène SARS-COV2	8
I.4. Morphologie du SARS-COV 2	9
I.5. Structure du SARS-COV2	11
I.5.1. Génome virale	12
I.5.1.1. Organisation du génome.....	12
I.5.2. Protéines structurales.....	13
I.5.2.1. Protéine (N)	13
I.5.2.2. Protéine (S).....	13
I.5.2.3. Protéine (E).....	14
I.5.2.4. Protéine (M).....	15
I.5.2.5. Protéine (HE).....	15
I.5.3. Protéines non structurales	15
I.6. Classification	17
I.6.1. Variantes préoccupantes du SRAS-CoV-2 (VOC:Variants of Concern)	18
I.6.1.1. Alpha (lignée B.1.1.7).....	18
I.6.1.2. Bêta (lignée B.1.351)	19
I.6.1.3. Gamma (lignée P.1)	19
I.6.1.4. Delta (lignée B.1.617.2)	19
I.6.1.5. Omicron (lignée B.1.1.529).....	19
I.6.2. Variants à suivre du SRAS-CoV-2 (VOI :Variants of Interest).....	20

I.6.2.1. Variants Epsilon (B.1.427 et B.1.429)	20
I.6.2.2. Zeta (P.2)	20
I.6.2.3. Variants Eta (B.1.525) et Iota (B.1.526)	20
I.6.2.4. Variante Thêta (P.3)	21
I.6.2.5. Variant Kappa(B.1.617.1)	21
I.6.2.6. Variant Lambda(C.37)	21
I.6.2.7 Variant Mu(B.1.621)	21
I.7. Épidémiologie	21
I.7.1. Épidémiologie du COVID-19 internationale	21
I.7.2. Épidémiologie du COVID-19 nationale	25
I.7.2.1. Description Épidémiologique	25
I.8. Transmission	29
I.8.1. Gouttelettes ou aérosols	29
I.8.2. Transmission par voie aérienne	29
I.8.3. Transmission de surface	29
I.8.4. Fécal-oral	30
I.8.5. Transmission asymptomatique	30
I.9. Physiopathologie	31
I.9.1. Entrée et réplication virale	31
I.9.2. Réponse immunitaire et inflammation	32
I.9.2.1. Induction d'un orage cytonique pro inflammatoires marquée et pathogène	34
Chapitre 02 : Diagnostic et traitement du COVID-19	36
I. Diagnostic clinique	36
I.1. Présentation clinique	36
I.2. Infection symptomatique légère à modérée	36
I.3. Les infections asymptomatiques	37
II. Diagnostic biologique	37
II.1. RT-PCR	37
II.1.1. Limites de la PCR	38
II.2. Test antigénique	39
II.2.1. Procédure d'utilisation	39
II.2.2. Interprétation des résultats	39
II.3. Test sérologique	41
II.3.1. Différents types de tests sérologiques	41
II.3.1.1. Tests sérologiques ELISA	41

II.3.1.2 .Tests automatisés effectués en laboratoire, TDR (tests de diagnostic rapide) .41	41
II.3.1.3. TROD (Directed Test for Rapid Diagnostics).....41	41
II.3.1.4. Immuno-essai par chimioluminescence (CLIA)42	42
II.3.2. Type de prélèvement : Prélèvement sanguin42	42
II.4. Examen biologique42	42
II.4.1. FNS complète42	42
II.4.1.1. Lymphocytes :43	43
II.4.1.2. Globules blancs ou leucocytes:43	43
II.4.1.3. Globules rouges:43	43
II.4.1.4. Hémoglobine :43	43
II.4.1.5. Plaquettes :44	44
II.4.2. D-dimères44	44
II.4.3. CRP44	44
II.4.4. VS.....44	44
II.4.5. LDH.....44	44
II.4.6. Glycémie.....45	45
II.4.7. Ionogramme sanguin45	45
II.4.8. Ferritine45	45
II.4.9. Albumine45	45
II.4.10. Cytokines46	46
II.4.11. Urée créatinine46	46
II.4.12. Troponine.....46	46
II.4.13. Alanine aminotransférase (ALT)47	47
II.4.14. Aspartate aminotransférase (AST).....47	47
II.5. Imagerie médicale47	47
II.5.1. TDM.....47	47
II.5.2. Rx thorax49	49
II.5.3. Échographie pulmonaire.....50	50
III. Différentes phases du Covid-1951	51
IV. Prévention médicale51	51
V. Utilisation possible de produits traditionnels et naturels pour la prévention et le traitement des Covid-1953	53
V.1. Miel53	53
V.2. Thym (<i>Thymus vulgaris</i>).....53	53
V.3. Ail (<i>Allium sativum</i>)53	53

V.4. Gingembre (<i>Zingiber officinale</i>)	54
V.5. Curcuma (<i>Curcuma longa</i>)	54
V.6. Poivre noir (<i>Piper nigrum</i>)	54
V.7. Cannelle (<i>Cinnamomum zeylanicum</i>)	54
V.8. Oignon (<i>Allium cepa</i>)	54
V.9. Citron (<i>Citrus limon</i>)	54
V.10 Eucalyptus.....	55
V.11. Huile d'olive	55
V.12 Clou de girofle	55
VI. Traitement médicale.....	55
VI.1. Médicaments antiviraux	56
VI.2. Anticorps monoclonaux	57
VI.3. Agents immunomodulateurs.....	58
VI.4. Oxygénothérapie conventionnelle	59
Chapitre 03 : Le suivi des patients atteints de la COVID-19
I. Catégories de gravité du COVID-19	61
I.1. Maladie légère	61
I.2. Maladie modérée	61
I.3. Maladie sévère.....	62
II. Importance des analyses biochimiques pour le suivi des patients atteints du Covid-19	62
II.1. Biomarqueurs hématologiques.....	63
II.1.1. Numération formule sanguine	63
II.2. Biomarqueurs inflammatoires	64
II.2.1. CRP	64
II.2.2. Cytokines	64
II.2.3. Ferritine	65
II.3. Biomarqueurs de coagulation.....	65
II.3.1. D-dimères	65
II.4. Biomarqueurs cardiaques.....	66
II.4.1. Troponine	66
II.5. Biomarqueurs biochimiques	66
II.5.1. LDH.....	66
II.5.2. Albumine	67
II.5.3. Urine et créatinine	67

II.6. Biomarqueurs potentiels	68
II.6.1. AST et ALT	68
II.6.2. ACE2	69
II.6.3. Glycémie.....	69
II.6.4. Plasminogène	70
II.6.5. Fibrinogène	70
III. Prise en charge des patients COVID-19 ayant des maladies chroniques	71
III.1. Diabète.....	71
III.2. Hhypertension	72
III.3. Maladie rénale.....	73
III.4. Cancer.....	74
III.5. Maladies cardiaques	75
III.6. Pulmonaire	76
III.7. Déficience immunitaire	77
III.8. Obésité.....	78
IV. Effet du covid-19 sur différents organes vitaux	79
IV.1. Effets sur les poumons	79
IV.2. Effets sur le cœur	79
IV.3. Effets sur le foie	80
IV.4. Effets sur le tractus gastro-intestinal.....	80
IV.5. Effets sur les reins	80
IV.6. Effets sur le cerveau	81
IV.7. Effets sur la rate	81
Conclusion	84
Les Références bibliographiques	85

Liste des figures

Figure 1 : Taxonomie et classification du Coronavirus humain selon le comité international de taxonomie des virus (l'ICTV) en 2017	8
Figure 2 : Micrographies électronique à imprégnation négative des particules virales de coronavirus.....	9
Figure 3 : Aspect des particules infectieuses des coronavirus	10
Figure 4 : Structure schématisée du SARS-CoV-2	11
Figure 5 : L'organisation génomique du SARS-CoV-2	12
Figure 6 : Représentation schématique de la structure tridimensionnelle (3D) de la protéine S	14
Figure 7 : Représentation schématique de la structure (1D) de la protéine S	14
Figure 8 : Génome viral et protéines non structurales du SARS-CoV-2.....	16
Figure 9 : Variantes préoccupantes	18
Figure 10 : Évolution de la propagation du COVID-19 dans le monde le 11 Mars 2020	23
Figure 11 : Évolution de la propagation du COVID-19 dans le monde le 1er Mars 2022.....	24
Figure 12 : Évolution du nombre quotidien de nouveaux cas confirmés et nouveaux décès par COVID-19 du 25 février 2020 au 07 septembre 2022 en Algérie	27
Figure 13 : Évolution du nombre quotidien de nouveaux cas confirmés et nouveaux décès par COVID-19 du 25 février 2020 au 12 janvier 2022 en Algérie	27
Figure 14 : Cas d'épidémie de COVID-19 en Algérie.....	28
Figure 15 : Transmission de la covid-19 principalement lors de contact rapprochés	30
Figure 16 : Grosses gouttelettes à contenu viral se déposent près du point d'émission (transmission par gouttelettes), tandis que les plus petites peuvent parcourir des mètres dans l'air	30
Figure 17 : Transmission par aérosol et par fomites	31
Figure 18 : Réponse immunitaire physiologique de l'hôte à l'infection par le SRAS-CoV-2	33
Figure 19 : Schéma qui représente les procédures d'utilisation.....	40
Figure 20 : Schéma qui représente les résultats du test antigénique	40
Figure 21 : Test rapide COVID-19 IgG/IgM.....	42
Figure 22 : TDM images de condensation avec verre dépoli, bilatérales, prédominant en périphérie dans un contexte de COVID +.....	48
Figure 23 : TDM : image de nodule excavé évoquant un abcès chez un malade COVID-19	48
Figure 24 : Radiographie de thorax : pneumopathie alvéolo- interstitielle bilatérale prédominant aux bases chez un COVID +.....	49
Figure 25 : Échographie thoracique : image du rideau avec atténuation des lignes A avec larges lignes B	50

Liste des tableaux

Tableau 1: Fonctions des protéines non structurales.....	16
Tableau 2: Dix pays les plus durement touchés par l'épidémie en date du 01 mars 2022	24
Tableau 3: Dix wilayas les plus durement touchés par l'épidémie en date avril 2022	28
Tableau 4: Options de traitement disponibles pour COVID-19 et leurs mécanismes d'action	56
Tableau 5: Mécanisme d'action des anticorps monoclonaux contre l'infection par le SRAS- CoV-2	57
Tableau 6: Mécanisme d'action des agents immunomodulateurs pour le traitement du COVID-19.....	58

Liste des abréviations

Abréviation	Signification
COVID-19	Maladie à coronavirus 2019
HCOV	Coronavirus humain
NL63	Netherlands 63
HKU1	Hong Kong University 1
MERS-CoV	Coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient
OMS	L'Organisation mondiale de la Santé
ICTV	Comité international de taxonomie des virus
SRAS-CoV-2	Coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère
IBV	Virus de la bronchite infectieuse
HEV	Virus hémagglutinant de l'encéphalomyélite porcine
BCV	Coronavirus bovin
TCV	Coronavirus de l'entérite transmissible des dindes
TGEV	Virus de la gastro-entérite transmissible
HE	Hémagglutinine estérase
SM	Small membrane
ORF	Open reading frame
NSP	Les protéines non-structurales
Kb	Kilo base
PolyA	Polyadenylation
TRS	Séquence régulatrice de la transcription
UTR	Untranslated region
kDa	Kilodaltons
PHB1	Prohibition 1
PHB2	Prohibition 2
TM	Transmembranaire
IC	Queue intracellulaire
NTD	Domaine N-terminal
CTD	Domaine C-terminal

RBD	Domaine de liaison aux récepteurs
PF	Peptide de fusion
HR	Répétitions heptadique
TMD	Domaine transmembranaire
NLRP3	Protéine 3 du récepteur de type NOD
PHB	Prohibitine
RE	Réticulum endoplasmique
MDA5	Protéine 5 associée à la différenciation du mélanome
VOC	Variantes préoccupantes
VOI	Variations d'intérêt
CDC	Centres de contrôle et de prévention des maladies
PCR	Réaction en chaîne par polymérase
ACE2	Enzyme de conversion de l'angiotensine 2
USPPI	Urgence de santé publique de portée internationale
TDM	Tomodensitométrie
ACE2	Enzyme de conversion de l'angiotensine 2
TMPRSS2	Protéase transmembranaire, sérine 2
DAMP	Damage-associated molecular patterns
PAMP	Pathogen-associated molecular patterns
MCP 1	La protéine chimio attractante monocyttaire 1
IP-10	Protéine 10 induite par l'interféron-gamma
CT	Circonférence thoracique
MCP1	Protéine chimiotactique de monocyte 1
G-CSF	Facteur de stimulation des colonies de granulocytes
JAK	Janus kinase
STAT	Signal transducer and activator of transcription
AT1R	Récepteur de l'angiotensine II de type 1
NF-κB	Facteur nucléaire- κ B
IFNγ	Interféron gamma
C3a	Complément 3a
C5a	Complément 5a
TNF	Le facteur de nécrose tumorale
TNF-α	Le facteur de nécrose tumorale α

TH1	T-helper 1
TH2	T-helper 2
MIP1α	Protéine inflammatoire macrophagique 1 α
CAR-T	Cellules T à récepteur antigénique chimérique
CRP	Protéine C réactive
ADE	La facilitation de l'infection par des anticorps
SDRA	Syndrome de détresse respiratoire aiguë
RT-PCR	Reverse transcription-polymerase chain reaction
ADNc	Acide Désoxyribonucléique complémentaire
CNR	Centre National de Référence
ELISA	Technique d'immunoabsorption par enzyme liée
TDR	Tests de diagnostic rapide
TROD	Test Rapide d'Orientation Diagnostique
CLIA	Immuno-essai par chimioluminescence
NFS	Numération formule sanguine
HFL	Lymphocytes hyperfluorescents
AS-LYMP	Lymphocytes synthétisant des anticorps
WBC	Globules blancs
NK	Tueur naturel
LDH	Lactate déshydrogénase
VEGF	Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire
TFGe	Taux de filtration glomérulaire
ALT	Alanine aminotransférase
AST	Aspartate aminotransférase
Rx	Radiographie
SAU	Service d'accueil des urgences
PCT	Procalcitonine
Ac	Anticorps
FFP3	Filtrage des pièces du visage
NIPPV	Ventilation par pression positive non invasive
Treg	Lymphocytes T régulateurs
Mpro	Main proteas
PAF	Facteur d'activation des plaquettes

PAF-CPT	Facteur d'activation des plaquettes cholinephosphotransférase
CQ	Choloroquine
HCQ	Hydroxy-Choloroquine
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine
RdRp	ARN polymérase ARN-dépendante
mIL-6R	Mouse Interleukine 6 receptor
sIL-6R	Soluble Interleukine 6 receptor
VS	Vitesse de sédimentation
PLT	Plaquettes
NLR	Neutrophil-to-lymphocyte ratio
PLR	The platelet-lymphocyte ratio
TnC	Troponine cardiaque
PaO₂/FiO₂	Pression partielle d'oxygène/Fraction inspirée en oxygène
IRA	Insuffisance rénale aiguë
suPAR	Soluble Plasminogen Aactivator Urokinase Receptor
ACD	Acidocétose diabétique
SGLT-2	Sodium-glucose-co-transporteur 2
DPP-4	Dipeptidyl peptidase-4
HTA	L'hypertension artérielle
ACEi	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine
ARB	Angiotensin receptor blockers
MPOC	Maladie pulmonaire obstructive chronique
CSI	Corticostéroïdes inhalés
BPCO	La bronchopneumopathie chronique obstructive
IEI	Erreurs innées de l'immunité
TBIL	La bilirubine totale
GGT	Gamma-glutamyl transférase
ALP	Phosphatase alcaline
TMPRSS11A	Transmembrane Serine Protease 11A
NRP1	Neuropiline-1



Introduction

Introduction

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a déclaré une pandémie actuelle le 30 janvier 2020 désigné le SRAS-CoV-2 comme une urgence de santé publique de portée internationale. Alors L'OMS a officiellement déclaré que la propagation rapide et l'accélération des cas dans le monde, Le 11 mars 2020, l'épidémie de COVID-19 était une pandémie [1].

Le COVID-19 (maladie à coronavirus 2019) est une maladie virale secondaire à une infection par un virus appartenant à la famille des Coronaviridae.

La maladie se transmet par contact étroit avec une personne infectée. La majorité des personnes infectées ont d'abord présenté une insuffisance respiratoire, mais certaines d'entre elles Progression vers une maladie plus systémique et un dysfonctionnement de plusieurs organes. Cette Risque accru de décès chez les personnes âgées et les patients présentant des comorbidités Maladie du coronavirus.

La rapidité et l'étendue de la propagation virale du SARS-CoV-2 à travers le monde ont conduit à de nombreuses publications évaluant les données clinique, biologique et radiologique propres à chaque pays/régions. Il s'en sort que la COVID-19 est une pathologie systémique avec des réponses différentes selon les pays. En effet, il semble exister différents phénotypes des patients atteints de COVID-19 [2].

Un bon nombre d'études rétrospectives sont publiées régulièrement dans lesquelles les analyses sanguines des patients sévèrement atteints ou décédés sont comparées à celles des patients faiblement atteints par la COVID-19. Ces études tentent d'identifier des analyses biochimiques dont le dosage pourrait révéler la sévérité et aider au pronostic de la maladie.

Partant de nombreux travaux récents ayant en effet montré l'importance des analyses biochimiques pour le suivi des patients atteints de la Covid-19, notre recherche vise à élucider l'intérêt de cette analyse pour guérir les patients.

Dans cette optique, notre recherche sera organisée en trois chapitres :

Le premier chapitre se focalise sur la maladie du Covid-19, portant principalement sur la structure, les différents mutants de ce virus, l'épidémiologie (nationale et mondiale) et sa physiopathologie.

Le deuxième chapitre a été consacré à présenter les diagnostics cliniques et biologiques, leurs prévention et traitement que ce soit traditionnelle ou médicale.

Dans le troisième chapitre, nous avons présenté la prise en charge des patients atteints du Covid-19, le rôle des analyses biochimiques tels que : les biomarqueurs inflammatoires, hématologiques, biochimiques et cardiaques .., pour suivre ces patients, et les effets de ce virus sur les différents organes vitaux.



Revue bibliographique

Historique

La maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) est une maladie respiratoire qui peut se propager d'une personne à une autre [3].

En 1930 La première COVID-19 est la bronchite aviaire irrésistible COVID qui a été observée pour la première fois dans le Dakota du Nord (États-Unis). Elle provoque une sorte de douleur respiratoire intense chez la volaille qui est représentée par une infectiosité extrêmement élevée, le piratage, une énorme diminution de la création d'œufs, un effritement de la qualité des œufs, et une mortalité élevée chez les poussins jeunes [4].

En 1937, deux scientifiques américains, Fred Robert Beaudette et Charles Bannus Hudson de l'Université Rutgers, ont déclaré dans le Journal of the American Veterinary Medical Association qu'ils avaient effectivement détaché et développé le microbe responsable de la bronchite irrésistible [5].

En 1946, la gastro-entérite contagieuse du porc a été reconnue. Des années plus tard (1949-1951), un groupe d'analystes du Rockefeller Institute (New York) et un groupe de Londres ont découvert chez des souris une maladie qui pourrait causer une hépatite ou une encéphalite [6]. Cependant, il n'a pas été prouvé que ces trois maladies aient été causées par une infection ayant sa place dans une famille similaire. Par conséquent, ces infections humaines et animales n'ont pas été classées dans une famille similaire jusqu'à la détection du COVID humain primaire (HCOV) [4].

Les coronavirus humains ont été découverts dans les années 1960 en utilisant deux méthodes différentes au Royaume-Uni et aux États-Unis [7]. E.C. Kendall, Malcolm Bynoe et David Tyrrell travaillant à la Common Cold Unit du British Medical Research Council ont recueilli un virus unique du rhume désigné B814 (d'après le numéro du lavage nasal) en 1961 [8].

Après cinq ans, en 1965, les spécialistes britanniques David Tyrrell et Malcolm Byone ont effectivement affiné la nouvelle infection en la séquençant dans les sociétés d'organes d'organismes non développés humains. Par la suite, lorsque l'infection séparée est immunisée aux volontaires par voie intra nasale, a causé un rhume et a été inactivé par l'éther [9].

En 1966, deux spécialistes de l'Université de Chicago, Dorothy Hamre et John Procknow, ont découvert qu'ils avaient développé une infection sur les sociétés de cellules rénales non développées humaines vaccinées avec des écouvillons respiratoires de doublures

cliniques avec des rhumes. Cette infection, connue sous le nom de HCoV 229E (nommé d'après un spécimen d'étudiant codé 229E), est morphologiquement semblable à la B814 humaine et à la bronchite aviaire irrésistible [10].

En 1967, Kenneth McIntosh et ses associés des National Institutes of Health ont trouvé une autre souche aux États-Unis appelée HCoV OC43. Cette infection a été développée sur des cellules de la trachée humaine. Le groupe a également détaillé l'isolement d'autres infections sensibles à l'éther des tests du cadre respiratoire. Chacune de ces infections est appelée OC (cultures d'organes), ce qui implique que leur développement a été accompli en utilisant des sociétés cellulaires de différents organes [11].

Ainsi, en 1968, ces infections étaient perçues comme une catégorisation scientifique particulière sous le nom de « COVID » par un groupe informel de virologues dans la revue *Nature* pour désigner la nouvelle famille de virus. Aussi, puisque ces infections n'étaient pas pathogènes ce groupe d'infections tiré dans un intérêt honteux dans les médicaments humains. [12].

Au cours des années 1980, plusieurs découvertes importantes ont été signalées. L'ARN génomique du coronavirus est transcrit en un ensemble d'ARNm sous-génomiques qui code pour les protéines virales [13].

Certains scientifiques ont rapporté l'identification d'un coronavirus, nommé NL, isolé chez un garçon de 8 mois atteint de pneumonie et cultivé à partir d'un échantillon clinique obtenu en avril 1988 [14].

Ce n'est qu'après 2002 que la principale maladie profondément pathogène du SRAS-CoV-1 s'est manifestée dans le delta de la rivière des Perles (Guangdong, sud de la Chine) et s'est propagée rapidement sur toute la planète. Cette infection était responsable d'un fléau de graves troubles respiratoires intenses [15].

En 2004 la COVID NL63 (NetherLand 63) humaine a été dépeinte aux Pays-Bas [16], et enfin HKU1 (Hong Kong University 1) a été retrouvée en 2005 à Hong Kong [17].

En septembre 2012, un cas de COVID-19 appelé MERS-CoV (coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient) a commencé à Djeddah, en Arabie saoudite s'est produit chez un patient de 60 ans souffrant d'une pneumonie extrême [18].

En décembre 2019, une nouvelle COVID-19 a été signalée dans la ville de Wuhan, dans la région de Hubei, en Chine, chez des patients atteints d'une grave infection pulmonaire

inexpliquée [19]. L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) qui ont reçu de l'information concernant des cas de pneumonie à Wuhan, en Chine, sans raison connue. Un demi-mois plus tard, l'OMS a déclaré que l'écllosion rapide de la COVID-19 comme une urgence de santé publique [20].

La première personne infectée par la nouvelle maladie pourrait être un habitant de Hubei âgé de 55 ans en novembre 2019, Toutefois, les médecins chinois n'ont pris conscience qu'ils avaient affaire à un nouveau virus grave que fin décembre. Mais le "patient zéro" n'a pas encore été confirmé [21].

En février 2020, l'OMS a désigné la COVID-19 comme étant l'infection causée par ce virus appelé nCoV-2019, puis, Le 11 février 2020, le Comité international de taxonomie des virus (ICTV) a adopté le nom officiel "coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère 2" (SARS-CoV-2) [22].

Tout au long de 2020 et le début de 2021, plusieurs variantes du SRAS-CoV-2 sont apparues. À partir du 11 décembre 2021 l'OMS a décrit huit variantes d'intérêt et cinq variantes préoccupantes [23] :

Les variantes préoccupantes :

- Alpha (B.1.1.7) : première variante préoccupante décrite au Royaume-Uni (UK) en novembre 2020.
- Beta (B.1.351) : premier signalement en Afrique du Sud en octobre 2020.
- Gamma (P.1) : premier signalement au Brésil début janvier 2021
- Delta (B.1.617.2) : première déclaration en Inde en décembre 2020
- Omicron (B.1.1.529) : première déclaration en Afrique du Sud en novembre 2021.

Les variantes d'intérêt :

- Epsilon (B.1.427 and B.1.429) : sont apparues aux États-Unis vers juin 2020.
- Zeta (P.2) : a été détecté pour la première fois au Brésil en avril 2020.
- Eta (B.1.525) : Les premiers cas ont été détectés en décembre 2020 au Royaume-Uni et au Nigeria.
- Iota (B.1.526) : ont été détectées pour la première fois à New York en novembre 2020.
- Theta (P.3) : a été détectée pour la première fois aux Philippines et au Japon en février 2021.
- Kappa(B.1.617.1) : a été détecté pour la première fois en Inde en décembre 2021.

- Lambda(C.37) : a été détecté pour la première fois au Pérou en août 2020.
- Mu(B.1.621) : a été détecté pour la première fois en Colombie en janvier 2021.

Chapitre 1

Généralités sur la COVID-19

I. Généralités sur la COVID-19

I.1. Origine :

Les principales théories actuelles sont divisées en fuites de laboratoire à l'Institut de virologie de Wuhan et l'évolution naturelle des chauves-souris aux animaux après aux Humains [24].

L'hypothèse « zoonotique » comme cause de la COVID-19 a été largement diffusée depuis les premiers jours de la pandémie. 103 génomes du SRAS-CoV-2 ont été comparés à ceux de l'animal SARS-CoV-1 et des coronavirus (4 chauves-souris, 7 pangolins) [25]. La souche de coronavirus RaGT13 (BatCoV RaGT13) de la chauve-souris est la plus proche de SRAS-CoV-2 avec 96,2 % de similarité de séquence nucléotidique. La similarité génétique entre le SRAS-CoV-2 et les coronavirus pangoliniques est faible, et le rôle d'hôte intermédiaire de ce mammifère demeure hypothétique [26] [27].

Les scientifiques n'ont pas suffisamment de preuves sur les origines du SRAS-CoV-2 pour écarter l'hypothèse d'une fuite de laboratoire. En théorie, la COVID-19 pourrait émerger du laboratoire de plusieurs façons [28].

I.2. Définition

Les coronavirus sont une famille de différents virus (Corona viridae) qui peuvent infecter les humains et les animaux. Leur nom signifie "virus de la couronne" parce qu'ils ont tous les deux une apparence de couronne sous le microscope. Les coronavirus ont été découverts pour la première fois dans les années 1960. Il s'agit d'infections qui causent des maladies ou, du moins, de nouvelles contaminations en raison de changements ou de transformations du virus (1).

Le coronavirus, dans le vrai sens du terme « maladie de 2019 liée à la COVID-19 », causée par une infection à corona viridés, le SRAS-COV-2. Le coronavirus est une maladie respiratoire qui peut être mortelle chez les patients qui sont fragiles en raison de leur âge ou d'autres circonstances constantes (2).

Un assortiment de méthodes de transmission et peut également être communiqué par les patients asymptomatiques, mais il y a une absence de preuve logique pour aider (2).

Les Coronavirus sont des infections qui contiennent les plus grands génomes de tous les virus à ARN. Les coronavirus ont une place à l'ordre des Nidovirals et à la famille Coronaviridae, qui est isolée en 2 sous-familles, Coronavirinae et Torovirinae (3).

La famille des *coronavirinae* ont été divisé en 4 genres: *Alphacoronavirus*, *betacoronavirus*, *gammacoronavirus*, *deltacoronavirus*, anciennement appelés 1, 2,3 (3).

Le genre *deltacoronavirus* a été défini en 2011 et contient généralement des virus aviaires (3).

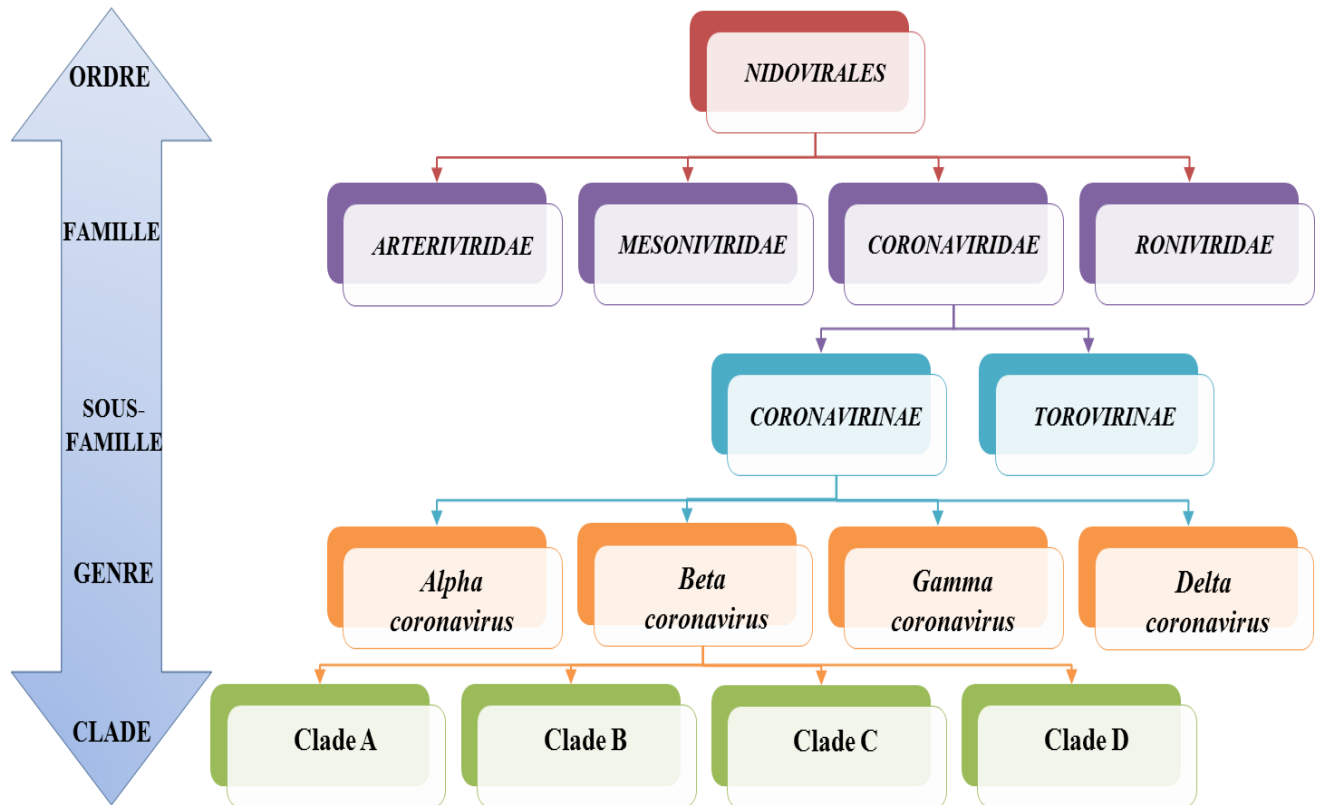


Figure 1 : Taxonomie et classification du Coronavirus humain selon le comité international de taxonomie des virus (l'ICTV) en 2017 (3).

I.3. Agent pathogène SARS-COV2

Le SRAS-CoV-2 est le virus responsable de COVID-19. Les dépôts viraux pourraient être des chauves-souris, étant donné l'homologie élevée du SRAS-CoV-2 avec d'autres infections semblables au SRAS vues comme chez les chauves-souris (3).

Le virus portait précédemment un nom provisoire, 2019 novel coronavirus (2019-nCoV), et a également été appelé human coronavirus 2019 (HCoV-19 ou hCoV-19). L'ICTV a adopté le nom officiel de "coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère 2" (SARS-CoV-2) (3).

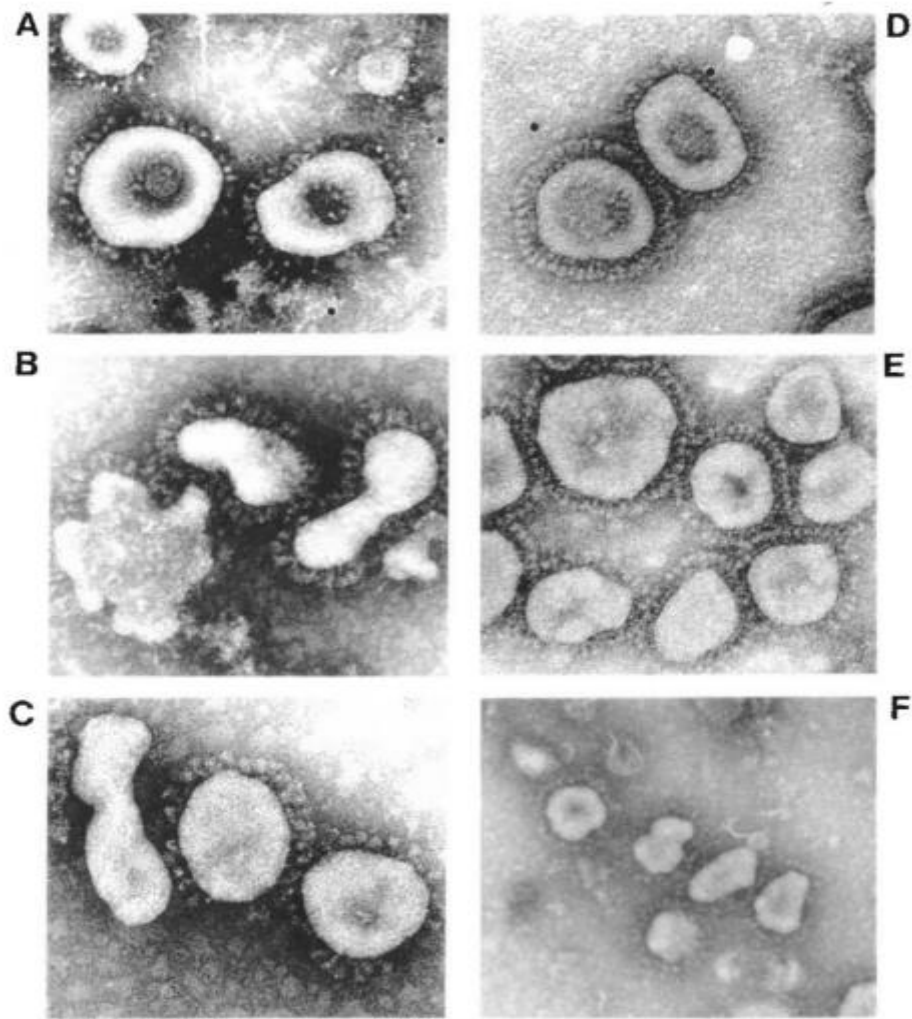


Figure 2 : Micrographies électronique à imprégnation négative des particules virales de coronavirus [29].

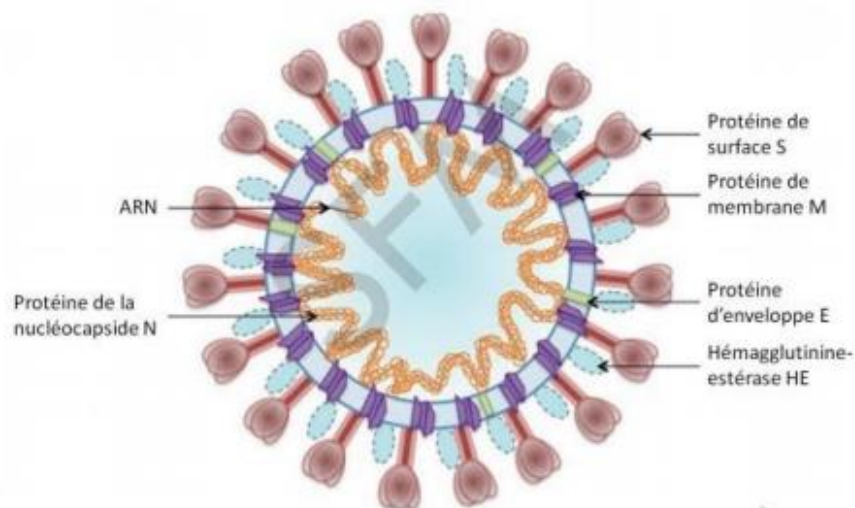
- A. Coronavirus de la bronchite infectieuse aviaire (IBV)
- B. Coronavirus respiratoire humain (HCoV-OC43)
- C. Coronavirus hémagglutinant de l'encéphalomyélite porcine (HEV)
- D. Coronavirus entérique bovin (BCV)
- E. Coronavirus de l'entérite transmissible des dindes (TCV)
- F. Coronavirus de la gastroentérite transmissible des porcs (TGEV)

I.4. Morphologie du SARS-COV 2

Le virus SARS-CoV-2 fait partie des Coronaviridés, une famille de virus dont le patrimoine génétique, ou génome, est porté par un brin d'ARN et qui sont caractérisés par des

protubérances en forme de couronnes observées à leur surface, à l'origine de leur nom. La taille du SARS-CoV-2 est normale à 100 nm, ce qui le rend indétectable à la loupe optique et juste perceptible au microscope électronique (4). Étonnamment, la taille de cette infection et son génome (près de 30000 bases d'azote réparent plus de 15 qualités) en font l'une des plus grandes infections à ARN. En examinant, notre génome, en tant que double hélice d'ADN, est d'environ 3 milliards de taille et contient près de 30000 qualités. Comme tous les coronavirus, ce virus possède des protéines autour de son ARN (Nucléocapside N) et une enveloppe constituée de deux couches de lipides dans laquelle on retrouve des protéines de membrane (M), d'enveloppe (E) et celles constituant les péplomères ou spicules (S) [30]. La protéine S (Spike) est significative au motif qu'elle est liée au récepteur de la couche des cellules hôtes à laquelle elle est ajustée, semblable à une clé dans une serrure. Beaucoup de cellules humaines ont ce récepteur : l'enzyme de conversion de l'angiotensine (4).

A



B

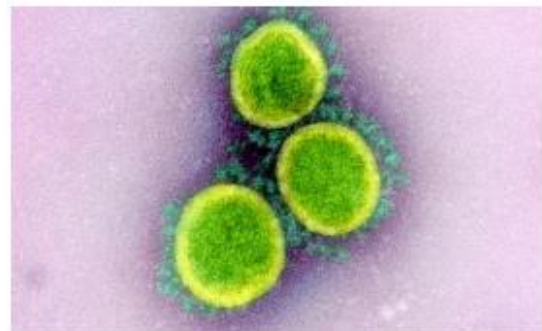
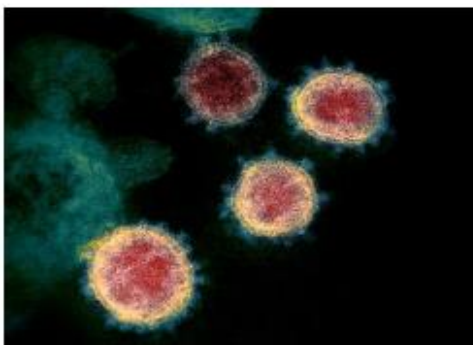


Figure 3 : Aspect des particules infectieuses des coronavirus (3).

A. Représentation schématique de la conception de la COVID. Les protéines S (Spike) structurent une énorme couronne sur la couche externe de l'infection. Les protéines HE

(hémagglutinine estérase) structurent une deuxième couronne plus modeste. Les protéines M et E structurent le réseau et l'enveloppe. Les protéines N sont la nucléocapside et sont fermement connectées à l'ARN génomique (3).

B. Micrographies des particules virales du SRAS-CoV-2 en microscopie électronique à transmission (3).

I.5. Structure du SARS-COV2

Dans Covids, il y a 3 à 4 protéines sous-jacentes. Réseau (M), nucléocapside et pélagique (S) protéines sont disponibles dans tous les Covids. La protéine d'hémagglutinine estérase (HE) a été reconnue à ce jour juste chez les Covides ayant une place dans le sous-groupe des Covides de mammifères hémagglutinants [30].

Toutes les protéines sous-jacentes mentionnées ci-dessus provoquent le développement d'anticorps (AC) chez l'hôte contaminé. Récemment, une autre protéine primaire appelée "Small membrane" (SM), liée à l'enveloppe virale, a été distinguée pour les covidés IBV [31], TGEV [32] et HCV-OC43 [33]. En plus des différentes protéines structurales, le génome de Covids intègre de nombreux cadres de lecture ouverte (ORF) codant pour les protéines non-structurales (NSP) dont les capacités ne sont pas encore complètement clarifiées [34].

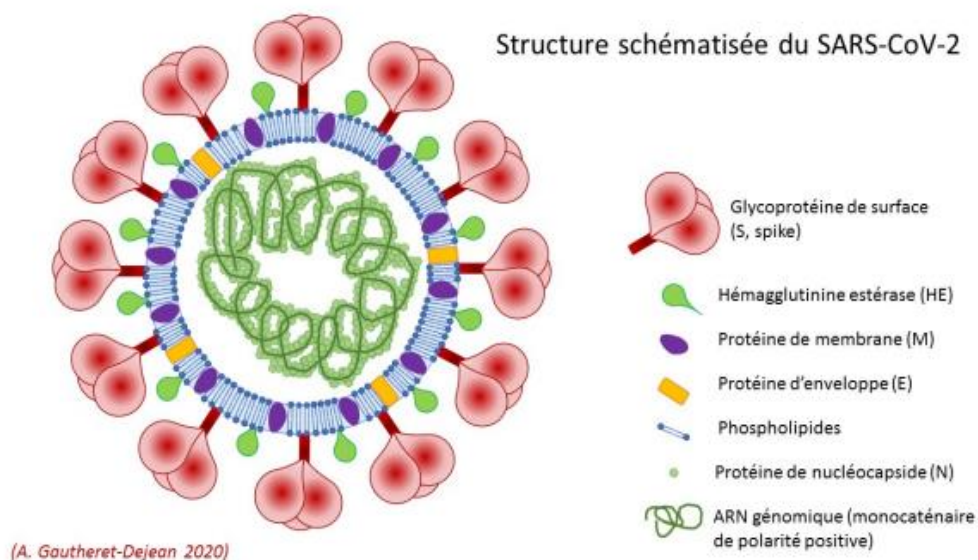


Figure 4 : Structure schématisée du SARS-CoV-2 (5).

I.5.1. Génome virale

Le génome du SARS-CoV-2 a une taille qui varie de 29,8 kb à 29,9 kb. Il s'agit d'ARN monocaténaire linéaire non segmentée, positivement polarisé, comprenant une région codante divisée en deux tiers [35] :

- Les deux tiers 5' soit environ 18 à 20kb du génome codent pour protéine qui sera traduit en deux polyprotéines clivées par la suite en 16 protéines non structurales indispensables à la réplication virale.
- Les deux tiers 3' restants du génome codent principalement pour les protéines structurales, y compris quatre glycoprotéines qui se lient à la membrane.

I.5.1.1. Organisation du génome

Le génome du SRAS-CoV-2 a une extrémité 5' coiffée et une queue de polyadénylation (polyA) en 3' (Figure 5).

L'extrémité 5' contient également une séquence régulatrice de la transcription (TRS) et une région non traduite (UTR) contenant plusieurs structures secondaires nécessaires à la réplication et à la transcription, qui sont également présentes dans l'UTR 3'. Chaque gène est précédé d'une séquence régulatrice de la transcription TRS qui est nécessaire à l'expression de chaque gène [36].



Figure 5: Organisation génomique du SARS-CoV-2 [37].

L'organisation génomique du SRAS-CoV-2 [37] Le SRAS-CoV-2 contient deux cadres de lecture ouverts, ORF1a et ORF1b, correspondant aux deux tiers de son ARN viral de 5'. (Figure 5):

- L'ORF1a : produit le polypeptide 1a (pp1a, 440-500 kDa) qui est clivé en 11 protéines non structurales (nsp).
- L'ORF1b : Ce grand polypeptide (pp1ab, 740-810 kDa) est décomposé en cinq nsp différents.
- L'ORF1ab : est le plus grand ORF, il se compare à la combinaison de ORF1a et ORF1b, et permet l'interprétation de la polyprotéine pp1ab. Cette poly protéine est ensuite coupée

par 16 protéases virales NSP nommées nsp1 à nsp16 engagées dans la réplication et la transcription de la COVID [36].

D'une autre part, il y a au moins quatre cadres de lecture ouverts dans le tiers 3' restant du génome.

- ORF2, ORF4, ORF5, ORF9 : gènes codant respectivement pour les protéines structurales (S, E, M et N).
- ORF3, ORF6, ORF7, ORF8 et ORF10 : gènes codant pour les protéines accessoires du SARS-CoV-2 [36].

I.5.2. Protéines structurales

I.5.2.1. Protéine (N)

La protéine nucléocapsique ou N ou ribonucléorotéine est la protéine la plus abondante des coronavirus. Cette protéine de 50 kDa codée par la qualité ORF9b est une phosphoprotéine profondément immunogène en plus engagée dans la réplication du génome viral et dans l'équilibre des voies de marquage cellulaire. Pendant la collecte de virion, la protéine N se lie à l'ARN viral et provoque la nucléocapside hélicoïdale à cadrer. En raison de la protection de la succession de la protéine N et de son immunogénicité élevée, la protéine nucléocapside de la COVID est choisie comme instrument analytique ou comme cible potentielle pour la mise au point de nouveaux vaccin (6).

I.5.2.2. Protéine (S)

La protéine S (Spike) est une glycoprotéine énorme (1273 acides aminés et 141.18kDa [38], qui structure les augmentations (spicules) sur la couche externe de la molécule virale [39].

Il s'agit d'une protéine transmembranaire de type I hautement N-glycosylée qui s'assemble en un homotrimère à la surface de la particule virale et se lie au récepteur cellulaire du virus pour lui permettre d'entrer dans la cellule [36]. La protéine S est créée par un ectodomaine, une ancre transmembranaire solitaire (TM) et une queue intracellulaire (IC). Chaque monomère de protéine S est divisé en deux sous-unités (figure 6) [40]:

- La sous-unité S1 d'attachement (partie globulaire) comprenant une zone Nterminale (NTD) engagée dans l'obsession des sucres, et un espace C-terminal (CTD) contenant

l'espace limitant au récepteur cellulaire RBD (Receptor Binding Domain/ Domaine de liaison aux récepteurs) (Figure 7) [40].

- La sous-unité S2 (partie en forme de tige) contient les quatre éléments requis pour la combinaison membranaire virale ; un peptide de fusion (PF), deux répétitions heptadiques HR1 (heptad rehash 1) et HR2 (heptad rehash 2), un TMD (domaine transmembranaire) (Figure 7) [36] [40].

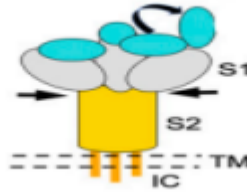


Figure 6: Représentation schématique de la structure tridimensionnelle (3D) de la protéine S [31].



Figure 7: Représentation schématique de la structure (1D) de la protéine S [40].

Ainsi, la protéine S joue un double rôle dans la contribution virale en permettant la limitation du récepteur cellulaire (S1) puis à nouveau la combinaison de l'enveloppe virale avec les films des cellules objectives (S2), désormais son travail dans le tropisme cellulaire ainsi que dans la pathogénicité [36]. En outre, il est le foyer principal de la cellule et de la réaction humorale insusceptible, initiant le développement d'anticorps tueurs. Par la suite, il a des zones hypervariables, lui permettant de s'éloigner de tensions insusceptibles, et d'élargir son tropisme cellulaire quand fondamental [41].

I.5.2.3. Protéine (E)

La protéine enveloppe, ou protéine E, est un petit polypeptide de 100 accumulations qui contient pas moins d'une zone de transmembrane hélicoïdale à base de α et une grappe de 2-3 cystéines juxtamembranées. Il est associé à cycle de vie de l'infection, comme la collecte, la croissance, l'arrangement de l'enveloppe et la pathogénèse. La protéine E a un mouvement d'envahissement de la couche, ce qui pourrait légitimer la limitation in vitro de l'action des canaux de particules des protéines E COVID spécifiques, ainsi que la réplication virale. Il se présente sous forme de viroporine et d'autocollants en couches en encadrant les pores

protéiques pentamériques et lipidiques qui permettent le transport des particules. Elle suppose également une partie de l'enrôlement de l'apoptose, provoquant l'inflammation de l'hôte NLRP3, entraînant une surproduction d'IL-1 bêta (7).

I.5.2.4. Protéine (M)

La protéine sous-jacente la plus abondante est la glycoprotéine de film ou protéine M. La protéine M traverse la couche bilayer plusieurs fois, laissant un court espace terminal NH₂ à l'extérieur de l'infection et une longue zone terminale COOH (zone cytoplasmique) à l'intérieur du virion. Ce long espace carboxy-terminal peut s'associer à la protéine nucléocapside (protéine N). M suppose une part importante dans le développement intracellulaire des particules virales. Puisque la protéine M est la protéine la plus abondante sur la couche externe de l'infection, des anticorps contre cette protéine sont trouvés dans le sérum des patients. La protéine M est donc un excellent candidat comme instrument de démonstration (8).

I.5.2.5. Protéine (HE)

La protéine HE, Hémagglutinine-Estérase, forme des petites projections de surface. Cette protéine contient un champ de liaison au récepteur de l'acide 9-O-neuraminique-acétylé. Elle permet la destruction du récepteur neuraminase-O-acétylestérase, elle possède aussi une activité d'hémagglutination. La protéine HE présente une séquence similaire à celle de la protéine d'Hémagglutinine-Estérase du virus C de la grippe (5).

I.5.3. Protéines non structurales

Les protéines non structurales de la COVID sont constituées d'ORF1a et d'ORF1b, qui sont traduits en deux polyprotéines (pp1a et pp1ab) (Figure 08) [41] qui seront divisées par des protéases pour former le complexe ARN réplicase-transcriptase, comprenant 16 nsp (ORF1a : nsp1 à 11, ORF1b : nsp12 à 16) [42].

Il existe plusieurs protéines non structurales, à savoir NSP1 à NSP 10 et NSP12 à NSP16, codées par des gènes situés dans la région 5' du génome de l'ARN viral [43]. Ces protéines non structurales avec leurs fonctions correspondantes ainsi que d'autres caractéristiques moléculaires associées sont présentées ci-dessous.

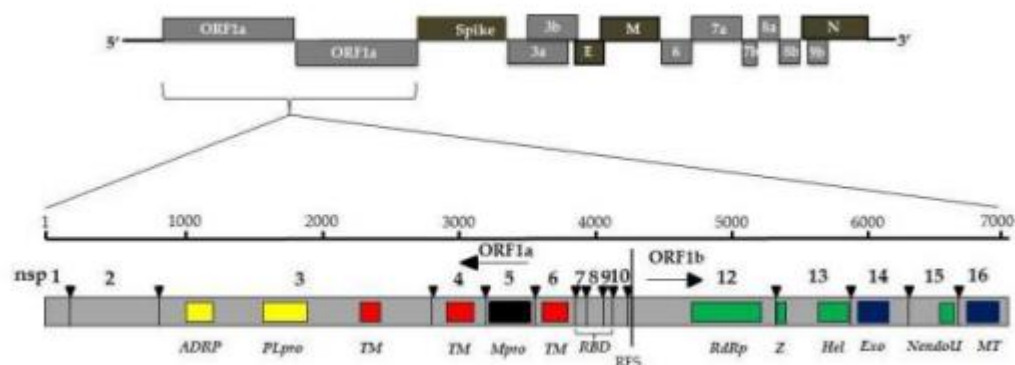


Figure 8: Génome viral et protéines non structurales du SARS-CoV-2 [44].

Tableau 1: Fonctions des protéines non structurales

Les protéines non structurales (nsp)	Longueur (aa)	Fonction
NSP1	180	Protéine leader qui agit comme inhibiteur de la traduction de l'hôte et dégrade aussi les ARNm de l'hôte [45].
NSP2	638	Se lie à la prothion 1 et à la prothion 2 (PHB1 et PHB2) [46].
NSP3	1945	Responsable de la libération de NSP1, NSP2 et NSP3 de la région N-terminale de pp1a et 1ab [47].
NSP4	500	Complexe viral de réplication-transcription et il aide à modifier les membranes du RE [48].
NSP5	306	Clive sur plusieurs sites distincts pour produire des protéines non structurales matures et intermédiaires [49].
NSP6	290	Induit la formation d'autophagosomes dérivés du RE. En plus d'induire des vésicules à double membrane [50].
NSP7	83	Forme un complexe avec NSP8 et NSP12 pour produire l'activité ARN polymérase de NSP8 [51].

NSP8	198	Fait hétérodimère avec NSP8 et 12 [52].
NSP9	198	Protéine phosphatase liant l'ARN. Peut se lier à l'hélicase [49].
NSP10	139	Cofacteur pour nsp16 et nsp14, forme un hétérodimère avec les deux et stimule l'activité ExoN et 2-O-MT [53].
NSP11	13	Inconnue [54].
NSP12	932	Enzyme de réplication (ARN polymérase dépendante de l'ARN) et méthylation [55].
NSP13	932	Un domaine central d'hélicase qui lie l'ATP. Le domaine de liaison au zinc est impliqué dans réplication et transcription [56].
NSP14	527	Activité exoribonucléase agissant dans le sens 3'-5' et N7-guanineactivité méthyltransférase [57].
NSP15	346	Caractérisé comme une endoribonucléase qui clive l'ARN au niveau des uridyates en position 3' pour former un produit phosphodiester cyclique 2'-3' [58].
NSP16	298	Protège l'ARN viral de la reconnaissance du MDA5 (Protéine 5 associée à la différenciation du mélanome) et inhiber la régulation de l'immunité Innée [59].

I.6. Classification

Le SRAS-CoV-2 dépend d'un développement héréditaire qui entraîne diverses variations qui pourraient avoir des qualités uniques par rapport à celles de ses souches ancestrales. Le séquençage génomique intermittent d'exemples viraux est d'une importance centrale, particulièrement en ce qui concerne une pandémie mondiale, car il permet de distinguer toute nouvelle variation héréditaire du SRAS-CoV-2. Plus précisément,

l'avancement héréditaire était insignifiant au début, avec l'augmentation de la variation du D614G qui prévalait à l'échelle internationale et qui était liée à une contagiosité accrue, mais sans la capacité de causer une infection véritable [60]. Une autre variation a été constatée chez les humains, attribuée à la transmission du vison cultivé contaminé au Danemark, qui n'était pas liée à une contagiosité accrue [61].

À partir de ce moment, diverses variations du SRAS-CoV-2 ont été décrites, dont certaines sont considérées comme des variations préoccupantes (VOC) en raison de leur capacité à accroître la contagiosité ou la virulence, la diminution de l'équilibre par les anticorps acquis par vaccination ou par infection naturelle, la capacité de s'éloigner de l'identification ou la diminution de la viabilité du traitement ou de l'inoculation. Avec l'augmentation de différentes variations, la CDC (centre de contrôle et prévention) et l'OMS ont établi de façon autonome un cadre d'arrangement pour reconnaître les variations du SRAS-CoV-2 en variations préoccupantes (VOC) et en variations d'intérêt (VOI) (9).

I.6.1. Variantes préoccupantes du SRAS-CoV-2 (VOC: Variants of Concern)

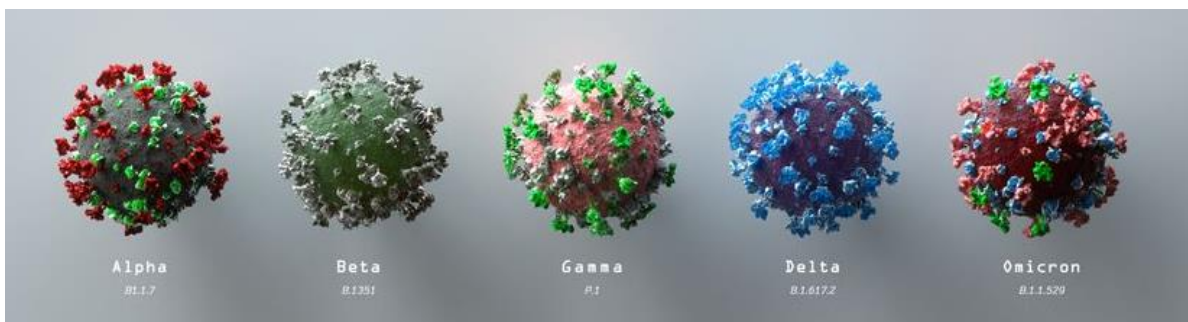


Figure 9 : Variantes préoccupantes (10).

I.6.1.1. Alpha (lignée B.1.1.7)

En novembre 2020, une nouvelle variante préoccupante du SRAS-CoV-2, de la lignée B.1.1.7, également appelée variante Alpha ou GRY (anciennement GR/501Y.V1), a été signalée au Royaume-Uni [62] [63].

En plus d'être détecté par séquençage génomique, le variant B.1.1.7 a été identifié dans un test commercial fréquemment utilisé, caractérisé par l'absence du gène S (S-genetargetfailure, SGTF) dans les échantillons PCR. Le variant B.1.1.7 comprend 17 mutations dans le génome viral. Parmi celles-ci, huit mutations (délétion $\Delta 69-70$, délétion $\Delta 144$, N501Y, A570D, P681H, T716I, S982A, D1118H) se trouvent dans la protéine spike

(S). N501Y montre une affinité accrue de la protéine spike pour les récepteurs ACE 2, ce qui renforce l'attachement du virus et son entrée ultérieure dans les cellules hôtes [64].

I.6.1.2. Bêta (lignée B.1.351)

Une autre variante du SRAS-CoV-2, B.1.351 également appelée variante Beta ou GH501Y.V2, a été détectée pour la première fois en Afrique du Sud en octobre 2020 (11).

La variante B.1.351 contenait neuf mutations (L18F, D80A, D215G, R246I, K417N, E484K, N501Y, D614G et A701V) dans la protéine de pointe, dont trois (K417N, E484K et N501Y) étaient localisées dans le RBD et augmentaient avec la liaison affinité du récepteur ACE (11) [65]. Cette variante présenterait un risque accru de transmission et une neutralisation réduite par les anticorps monoclonaux, les sérums de convalescence et les sérums post-vaccination [66].

I.6.1.3. Gamma (lignée P.1)

Une troisième variante inquiétante, la variante P.1, également connue sous le nom de variante Gamma ou GR/501Y.V3, a été découverte au Brésil en décembre 2020 (12).

Le variant B.1.1.28 comporte dix mutations dans la protéine de pointe (L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, H655Y, T1027I V1176, K417T, E484K et N501Y). Trois mutations (L18F, K417N, E484K) sont situées dans le RBD, comme la variante B.1.351 (13).

I.6.1.4. Delta (lignée B.1.617.2)

La quatrième variante préoccupante, B.1.617.2, également appelée variante Delta, a été initialement identifiée en décembre 2020 en Inde (14).

La variante Delta était initialement considérée comme une variante d'intérêt. Cependant, cette variante s'est rapidement répandue dans le monde entier, ce qui a incité l'OMS à la classer parmi les VOC en mai 2021. Le variant B.1.617.2 comporte dix mutations (T19R, (G142D*), 156del, 157del, R158G, L452R, T478K, D614G, P681R, D950N) dans la protéine Spike (15).

I.6.1.5. Omicron (lignée B.1.1.529)

La cinquième variante préoccupante B.1.1.529, également désignée comme la variante Omicron par l'OMS, a été identifiée pour la première fois en Afrique du Sud le 23 novembre 2021 (16). Omicron a rapidement été reconnu comme un VOC en raison du portage de 50 mutation, dont de plus de 30 modifications de la protéine de pointe du virus (17).

Les mutations signalées comprennent T91 dans l'enveloppe, P13L, E31del, R32del, S33del, R203K, G204R dans la protéine de la nucléocapside (16).

La modélisation initiale suggère qu'Omicron multiplie par 13 l'ineffectivité virale et est 2.7-3.7fois plus infectieuse que la variante Delta (18).

I.6.2. Variants à suivre du SRAS-CoV-2 (VOI :Variants of Interest)

Les VOI sont définis comme des variants avec des marqueurs génétiques spécifiques qui ont été associés à des changements pouvant entraîner une transmissibilité ou une virulence accrue, une réduction de la neutralisation par les anticorps obtenus par infection naturelle ou par vaccination (19). Jusqu'à présent, depuis le début de la pandémie, l'OMS a décrit huit variantes d'intérêt (VOI), à savoir **Epsilon** (B.1.427 et B.1.429) ; **Zeta** (P.2) ; **Eta**(B.1.525) ; **Theta** (P.3) ; **Iota** (B.1.526) ; **Kappa**(B.1.617.1) ; **Lambda**(C.37) et **Mu** (B.1.621) (20) (21).

I.6.2.1. Variants Epsilon (B.1.427 et B.1.429)

Les variants Epsilon également appelés CAL.20C/L452R, sont apparus aux États-Unis vers juin 2020 et ont augmenté de 0 % à >50 % des cas séquencés entre le 1er septembre 2020 et le 29 janvier 2021, présentant une augmentation de 18,6-24 % de la transmissibilité par rapport aux souches circulantes de type sauvage. Ces variants hébergent des mutations spécifiques (B.1.427 : L452R, D614G ; B.1.429 : S13I, W152C, L452R, D614G). En raison de sa transmissibilité accrue, le CDC a classé cette souche comme une variante préoccupante aux États-Unis [67].

I.6.2.2. Zeta (P.2)

Présente des mutations de pointe clés (L18F ; T20N ; P26S ; F157L ; E484K ; D614G ; S929I ; et V1176F) et a été détectée pour la première fois au Brésil en avril 2020. Ce variant est classé comme VOI par l'OMS et le CDC en raison de sa réduction potentielle de la neutralisation par les traitements anticorps et les sérums vaccinaux (21).

I.6.2.3. Variants Eta (B.1.525) et Iota (B.1.526)

Les variants Eta et Iota abritent des mutations de pointe clés (B.1.525 : A67V, Δ69/70, Δ144, E484K, D614G, Q677H, F888L ; B.1.526 : (L5F*), T95I, D253G, (S477N*), (E484K*), D614G, (A701V*)).

Iota a été détecté pour la première fois à New York en novembre 2020 et Les premiers cas d'Eta ont été détectés en décembre 2020 au Royaume-Uni et au Nigeria. Classés comme

variante d'intérêt par les CDC et l'OMS en raison de leur réduction potentielle de la neutralisation par les traitements anticorps et les sérums vaccinaux (21).

I.6.2.4. Variante Thêta (P.3)

La variante Thêta également appelée GR/1092K.V1, porte des mutations de pointe clés (délétion 141-143 E484K ; N501Y ; et P681H) et a été détectée pour la première fois aux Philippines et au Japon en février 2021 et est classée comme une variante d'intérêt par l'OMS (21).

I.6.2.5. Variant Kappa(B.1.617.1)

Le variant Kappa porte des mutations clés ((T95I), G142D, E154K, L452R, E484Q, D614G, P681R, et Q1071H) et a été détecté pour la première fois en Inde en décembre 2021 et est classé comme variant d'intérêt par l'OMS et le CDC (21).

I.6.2.6. Variant Lambda(C.37)

Le variant Lambdaa été détecté pour la première fois au Pérou et a été désigné comme une VOI par l'OMS en juin 2021 en raison d'une présence accrue de ce variant dans la région sud-américaine (21).

I.6.2.7 Variant Mu(B.1.621)

Le variant Mua été identifié en Colombie et a été désigné comme VOI par l'OMS en août 2021. Le CDC a désigné les variants Epsilon (B.1.427 et B.1.429) comme VOC et Eta(B.1.525) ; Iota (B.1.526) ; Kappa(B.1.617.1) ; Zeta (P.2) ; Mu (B.1.621, B.1.621.1) et B.1.617.3 comme VOI (22).

I.7. Epidémiologie

I.7.1. Épidémiologie du COVID-19 internationale

En peut diviser la courbe épidémiologique en trois phases :

- La première phase qui a débuté en décembre 2019, lorsque Wuhan, la capitale de la province chinoise du Hubei, est devenue l'épicentre de l'épidémie de pneumonie pour des raisons inconnues. Le 13 janvier 2020, de nouveaux cas en dehors de Wuhan ont été signalés, avec un total de 41 cas confirmés. L'analyse épidémiologique montre que dans cette phase initiale, la transmission interhumaine se fait par contact étroit [68].
- La deuxième phase, qui a débuté le 13 janvier, a été caractérisée par l'expansion et la propagation rapide du virus en transmission nosocomiale (nosocomiale) et domestique

(transmission par contact rapproché). L'épidémie à commencer à se propagée de Wuhan à d'autres régions. Le 13 janvier, la Thaïlande a signalé son premier cas hors de Chine, causé par un résident de Wuhan voyageant en Thaïlande. Des cas ont été signalés en dehors des provinces de Wuhan, Guangdong et Pékin, le 19 janvier, ce qui signifie que le virus s'est propagé en Chine et que le nombre total de cas confirmés est passé à 205. Après 5 jours le 23 janvier, 846 cas confirmés ont été signalé dans 29 provinces et 6 pays étrangers, soit une augmentation d'environ 20 fois par rapport à la première phase. Dans le même temps, la ville de Wuhan a mis en place une suspension de toutes les activités à l'intérieur et à l'extérieur de la ville [68].

- La phase 3 a débuté le 26 janvier et s'est caractérisée par une augmentation rapide des grappes. Le 30 janvier, le nombre a augmenté de 240 à 9 826 cas confirmés, et l'Organisation mondiale de la santé a déclaré l'épidémie USPPI (urgence de santé publique de portée internationale). Au 11 février, un total de 44 730 cas confirmés et 16 067 cas suspects avaient été signalés dans 1 386 comtés et districts du pays. Le 12 février, la province du Hubei a adopté une nouvelle définition du diagnostic clinique, avec 14 840 nouveaux cas confirmés, dont seulement 13 332 ont été cliniquement diagnostiqués [68].

À ce moment-là, 25 pays avaient signalé 60 329 infections, 1 471 fois le chiffre initial. Le 11 mars 2020, avec plus de 121 000 cas signalés (Figure 10) (23), l'OMS a officiellement déclaré que l'épidémie de COVID-19 est désormais considérée comme une pandémie mondiale [68].

La situation épidémiologique mondiale du Covid-19 continue d'être caractérisée par une augmentation progressive du nombre de nouveaux cas de Covid-19, qui est associée à une propagation importante de la variante Delta dans plusieurs pays du monde (24).

Cette évolution épidémiologique a suscité des inquiétudes quant au risque d'une troisième vague, conduisant certains pays à accélérer les vaccinations et à intensifier les mesures préventives (reprise des restrictions) dans certaines parties du monde (24).

11/03/2020

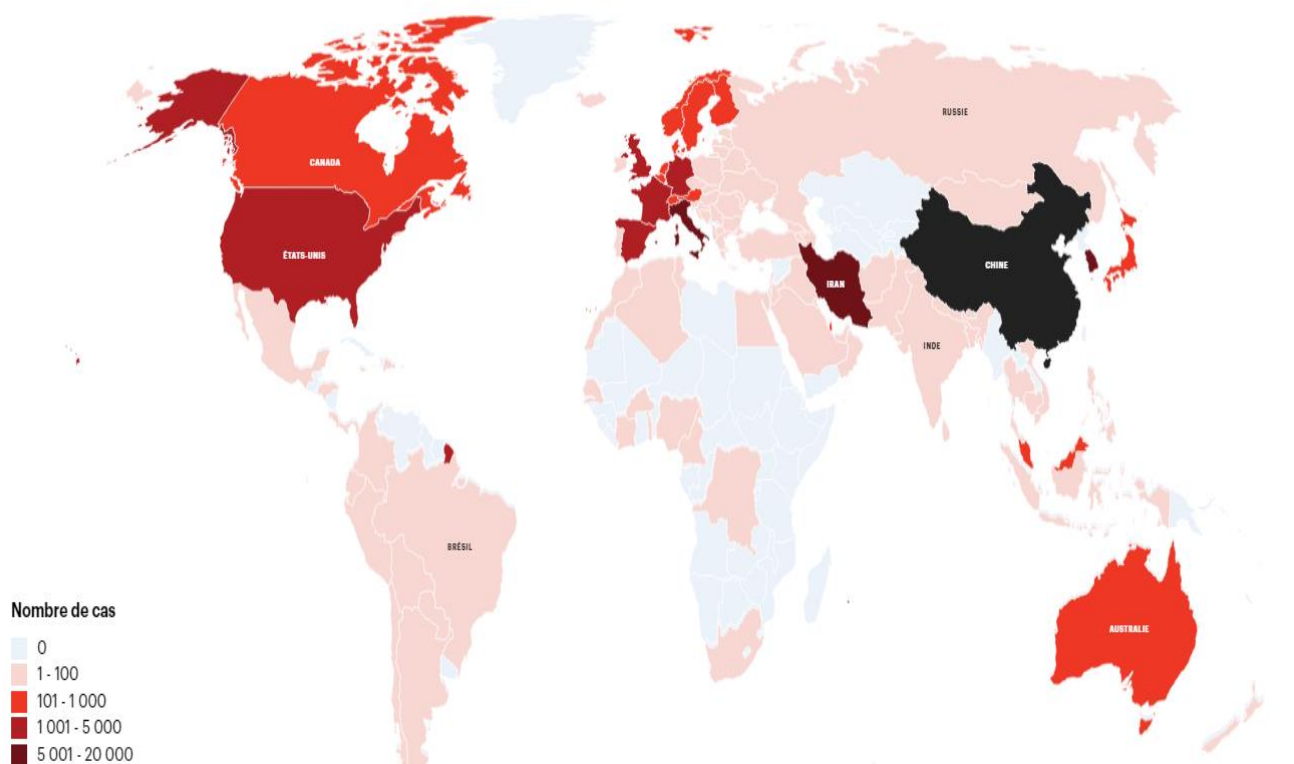


Figure 10: Évolution de la propagation du COVID-19 dans le monde le 11 Mars 2020 (23).

Au 30 novembre 2020, il y avait eu 63 236 129 cas confirmés de COVID-19 et plus de 1 467 900 décès. Le virus est actuellement présent dans plus de 180 pays sur les cinq continents (23).

Cette semaine (5-11 juillet 2021) a augmenté de plus de 10% par rapport à la semaine précédente. Au 12 juillet 2021, le nombre cumulé de cas de Covid-19 signalés dans le monde était de 186 638 285 cas confirmés. Parmi eux, 4 035 037 personnes sont décédées, avec un taux de létalité de 2,16 % (24).

En 14 au 20 février, la valeur R-effectif est restée inférieure à 1 pendant trois semaines consécutives, et les taux d'incidence et de positivité ont continué de baisser, l'incidence nationale étant inférieure au seuil de 1 000 cas pour 100 000 habitants. Les hospitalisations ont diminué, tout comme le nombre de personnes dans les unités de soins intensifs (25).

Les décès liés au COVID-19 sont restés élevés au cours de la semaine 7, mais ont diminué depuis la semaine 6. Au 22 février, 82,6 % des personnes de 65 ans et plus et 74,3 % des personnes de 80 ans et plus avaient reçu un rappel pour ce vaccin (25).

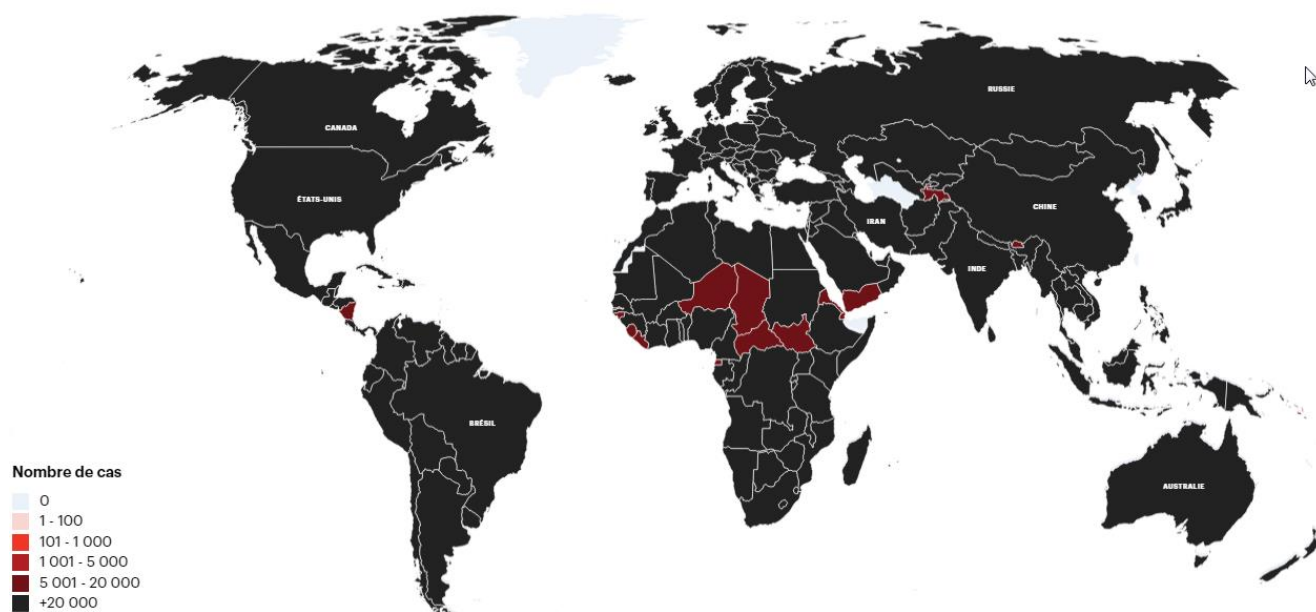


Figure 11: Évolution de la propagation du COVID-19 dans le monde le 1er Mars 2022 (23).

Tableau 2: Les dix pays les plus durement touchés par l'épidémie en date du 01 mars 2022 (23).

Pays	Morts	Rétablis	Cas confirmés
États-Unis	952 423	6 298 082	79 091 361
Inde	514 246	30 974 748	42 938 599
Brésil	649 922	17 771 228	28 818 850
France	139 594	415 111	22 959 368
Royaume-Uni	162 203	24 693	19 120 746
Russie	345 427	5 609 682	16 257 688
Allemagne	123 024	3 659 260	14 974 722
Turquie	94 648	5 478 185	14 149 341
Italie	155 000	4 144 608	12 829 972

Espagne	99 883	150 376	11 036 085
---------	--------	---------	------------

Au 1er mars 2022, 438 498 152 cas ont été signalés dans le monde. 5 963 778 personnes ont perdu la vie (23).

I.7.2. Épidémiologie du COVID-19 nationale

L'Organisation mondiale de la santé a déclaré que l'épidémie de coronavirus Covid-19 était une "urgence de santé publique de portée internationale" et les gouvernements, dont l'Algérie, ont élaboré des alertes et des plans d'intervention pour faire face à la menace. La situation épidémiologique en Algérie a été décrite jusqu'au 30 avril 2020 et l'évolution globale de la morbidité, de la mortalité, du diagnostic et de la prise en charge a été étudiée [69].

L'analyse des données était principalement basée sur les cas confirmés par PCR annoncés par le ministère de la santé. Des tomodensitométries thoraciques de la poitrine sont utilisées pour dépister les cas de Covid-19 depuis le 6 avril afin de soutenir les soins aux patients. Le taux d'incidence national est de 9,4 cas pour 100 000 personnes. A ce jour, l'épicentre de l'épidémie, Blida, reste avec Alger, la province la plus touchée. Cependant, d'autres Etats annoncent davantage de cas et d'autres foyers font leur apparition, comme Constantine, Tipaza, Annaba... Plus de 90% des cas cumulés sont signalés chez des personnes âgées de 25 ans et plus, alors que les décès sont survenus principalement chez les plus de 60 ans. -vieux. À ce jour, 6 805 patients ont été traités par "hydroxychloroquine et azithromycine" [69].

Ce traitement concerne à la fois les patients biologiquement confirmés et ceux dépistés par tomodensitométrie thoracique. Soyez vigilant. L'Algérie est toujours dans la phase active de l'épidémie. Le confinement permet de limiter la propagation du virus dans une population, notamment sa vitesse de propagation [69].

Cependant, d'autres stratégies, y compris la recherche et l'isolement des contacts, doivent être déployées pour améliorer notre réponse [69].

I.7.2.1. Description Épidémiologique

Le premier cas, un ressortissant italien, a été notifié le 25 février 2020 dans une base de vie à Hassi Messaoud, province de Vargra. À partir du 2 mars 2020, une épidémie a été détectée dans la province de Blida pour donner suite à l'alerte française après que deux

citoyens algériens vivant en France et séjournant en Algérie ont été confirmés infectés par le COVID-19 (27).

Depuis, l'épidémie s'est propagé dans tout le pays (26). Au 1er novembre 2020, le nombre total de cas de COVID-19 confirmés par PCR (Polymerase chain reaction) en Algérie était de 58 272, dont 1 973 décès, avec un taux d'incidence de 132,74/100 000 habitants et un taux de mortalité de 3,39 %. Au cours des dernières 24 heures, 24 États n'ont signalé aucun nouveau cas de COVID-19, 14 États ont signalé 01 à 09 cas et 10 États ont enregistré un nombre de cas supérieur ou égal à 10 (27).

Au 12 décembre 2020, un total de 91 638 cas confirmés a été signalé et 133 411 cas ont été détectés, avec un taux d'incidence de 215,11 et 313,17 cas pour 100 000 habitants, respectivement. Au niveau régional, l'Est a enregistré 213,28 cas PCR+ (27 342 cumulés) et 238,00 cas TDM+ (30 548 cumulés) pour 100 000 habitants (28).

Au 21 janvier, il y avait 104 852 cas confirmés dans tout le pays, soit 246,13 cas pour 100 000 habitants, et 2 893 décès.

- Les cas ont continué d'augmenter pour atteindre plus de 113 000 en février, dont 2 985 décès
- Le plus grand nombre de cas depuis le début de la pandémie a été enregistré au cours de la semaine S30/2021 (26 juillet au 1er août 2021) à 10 409 cas, en augmentation progressive depuis avril 2021. Il s'agit du troisième pic de l'épidémie observé en Algérie, avec un résultat plus élevé qu'en juillet et novembre 2020 (29).

Au 7 septembre 2021, l'Algérie a confirmé 198 645 cas. - 135 496 patients guéris du Covid-19, plus de 5 471 décès (Figure 12) (30).

- Après 12 semaines consécutives de fortes baisses à 536 cas au cours de la semaine S42/2021 (18-24 octobre 2021), les nouveaux cas confirmés hebdomadaires ont recommencé à augmenter au cours des six dernières semaines (variations hebdomadaires de +9,8 % et + 22,2 %) récupéré à 1317 cas.

Le nombre de morts hebdomadaire a également augmenté par rapport à la semaine précédente à 45 (29).

Au 12 janvier 2022, le nombre total de cas de COVID-19 en Algérie était de 223 806, dont 6 372 décès (Figure 13) (31).

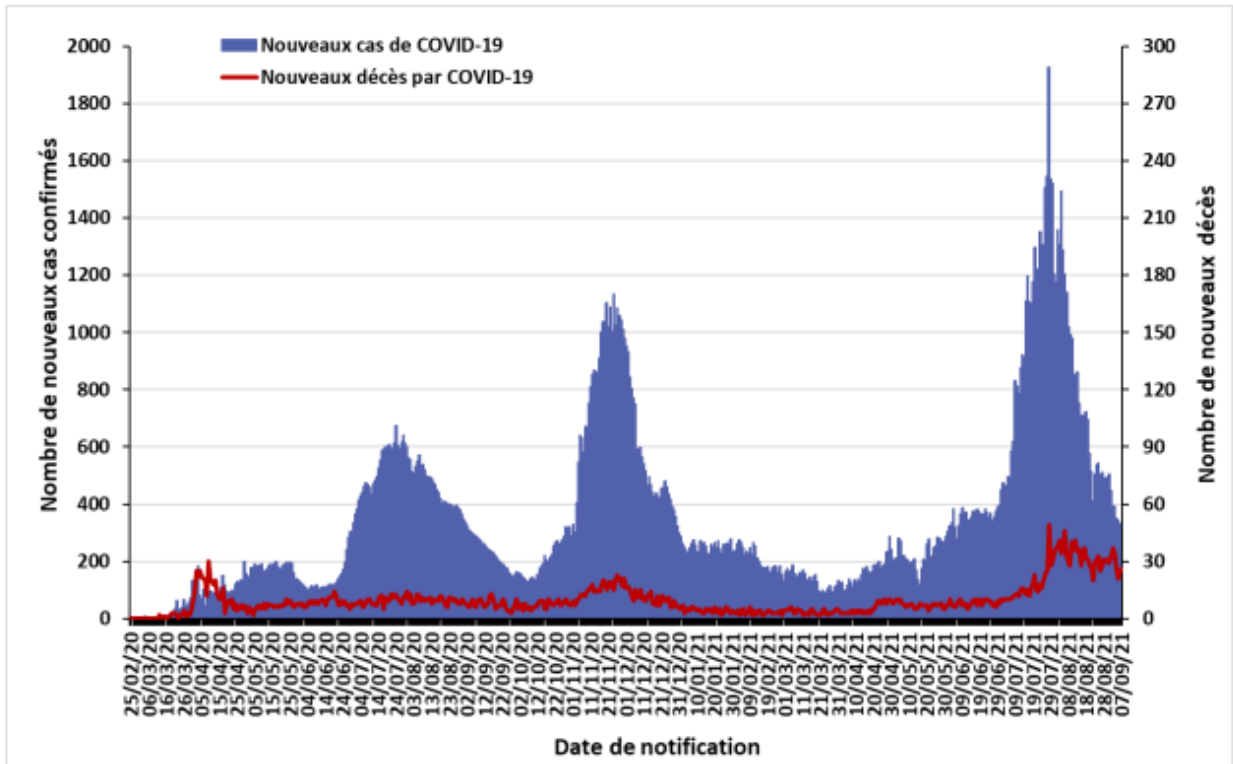


Figure 12: Évolution du nombre quotidien de nouveaux cas confirmés et nouveaux décès par COVID-19 du 25 février 2020 au 07 septembre 2022 en Algérie (30).

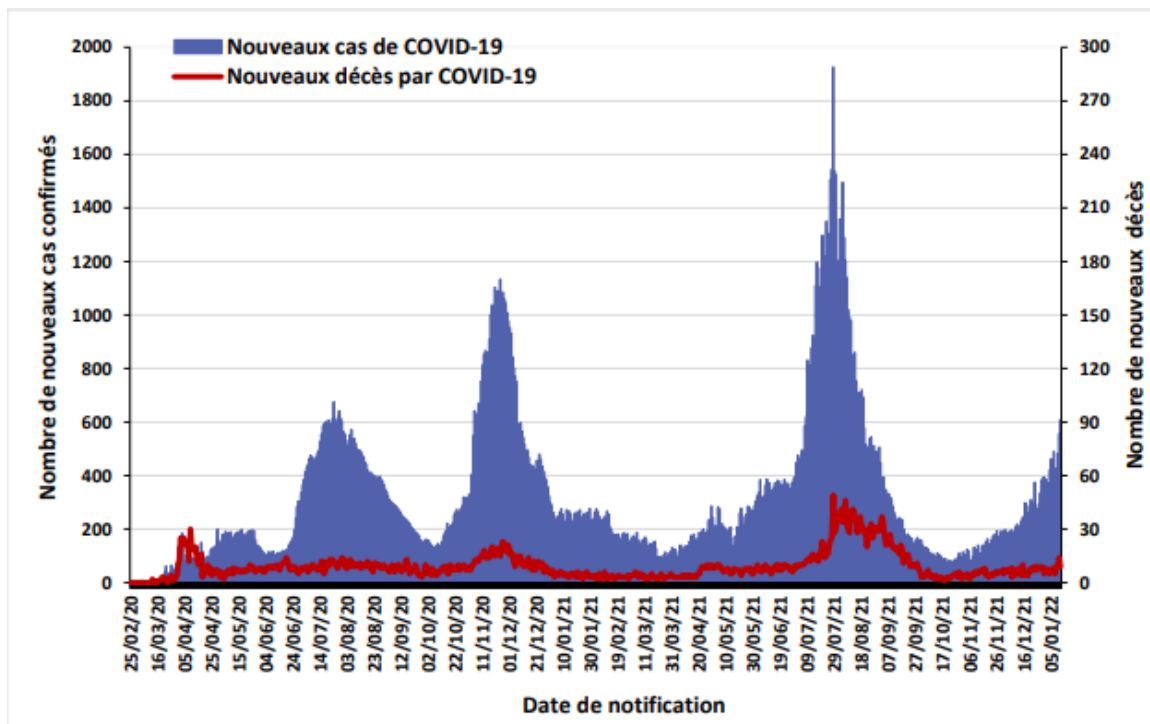


Figure 13: Évolution du nombre quotidien de nouveaux cas confirmés et nouveaux décès par COVID-19 du 25 février 2020 au 12 janvier 2022 en Algérie (31).

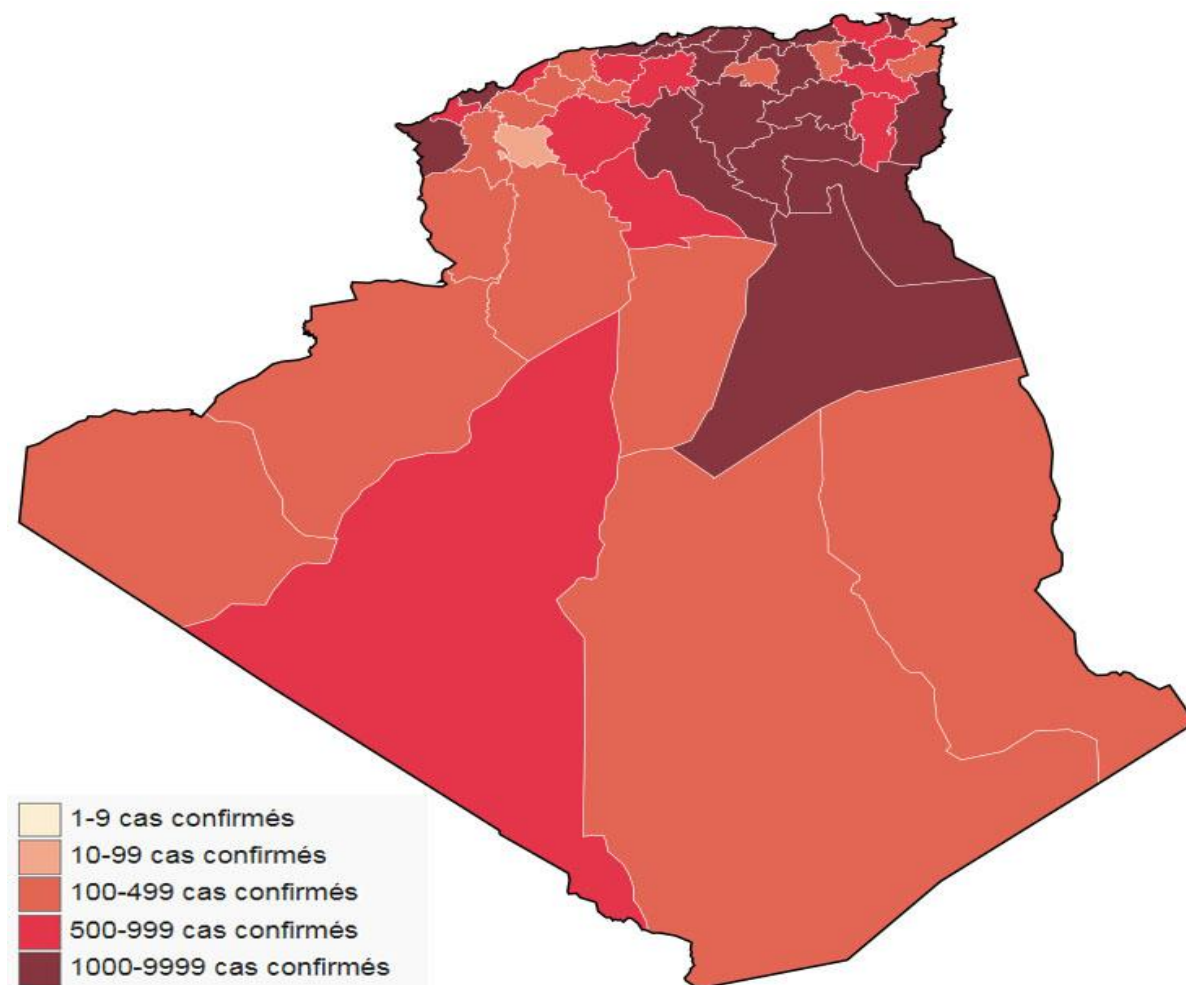


Figure 14 : Cas d'épidémie de COVID-19 en Algérie (32).

Tableau 3: Dix wilayas les plus durement touchés par l'épidémie en date avril 2022 (33).

Wilaya	Morts	Cas confirmés
Wilaya d'Alger	6 506	145
Wilaya de Blida	4 435	131
Wilaya d'Oran	4 248	22
Wilaya de Sétif	3 408	61
Wilaya de Batna	2 183	17
Wilaya de Béjaïa	2 139	28
Wilaya de Constantine	1 765	25
Wilaya d'Annaba	1 530	10

Wilaya de Tipaza	1 505	37
Wilaya de Tizi Ouzou	1 497	16

Au 16 avril 2022, 265,738 cas ont été signalés dans l'Algérie. 6,874 personnes ont perdu la vie et 178,331 personnes rétablis (33).

I.8. Transmission

Avec les cas de COVID-19 annoncés partout sur la planète, les spécialistes du bien-être tentent de ralentir la propagation de l'infection. En voyant comment la COVID-19 se propage, vous pouvez trouver des façons de vous abstenir de tomber malade et de contaminer les autres. Les experts pensent que le virus à l'origine du COVID-19 se transmet principalement de personne à personne. Il y a plusieurs façons dont cela peut se produire [70]:

I.8.1. Gouttelettes ou aérosols

C'est la méthode de transmission la plus courante. Lorsqu'une personne infectée tousse, éternue ou parle, des gouttelettes ou de minuscules particules appelées aérosols transportent le virus dans l'air depuis son nez ou sa bouche. Toute personne à moins d'un mètre de la personne peut l'inhaler dans ses poumons [70].

I.8.2. Transmission par voie aérienne.

Des études ont montré que l'infection peut passer dans l'air pour aussi longtemps que 3 heures. En supposant qu'une personne contaminée expire et que vous inhalez cet air, il peut pénétrer dans vos poumons. Les spécialistes sont séparés sur la fréquence à laquelle l'infection se propage dans l'air et le degré de son effet sur la pandémie [71].

I.8.3. Transmission de surface

Une méthode plus rare consiste à toucher des surfaces sur lesquelles une personne atteinte du virus a toussé ou éternué. Vous pouvez toucher un comptoir ou une poignée de porte contaminée, puis toucher votre nez, votre bouche ou vos yeux. Le virus peut survivre jusque à 3 jours sur des surfaces non poreuses courantes comme l'acier inoxydable, le plastique et le verre [72].

Toutefois, les études suggèrent que le risque d'infection par le SRAS-CoV-2 par la voie de la transmission de surface est faible, et généralement inférieur à 1 sur 10 000, ce qui signifie que chaque contact avec une surface contaminée a moins de 1 chance sur 10 000 de provoquer une infection [73].

I.8.4. Fécal-oral

Les particules virales peuvent être trouvées dans les matières fécales des personnes infectées. Si la personne va aux toilettes sans se laver les mains, elle peut infecter les objets et les personnes qu'elle touche [74].

I.8.5. Transmission asymptomatique

Le virus se propage le plus souvent par les personnes qui présentent des symptômes. Mais il est possible de le transmettre sans présenter de signes. Certaines personnes qui ne savent pas qu'elles ont été infectées peuvent le transmettre à d'autres. C'est ce qu'on appelle la propagation asymptomatique. Vous pouvez également le transmettre avant de présenter des signes d'infection, ce que l'on appelle la propagation pré symptomatique [75].



Figure 15: Transmission de la covid-19 principalement lors de contact rapprochés (34).

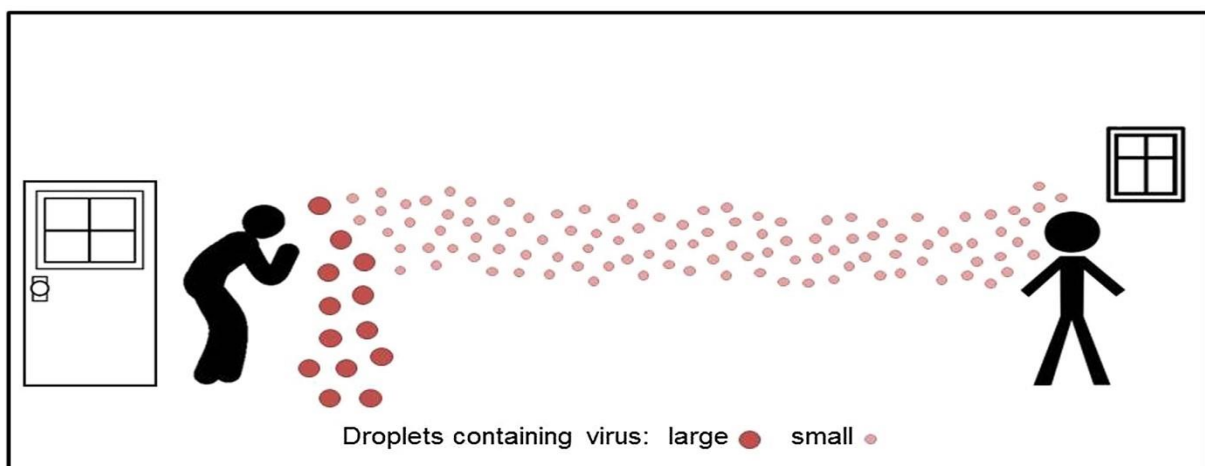


Figure 16: Grosses gouttelettes à contenu viral se déposent près du point d'émission (transmission par gouttelettes), tandis que les plus petites peuvent parcourir des mètres dans l'air [76].

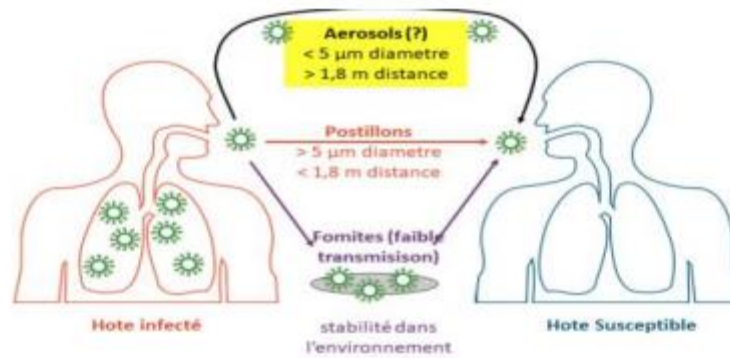


Figure 17: Transmission par aérosol et par fomites [77].

I.9. Physiopathologie

I.9.1. Entrée et réplication virale

Les coronavirus sont des virus à ARN monocaténaire sphéroïdaux d'un diamètre de 80 à 220 nm. La transmission du SRAS-CoV-2 se fait soit par exposition à des microgouttelettes provenant de personnes infectées, soit par transmission par contact via des objets contaminés. Le virus atteint les petites voies respiratoires et les alvéoles, et cible les cellules épithéliales bronchiques et alvéolaires [78].

La glycoprotéine S de surface du virus se lie à l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE-2), une carboxypeptidase membranaire présente dans les voies aériennes distales et les alvéoles, en particulier les pneumocytes de type 2 qui ont la plus forte expression d'ACE-2, ainsi que les macrophages alvéolaires et les cellules dendritiques. L'ACE-2 est également exprimée dans l'endothélium vasculaire, les épithéliums nasals, oral, nasopharyngé et oropharyngé, l'épithélium intestinal, les péricytes cardiaques, les cellules tubulaires proximales rénales et dans la peau, le système réticulo-endothélial et le système nerveux central. L'expression de l'ACE-2 dépend de l'âge, du sexe, de facteurs génétiques et de la présence d'états comorbides tels que l'obésité, une maladie cardiopulmonaire chronique, un cancer et l'utilisation de médicaments immunosuppresseurs [78].

La rénine clive l'angiotensinogène pour produire l'angiotensine I qui est ensuite clivée par l'ACE pour produire l'angiotensine II qui joue un double rôle. L'action par le biais de l'AT1R (récepteur de l'angiotensine II de type 1) facilite la vasoconstriction, le remodelage fibrotique et l'inflammation, tandis que celle par le biais de l'AT2R (récepteur de l'angiotensine II de type 2) entraîne une vasodilatation et une inhibition de la croissance. L'angiotensine II est clivée par l'ACE2 en Ang 1-7 qui contrecarre les effets néfastes de l'axe ACE/Ang II/AT1. Ainsi, l'ACE2 joue principalement un rôle clé pour contrebalancer

physiologiquement l'ACE et réguler l'angiotensine II. L'internalisation de l'ACE2 après l'interaction virale conduit à sa régulation négative et, par conséquent, à la régulation positive de l'angiotensine II. Cette dernière, agissant par l'intermédiaire de l'AT1R, active les voies inflammatoires en aval, entraînant une "tempête de cytokines" qui affecte négativement de nombreux organes [79].

Les cellules épithéliales alvéolaires, les lymphocytes et les cellules endothéliales vasculaires sont les principales cibles des virions. Le virus inhibe la production d'interférons qui font partie des mécanismes de défense cellulaire. La réplication virale libère un grand nombre de virions conduisant à l'infection des cellules cibles voisines et à la virémie, qui provoquent alors une réponse inflammatoire pulmonaire et systémique exagérée respectivement. Ceci explique la présentation clinique du COVID-19 sévère qui est prédominée par un SDRA (Syndrome de détresse respiratoire aiguë), un choc et une coagulopathie [79].

I.9.2. Réponse immunitaire et inflammation

L'infection par le SRAS-CoV-2 déclenche une réponse immunitaire à la fois innée et adaptative. La réponse pro-inflammatoire excessive de la première et la réponse dérégulée de l'hôte de la seconde entraînent des lésions tissulaires. Le dérèglement immunitaire généralisé et incontrôlé qui s'ensuit libère des quantités massives de cytokines et de chimiokines, ce que l'on appelle généralement la "tempête de cytokines" [80].

Les cellules T CD4+ (Cluster of differentiation 4) et CD8+ (Cluster of differentiation 8) sont toutes deux antivirales. Les seconds représentent environ 80 % du total des cellules inflammatoires infiltrées et peuvent tuer les cellules infectées par le virus. Les premiers, en revanche, activent les cellules B dépendantes des T qui produisent des anticorps spécifiques du virus. L'équilibre entre les cellules T naïves et les cellules T mémoires est crucial pour une réponse défensive efficace de l'hôte. Alors que les lymphocytes T naïfs assurent la défense contre les infections nouvelles et non reconnues auparavant, les lymphocytes T à mémoire assurent la médiation de la réponse immunitaire spécifique de l'antigène. Un déséquilibre favorisant l'activité des cellules T naïves par rapport aux cellules T régulatrices contribue à l'hyperinflammation par une libération massive et coordonnée de cytokines. Des changements significatifs sont également observés au niveau des cellules B [80].

La voie du complément joue également un rôle important dans l'hyperinflammation. Le C3a (complement) et le C5a, qui possèdent de puissantes propriétés pro-inflammatoires,

déclenchent le recrutement de cellules inflammatoires et l'activation des neutrophiles. La tempête de cytokines, caractéristique de l'infection par le CoV2 du SRAS, évolue à travers plusieurs voies, comme les voies NF- κ B (Facteur nucléaire- κ B), JAK/STAT (signal transducer and activator of transcription) et la voie d'activation des macrophages, ce qui conduit à la libération d'interleukine-6 (IL-6) et de TNF-alpha (Le facteur de nécrose tumorale). L'IL-6 est un acteur clé de la tempête de cytokines, activant plusieurs types de cellules et formant une boucle de rétroaction positive. La production non régulée à grande échelle d'interleukines, en particulier d'IL-6, stimule en outre plusieurs voies en aval, augmentant la production de réactifs en phase aiguë comme la protéine C-réactive (CRP) [80].

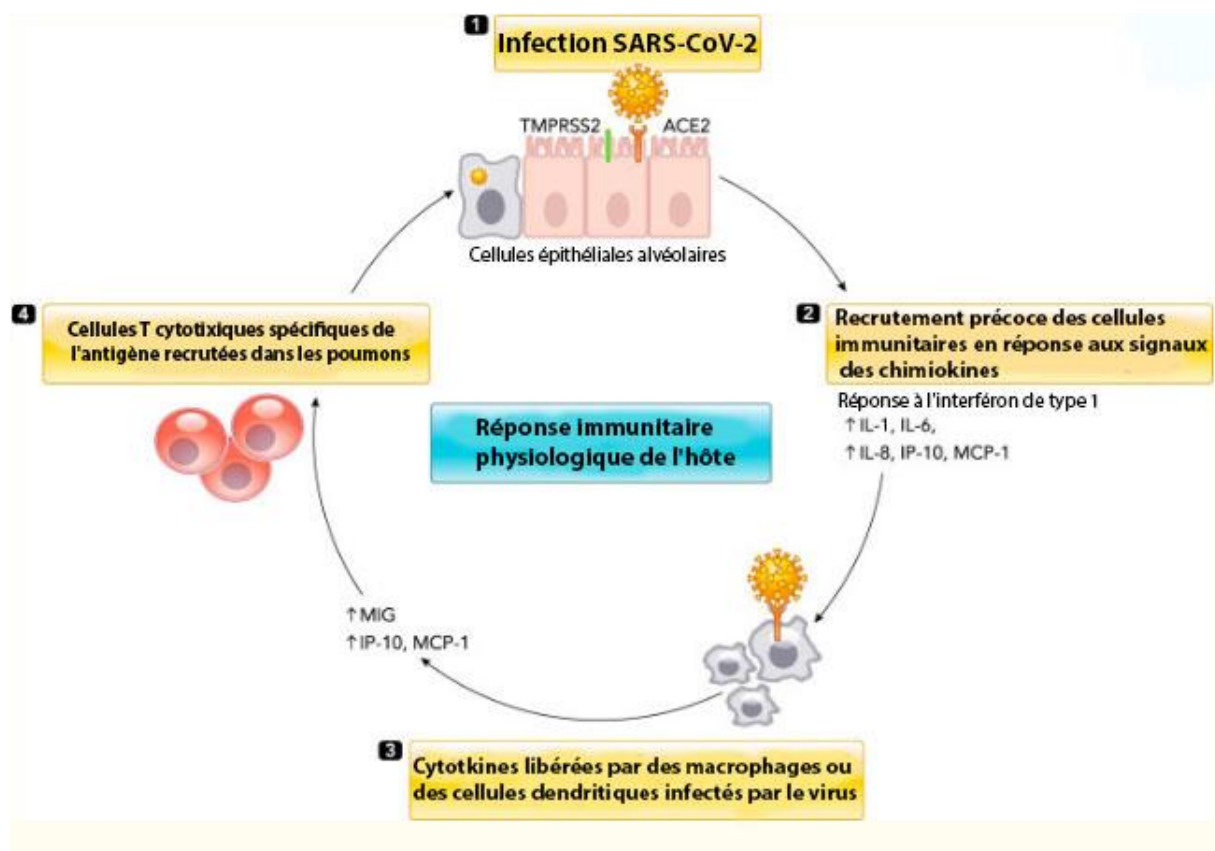


Figure 18: Réponse immunitaire physiologique de l'hôte à l'infection par le SRAS-CoV-2 [81].

1 : le SARS-CoV-2 pénètre dans les cellules épithéliales alvéolaires en se liant à l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) par l'intermédiaire de la protéine spike (S) de surface médiée par la sérine protéase transmembranaire 2 (TMPRSS2).

2 : recrutement pulmonaire de macrophages et de cellules dendritiques en réponse à la libération de chimiokines et de cytokines (phase précoce).

3 : l'infection virale directe des macrophages et des cellules dendritiques pulmonaires provoque l'expression de plusieurs cytokines et chimiokines pro-inflammatoires.

4 : les cellules dendritiques phagocytent le virus dans les poumons, migrent vers les organes lymphoïdes secondaires et activent les lymphocytes T spécifiques de l'antigène, qui se déplacent vers les poumons et détruisent les cellules alvéolaires infectées par le virus [81].

I.9.2.1. Induction d'un orage cytokinique pro inflammatoires marquée et pathogène

Plusieurs études de cohorte ont observé des niveaux nettement élevés de cytokines et de chimiokines pro-inflammatoires circulantes, en corrélation significative avec la gravité de la maladie et la mortalité (35) [82]. Notamment, des taux accrus d'IL-6, IL-2, IL-7, IL-10, de facteur de stimulation des colonies de granulocytes (G-CSF), d'IP-10, de MCP1, d'IFN γ , de protéine inflammatoire macrophagique 1 α (MIP1 α) et de facteur de nécrose tumorale (TNF) ont tous été impliqués dans la gravité du COVID-19, ce qui suggère une réponse combinée des cellules T-helper de type 1 (Th1) et (Th2) [83]. Notamment, les concentrations de cytokines observées chez les patients hospitalisés atteints de COVID-19 sont rarement élevées dans la même mesure que dans le cas de la lymphohistiocytose hémophagocytaire secondaire et du syndrome de libération de cytokines après un traitement par cellules CAR-T (chimeric antigen receptor) [84].

En plus de la libération de cytokines inadaptées, des élévations des marqueurs biochimiques plus traditionnels de l'infection aiguë, notamment la protéine C-réactive (CRP) et la ferritine, ainsi que des diminutions continues des lymphocytes et des élévations significatives des neutrophiles, sont évidentes [85] [86]. À ce titre, le rapport neutrophiles/lymphocytes semble être un indicateur utile pour le pronostic et la gestion de la maladie [87].

Les mécanismes à l'origine de la lymphopénie progressive dans les cas graves de COVID-19 restent peu clairs, bien que la redistribution des lymphocytes T via le recrutement pulmonaire, l'épuisement, ainsi que la déplétion par l'apoptose médiée par le TNF- α ou même les lésions cytopathiques directes aient été suggérés [88] [89]. Il est également important de noter que l'infiltration des cellules immunitaires peut conduire à la sécrétion excessive de protéases et d'espèces réactives de l'oxygène, favorisant des dommages supplémentaires et une hyperinflammation [90]. En outre, il a été proposé que l'infection virale directe de cellules immunitaires telles que les monocytes et les macrophages contribue à la dérégulation de la réponse immunitaire [91]. Enfin, des données récentes suggèrent également que les titres

d'anticorps spécifiques du SRAS-CoV-2 sont élevés chez les patients atteints d'une maladie grave [92]. On ne sait pas si l'augmentation de la prévalence des anticorps chez les patients atteints de la forme sévère du COVID-19 suggère un potentiel renforcement dépendant des anticorps (ADE) ou est simplement le résultat d'une plus grande exposition aux antigènes viraux. D'autres études sont nécessaires pour évaluer la contribution des anticorps à la réponse physiologique et pathogène de l'hôte [93] [94].

Chapitre 2

*Diagnostic et
traitement du Covid-19*

I. Diagnostic clinique

La présence de COVID-19 se manifeste par plusieurs symptômes, allant de symptômes asymptomatiques/légers à une maladie grave et à la mort [95].

Le coronavirus est la présence d'ARN viral dans l'écouvillon nasopharyngé avec l'absence des signes cliniques. En raison du coronavirus suggestif, la gravité de cette maladie dépend de l'âge, de l'insusceptibilité, de la nutrition et de l'état du patient général [96].

I.1. Présentation clinique

La maladie du SRAS-CoV-2 semble progresser en quelques étapes :

- Une phase d'incubation suivie d'une phase symptomatique qui apparaît dans un milieu de 5 jours et qui influencerait 70 % des patients contaminés.
- Une phase d'aggravation des effets secondaires respiratoires qui est concevable et environ 3,4% des patients ont un SDRA moyen de 8 jours après l'effet secondaire primaire [96].

I.2. Infection symptomatique légère à modérée

Dans une structure symptomatique, les patients présentent des effets secondaires d'une maladie virale de la voie aérienne supérieure. Les signes et les symptômes d'appel de la COVID-19 sont variés. La plupart des personnes présentent :

- **fièvre** (83-près de 100 %), **une fatigue** (44--70%), **un essoufflement** (31--40%), **une toux** (59--82%), **une anorexie** (40--84%) et **des myalgies** (11--35%) [97].
- Des migraines observées en moyenne dans 25% des cas, en général de type tensives, souvent postérieures, uni ou bilatérales, troubles cognitifs, troubles sensoriels [98], problèmes du sommeil, des cas et discombobulation dans environ 10 à 15% des cas [96].
- Quelques patients ont manifesté des effets secondaires gastro-intestinaux, avec relâchement des intestins (diarrhée) (3,8 %) et des vomissements (5,0 %) [99]. Changement de conscience (coma, confusion, somnolence) peut également être présente lorsque les patients sont confessés à la clinique médicale, et est pour la plupart liée à des effets secondaires incertains, y compris mal de gorge, obstruction nasale, ont en outre été pris en compte [97].
- Une déficience de l'odorat (anosmie) ou le goût (agueusia), qui va avant le début des effets respiratoires, a également été décrit [100], [101], [102].

- La dyspnée est un symptôme débilitant et fréquent chez les patients atteints d'une maladie avancée. Comme plusieurs rapports ont maintenant montré que la dyspnée est fréquemment faible ou absente chez les patients souffrant de COVID-19, malgré des changements physiologiques et anatomiques sévères dans les poumons, il est devenu clair que COVID-19 affecte la façon dont la dyspnée est perçue [103].

Dans les types modérés de COVID-19, les effets secondaires respiratoires, par exemple, la sensation et la toux d'un souffle sont disponibles, sans indication de pneumonie grave. Quelques patients qui ont des symptômes secondaires commençant doucement pourraient montrer une détérioration de leurs effets secondaires au cours de la principale période de sept jours de mouvement d'infection [103].

I.3. Les infections asymptomatiques

Les informations spécifiques qui caractérisent les patients asymptomatiques restent inconnues. Comme indiqué par l'étude précédente, la fièvre comme l'un des symptômes dominants de COVID-19 a été identifiée chez seulement 43,8 % des patients lors de la présentation, tandis que 88,7 % des patients ont développé une fièvre après l'hospitalisation, ce qui indique que certains cas asymptomatiques de COVID-19 avant l'admission peuvent développer des symptômes pendant l'hospitalisation [104].

Cependant, peu d'études ont rapporté des patients infectés par le SRAS-CoV-2 complètement asymptomatiques tout au long de l'évolution de la maladie [104].

II. Diagnostic biologique

Pour inhiber la transmission du SRAS-CoV-2, le dépistage des patients, la recherche des contacts et la mise en quarantaine de leurs contacts étroits ont été utilisés comme interventions non pharmaceutiques majeures. Les avantages des tests antigéniques, tels que le faible coût et la rapidité d'exécution, peuvent permettre l'identification rapide d'un plus grand nombre de personnes infectieuses [105]. Plusieurs options de tests diagnostiques du COVID-19 sont disponibles, il s'agit [106] :

II.1. RT-PCR

RT-PCR (reverse transcription-polymerase chain reaction) est une version de la technique de PCR produite sans équivoque pour l'identification de l'ARN (génomique). RT-PCR est une méthode faible et rapide qui produit des résultats en quelques heures à haut débit [107]. Ces dispositifs utilisent généralement un système en tubes fermés [108].

Le test PCR est fiable mais nécessite un échantillonnage approprié, c'est-à-dire qu'un écouvillon flexible doit être dirigé à travers la cavité nasale pour atteindre le nasopharynx [109].

Le résultat peut être obtenu généralement en quatre heures [109].

Il est situé 5 à 6 cm en arrière de la narine. Cette technique d'échantillonnage, non sans les risques doivent être basés sur une bonne connaissance des repères anatomiques [110].

La technique RT-PCR consiste à distinguer le génome du SRAS-COV2 fait de corrosif nucléique près ADN appelé ARN. Des fragments nucléiques corrosives partie intégrante de certains groupes d'ARN notables de l'infection, de cette façon, une enzyme appelé transcriptase inverse (par la suite le "RT" de RT-PCR [111].

Donc La technique est basée sur deux réactions consécutives :

- Conversion de l'ARN en ADN complémentaire (ADNc) par l'enzyme de transcription inverse
- Amplification de l'échantillon d'ADNc par réaction en chaîne par polymérase à l'aide d'amorces spécifiques au gène et de sondes d'hydrolyse marquées par fluorescence.

La première étape produit des matrices d'ADN à utiliser dans la deuxième étape, où le nombre de copies de l'ADN est augmenté tout au long des cycles thermiques répétés. Les amorces spécifiques au gène guident la deuxième réaction pour l'amplification de la région sélectionnée uniquement sur le génome tandis que les sondes produisent des signaux fluorescents à chaque amplification réussie des régions du gène, permettant un système de réaction quantifiable [112].

Les résultats étaient considérés comme positifs si la valeur seuil du cycle était inférieure à 37 et que l'échantillon était positif pour les gènes ORF1ab et N, négatif si la valeur seuil du cycle était supérieure à 40, et un nouveau test était recommandé dans le cas contraire [113].

Chez certaines personnes qui ne sont plus asymptomatiques, un test d'écouvillonnage de fond de fosse nasale peut être négatif, mais un test de sécrétions bronchiques peut rester positif pendant des jours, voire des semaines [114].

II.1.1. Limites de la PCR

La faiblesse de la PCR est indiquée dans les points suivants. Des amplifications non spécifiques (c'est-à-dire faussement positives) et faussement négatives sont souvent obtenues.

Les amorces conçues peuvent réagir de manière croisée avec des acides nucléiques non spécifiques d'autres virus, bactéries et contaminations dans un laboratoire, ce qui peut augmenter les résultats faussement positifs [115].

D'autre part, des résultats faussement négatifs sont facilement produits par des techniciens non qualifiés. Les résultats faussement négatifs peuvent également être causés par des mutations dans le gène cible [115].

II.2. Test antigénique

Les tests antigéniques sont utilisés pour donner un résultat plus accessible, sensible et rapide que le PCR puisqu'il est en général disponible en moins de 30 minutes [116].

Les tests directs qui détectent un composant des particules virales, en l'occurrence des protéines virales exprimant des antigènes (36).

II.2.1. Procédure d'utilisation

1. Obtenir l'échantillon nasopharyngé en insérant l'écouvillon dans la cavité nasale et en le tenant parallèle au palais. Frottez-le doucement et roulez-le et sortez-le;
2. Insérez l'écouvillon dans le tampon d'extraction, tournez-le et retirez-le tout en pressant les côtés du tube à essai afin d'extraire le plus de liquide possible ;
3. Revisser le bouchon bleu sur le flacon contenant l'échantillon ;
4. Appliquer 3 gouttes de l'échantillon extrait et attendre 15 minutes avant de lire le résultat (Figure 19) (37).

II.2.2. Interprétation des résultats

Comment prouver que le test a fonctionné correctement ?

Une ligne colorée apparaîtra dans la région de contrôle (C) sur le dispositif de test, indiquant que le test s'est déroulé correctement. L'absence de ligne colorée suggère de répéter le test avec un nouvel appareil et un nouvel échantillon (Figure 20) (37).

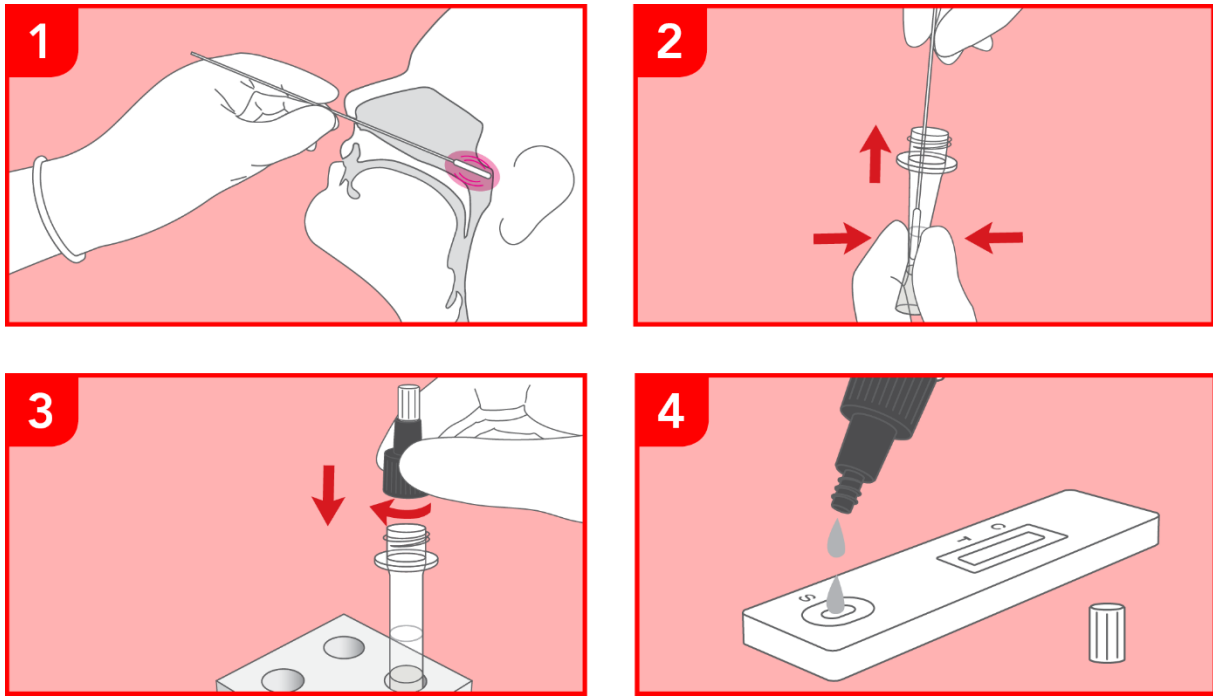


Figure 19 : Schéma qui représente les procédures d'utilisation (37).

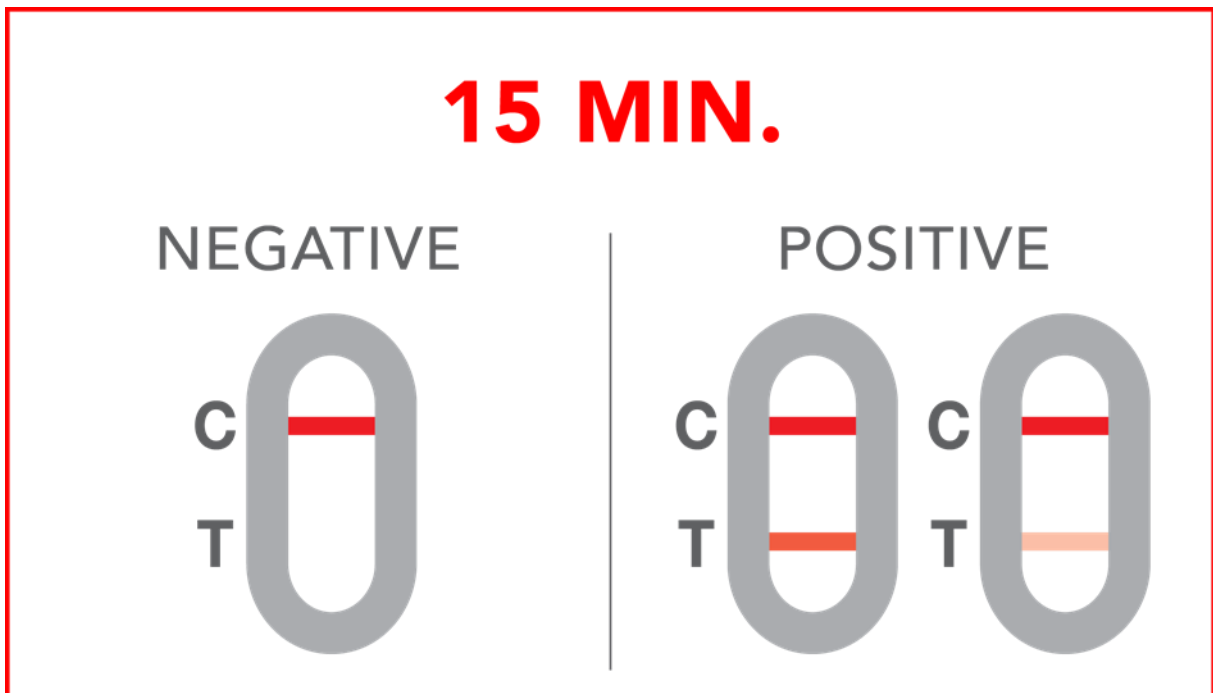


Figure 20 : Schéma qui représente les résultats du test antigénique (37).

- Négatif : aucun antigène du SRAS-CoV-2 n'a été détecté dans l'échantillon ou leur concentration est inférieure à la limite de détection.
- Positif : des antigènes du SRAS-CoV-2 ont été détectés dans l'échantillon, d'où une possible infection en cours (37).

II.3. Test sérologique

Les tests sérologiques distinguent les anticorps spécifiques dans le sang contre le SRAS-CoV-2 (agent du COVID-19) démontrant que la personne a été contaminée et a développé des anticorps explicites à la lumière de la maladie [117]. En règle générale, ces tests combinés igG-IgM (Immunoglobulin) ont une sensibilité de 88,66% et une explicité de 90,63% [118]. Les anticorps IgG détectables dans le sang à partir du 15^{ème} jour après le début des effets secondaires [117]. Par contre, les anticorps de type IgM sont reconnaissables dans le sang à partir du 6^{ème} jour [119].

Les tests sérologiques permettent uniquement de déterminer si une personne a développé des anticorps contre l'infection virale, c'est-à-dire si la personne a déclenché une réponse immunitaire contre le virus. Cependant, ils n'ont pas été en mesure de déterminer si la personne était contagieuse [120]. En effet, la séroconversion ne s'est pas accompagnée d'une réduction de la charge virale [121]. Il n'y a pas de corrélation établie entre la production d'anticorps et la présence de virus infectieux [120].

II.3.1. Différents types de tests sérologiques

Différents types de tests sérologiques disponibles Trois types de tests sérologiques Covid-19 sont agréés et recommandés par le CNR (Centre National de Référence) (38) :

II.3.1.1. Tests sérologiques ELISA

Sont les tests classiques les plus couramment utilisés, Ils fonctionnent par une analyse de sang et peuvent être réalisés en laboratoire (38), avec une durée moyenne de test comprise entre 2 et 8 heures [122].

II.3.1.2 .Tests automatisés effectués en laboratoire, TDR (tests de diagnostic rapide)

II.3.1.3. TROD (Directed Test for Rapid Diagnostics)

Peut être réalisé par un ambulancier en dehors du laboratoire ou dans une pharmacie, avec juste une goutte de sang. Les résultats de ces deux derniers tests sont obtenus en quelques minutes [123].

II.3.1.4. Immuno-essai par chimioluminescence (CLIA)

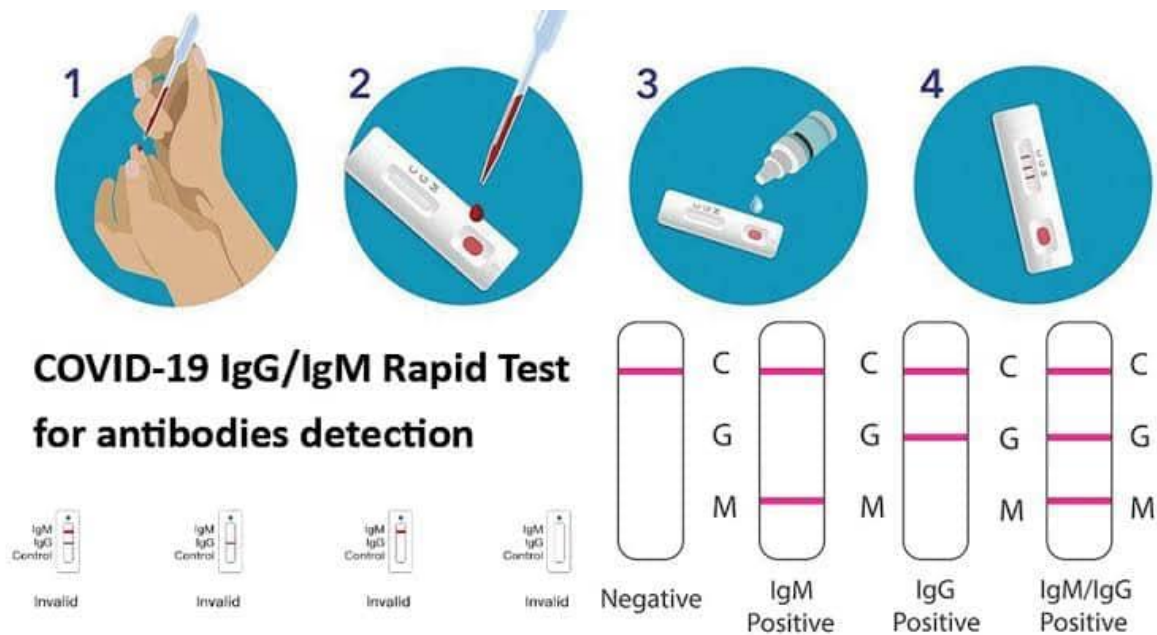


Figure 21: Test rapide COVID-19 IgG/IgM (39).

II.3.2. Type de prélèvement : Prélèvement sanguin

- Résultat positif : indique que des anticorps IgM et/ou IgG anti-SARS-CoV-2 ont été détectés. Ce résultat indique une infection récente ou passée par le COVID-19. La présence d'anticorps anti-SARS-CoV-2 n'indique pas une protection contre l'infection par le SARS-CoV-2 (40).
- Résultat négatif : Indique qu'aucun anticorps anti-SARS-CoV-2 IgM et/ou IgG n'a été détecté dans votre échantillon. Un résultat négatif n'exclut pas une infection par le SRAS-CoV-2 et peut être dû à un prélèvement prématuré après infection ou à un patient immunodéprimé (40).

II.4. Examen biologique

Les tests biochimiques recommandés ne sont pas spécifiques et sont généralement utilisés pour rechercher des comorbidités et déterminer la gravité des maladies infectieuses. Cependant, ces tests sont essentiels pour évaluer la gravité de la COVID-19 et surveiller la progression de la maladie [124].

II.4.1. NFS complète

La Numération formule sanguine(NFS) est un examen biologique utilisé pour pour détecter les co-infections bactériennes, la décroissance de la réponse immunitaire [124].

Ces paramètres peuvent inclure des lymphocytes hyperfluorescents (HFL) [125] et des lymphocytes synthétisant des anticorps (AS-LYMP) [126] ou des paramètres connexes calculés tels que le nombre des globules blancs (WBC) multipliés par le nombre des lymphocytes. La diminution de L'hémoglobine et des plaquettes sont rares [127].

Ses différents paramètres sont évalués lors d'un hémogramme [127].

II.4.1.1. Lymphocytes :

Les lymphocytes sont un type des globules blancs circulants qui constituent généralement entre 20 à 40 %. Ils sont petits et proviennent des organes lymphoïdes, leur nombre est généralement supérieur à 1 500 cellules par microlitre de sang chez l'adulte, tandis que chez l'enfant il est supérieur à 3 000 cellules par microlitre (41).

Ils sont séparés en trois groupes : Deux sont principalement des lymphocytes B et T, et le troisième est des lymphocytes du groupe NK (natural killer). (Mille). Le rôle de ces lymphocytes dans la défense contre l'agression infectieuse est prépondérant, notamment la protection contre les bactéries, les virus, et les parasites... (41).

Le taux de lymphocytes est calculé à partir d'une formule sanguine complète avec une simple prise de sang. Soit des examens de routine soit des examens guidés par des signes infectieux. Le taux normal de lymphocytes soit être compris entre 1500 et 4000/ mm³ soit entre 20 et 40% du nombre total de globules blancs (41).

II.4.1.2. Globules blancs ou leucocytes:

Les plaquettes blanches sont des cellules immunitaires qui protègent le corps contre les agressions extérieures par les micro-organismes (microbes, infections, champignons...) et qui détruisent les cellules étrangères (maladies par exemple). Les valeurs normales se situent entre 4 et 10 G/L (42).

II.4.1.3. Globules rouges:

Les globules rouges ont une durée de vie de 120 jours. Ils sont fabriqués en permanence par la moelle osseuse qui pénètre dans la circulation sanguine, d'abord sous une forme immature (réticulocytes) (43).

II.4.1.4. Hémoglobine :

C'est une protéine présente dans les globules rouges. Les valeurs normales se situent entre 16,5 g/dL chez l'homme, et 12 et 16 g/dL chez la femme (44).

II.4.1.5. Plaquettes :

Ce sont des éléments circulant dans le sang et permettant sa coagulation. Les valeurs normales se situent entre 150 000 et 400 000/mm³ (44).

II.4.2. D-dimères

Le D-dimère est un sous-produit du processus de coagulation et de dégradation du sang qui peut être mesuré par l'analyse d'un échantillon de sang. Les D-dimères sont libérés lorsqu'un caillot sanguin commence à se décomposer [128]. Souvent utilisée pour diagnostiquer la dissémination intravasculaire coagulation [129].

II.4.3. CRP

La CRP est une protéine pentamérique synthétisée par le foie, dont le taux augmente en réponse à une inflammation. La CRP est une protéine réactive en phase aiguë qui est principalement induite par l'action de l'IL-6 sur le gène responsable de la transcription de la CRP pendant la phase aiguë d'un processus inflammatoire/infectieux [130].

La CRP a des propriétés à la fois pro-inflammatoires et anti-inflammatoires. Elle joue un rôle dans la reconnaissance et la clairance des pathogènes étrangers et des cellules endommagées en se liant à la phosphocholine, aux phospholipides, à l'histone, à la chromatine et à la fibronectine [130]. Sa concentration plasmatique augmente au cours des états inflammatoires, une caractéristique qui est utilisée depuis longtemps à des fins cliniques [131].

II.4.4. VS

Taux de sédimentation érythrocytaire élevé : La vitesse de sédimentation est un test qui mesure la vitesse de chute des globules rouges dans un échantillon de sang laissé à la verticale [132].

Une vitesse de sédimentation élevée est un signe d'infection. Elle serait observée chez 41,8% des patients Covid-19 (intervalle de confiance à 95% :0,0–92,8) [132].

II.4.5. LDH

Le lactate déshydrogénase (LDH) est une enzyme importante dans la voie métabolique anaérobie. La fonction de cette enzyme est de catalyser la conversion réversible du lactate en pyruvate, tout en réduisant le NAD⁺ en NADH et inversement [133] [134].

II.4.6. Glycémie

La glycémie fait référence à la concentration de sucre ou de glucose dans le sang. C'est l'un des paramètres les plus importants de l'homéostasie, car le glucose est nécessaire pour fournir de l'énergie métabolique à de nombreuses fonctions cellulaires (45). Elle effectuée après une période de 12 heures sans manger ni boire, excepté de l'eau (46).

Pour une personne non diabétique, la glycémie normale est comprise entre 70 et 110 mg/dl après une période de jeûne. Une glycémie à jeun élevée correspond à une valeur de 126 mg/dl, ce qui mène au diagnostic de diabète. Il est important d'effectuer une seconde prise de sang afin de s'assurer de la véracité des résultats (46).

II.4.7. Ionogramme sanguin

L'ionogramme sanguin est une analyse médicale d'un échantillon de sang (47) permettant de contrôler l'équilibre hydro-électrolytique assuré par les reins, la peau, les systèmes respiratoire et digestif (48).

Cette analyse indique la concentration des principaux composants ioniques du sang analysé : sodium (Na), potassium (K), chlore (Cl) (48), qui interviennent dans le maintien de la pression osmotique, pression minimale nécessaire pour filtrer certaines molécules (49). Parce qu'il indique également la concentration de calcium (Ca) et de bicarbonate (CO₃) dans le plasma (48).

II.4.8. Ferritine

La ferritine, une protéine majeure de stockage du fer, est essentielle à l'homéostasie du fer et est impliquée dans un large éventail de processus physiologiques et pathologiques. En médecine clinique, la ferritine est principalement utilisée comme marqueur sérique des réserves totales de fer de l'organisme. Le dosage de la ferritine mesure indirectement la quantité de fer dans le sang [135].

Dans les cas de carence et de surcharge en fer, la ferritine sérique joue un rôle essentiel dans le diagnostic et la prise en charge. Un taux élevé de ferritine sérique et tissulaire est lié aux maladies coronariennes, aux tumeurs malignes et aux mauvais résultats obtenus après une transplantation de cellules souches [135].

II.4.9. Albumine

L'albumine est la protéine la plus abondante (60%) dans le sang. Il est fabriqué à partir de cellules hépatiques, car il peut également provenir de la nourriture. L'albumine joue un rôle

majeur dans le maintien de la pression osmotique sanguine (la pression osmotique causée par les protéines). La détermination de l'albumine sérique ou de l'albuminémie est utilisée pour détecter une maladie du foie ou des reins. Il est également utilisé pour vérifier la quantité de protéines dans le sang. Si des concentrations anormales de certains électrolytes, tels que le calcium, sont suspectées, votre médecin peut prescrire un test d'albumine. En présence d'œdème, un test d'albumine peut également être nécessaire (50).

II.4.10. Cytokines

Les cytokines jouent un rôle majeur dans les réponses immunitaires, l'inflammation, la cicatrisation des plaies et l'hématopoïèse. Ils interviennent dans la physiopathologie, la pathologie infectieuse, allergique et cancéreuse des maladies auto-immunes. Ils constituent des cibles thérapeutiques pleinement développées. Dans le cadre d'études cliniques, nous présenterons le dosage des principales cytokines : interleukine-1 α , interleukine-1 β , interleukine-2, interleukine-4, interleukine-6, interleukine-8, interleukine-10, facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF), l'interféron gamma, le facteur de croissance épidermique (EGF), la protéine chimiotactique des monocytes de type 1 (MCP-1) et le TNF α . Ces tests sont disponibles pour la biologie médicale depuis le 1er octobre 2018 et peuvent aider au pronostic et au suivi du traitement [136].

II.4.11. Urée créatinine

L'urée est un produit de la dégradation des protéines qui est éliminé par les urines. Les taux d'urée dans le sang sont donc un reflet de la fonction rénale, et, dans certaines conditions, de l'apport alimentaire en protéines ainsi que du fonctionnement du foie. Toutefois, on a généralement recours au dosage de la créatinine sanguine et au calcul du taux de filtration glomérulaire estimé (TFGe) plutôt qu'au dosage de l'urée pour évaluer la fonction rénale (51).

Mesurer les taux sanguins et urinaires d'urée permet d'identifier un éventuel dysfonctionnement des reins. Le dosage urinaire d'urée (réalisé sur les urines des 24 heures) est complémentaire d'un dosage de l'urée sanguine (urémie) (52).

II.4.12. Troponine

Est une substance protéique qui entre dans la constitution des fibres musculaires et régule leur contraction, y compris au niveau du muscle cardiaque (53).

II.4.13. Alanine aminotransférase (ALT)

L'ALT, qui signifie alanine transaminase, est une enzyme présente principalement dans le foie. Lorsque les cellules du foie sont endommagées, elles libèrent de l'ALT dans la circulation sanguine. Un test ALT mesure la quantité d'ALT dans le sang. Des taux élevés d'ALT dans le sang peuvent indiquer un problème de foie, même avant que vous ne présentiez des signes de maladie hépatique, comme la jaunisse, une affection qui fait jaunir la peau et les yeux. Un test sanguin d'ALT peut être utile pour la détection précoce d'une maladie du foie (54).

II.4.14. Aspartate aminotransférase (AST)

L'AST (aspartate aminotransférase) est une enzyme que l'on trouve principalement dans le foie, mais aussi dans les muscles et d'autres organes de votre corps. Lorsque les cellules qui contiennent l'AST sont endommagées, elles libèrent l'AST dans votre sang. Une analyse sanguine de l'AST mesure la quantité d'AST dans votre sang. Ce test est généralement utilisé pour aider à diagnostiquer une atteinte ou une maladie du foie (55).

II.5. Imagerie médicale

II.5.1. TDM

La tomodensitométrie (TDM) est un examen d'imagerie médicale qui peut aider à distinguer un large assortiment d'anomalies ou des maladies qui infectent n'importe quelle partie du corps est utilisé pour recueillir une progression des images de rayons X pour faire des images 3D définies des organes, tissus, os et veines du corps. Certains filtres CT (circonférence thoracique) nécessitent un spécialiste du contraste [137].

Au cours de la TDM, une substance apparente sur les radiographies (agent de contraste radio-opaque) peut être injectée dans la circulation ou gérée par voie orale, pour expliquer l'idée d'irrégularités thoraciques spécifiques. La TDM haute résolution et la TDM spiralee sont des méthodes de TDM plus spécifiques qui peuvent donner des images tridimensionnelles. La TDM haute résolution permet de mieux comprendre les maladies pulmonaires (56). Généralement, les TDM sont effectués après une inspiration profonde. Dans certains cas, les images TDM sont acquises après que les personnes respirent et expirent pour imaginer plus facilement de petites routes d'aviation (56).

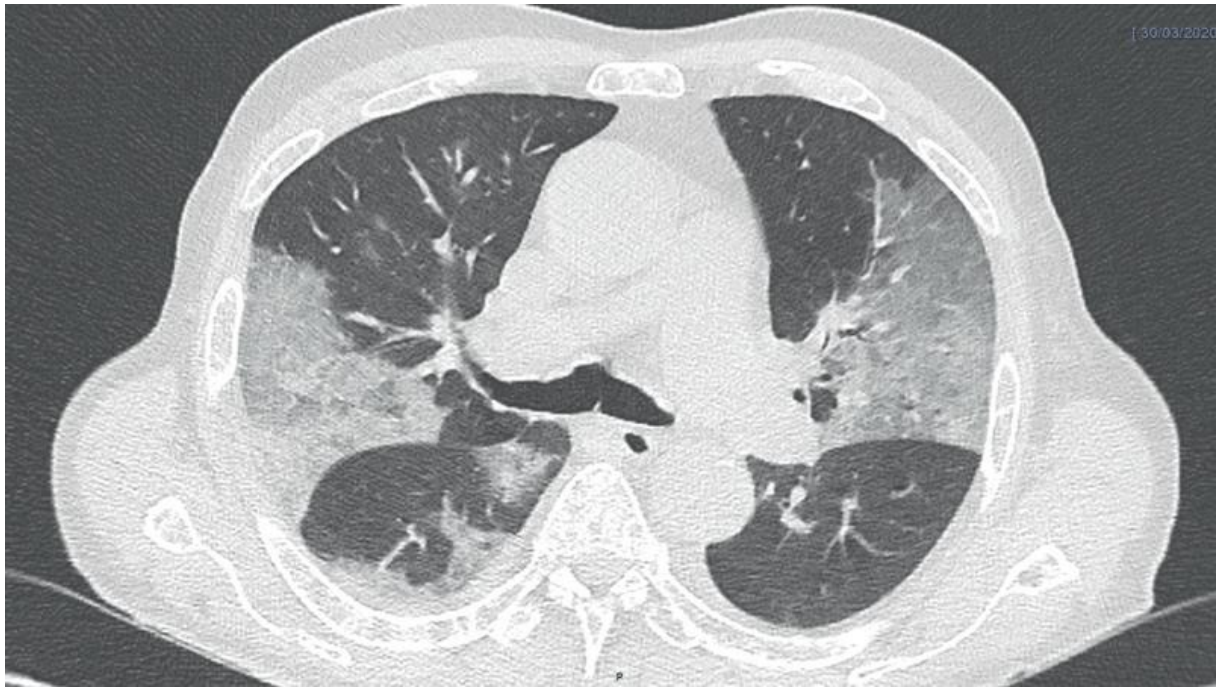


Figure 22 : TDM images de condensation avec verre dépoli, bilatérales, prédominant en périphérie dans un contexte de COVID + (57).

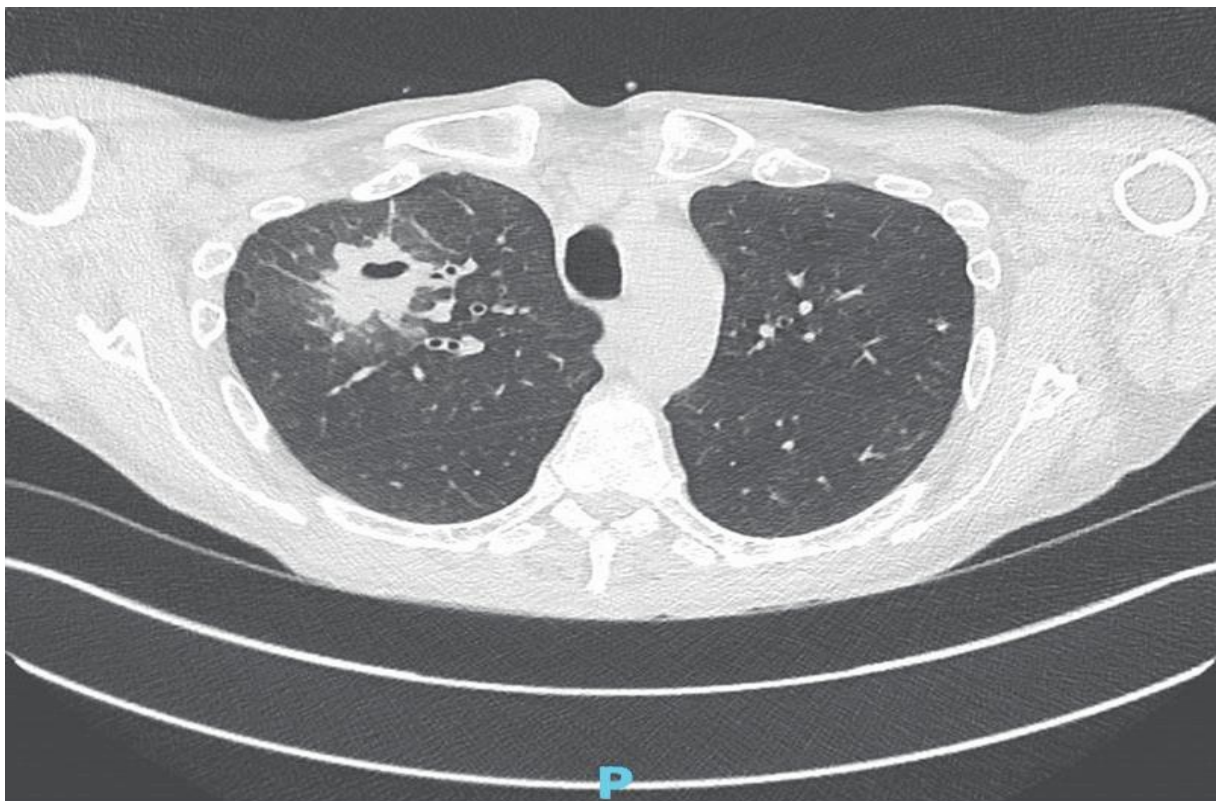


Figure 23 : TDM : image de nodule excavé évoquant un abcès chez un malade COVID-19 (57).

II.5.2. Rx thorax

La rx thorax (radiographie du thorax) est un examen d'imagerie utilisée pour fournir des bonnes images pour les poumons, les structures environnantes, les contours cardiaques et les gros vaisseaux sanguins... (56). Les clichés de rx thorax procurent des images des structures situées à l'intérieur et autour du thorax et permettent d'identifier les anomalies du cœur, du parenchyme pulmonaire, de la plèvre, des cavités pleurales et de la paroi thoracique... [138].

Une radiographie du thorax peut également en gros découvrir une pneumonie, un cancer du poumon, une maladie aspiratrice obstructive constante, un collapsus pulmonaire (atélectasie) et la présence d'air (pneumothorax) ou de liquide (épanchement pleurale) ... (56).

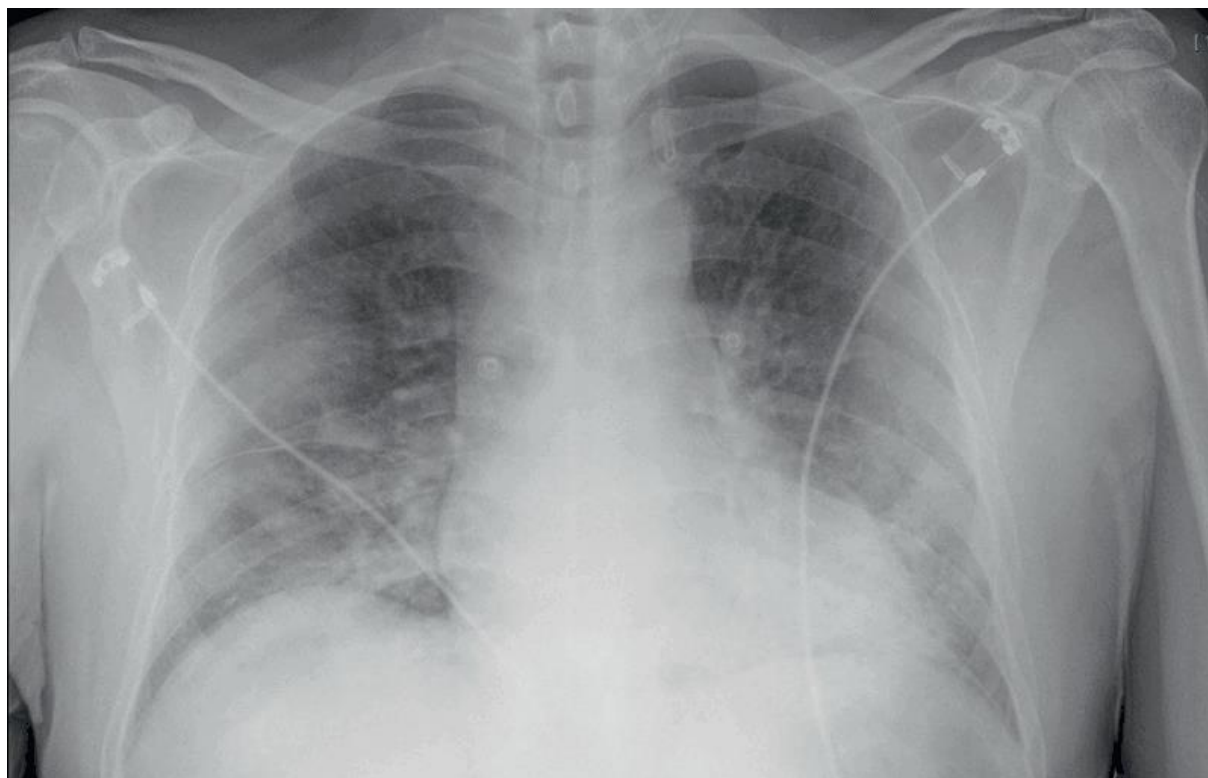


Figure 24 : Radiographie de thorax : pneumopathie alvéolo- interstitielle bilatérale prédominant aux bases chez un COVID + (57).

Des études suggèrent que la tomographie thoracique de routine est un outil utile pour le diagnostic précoce de l'infection à COVID-19, en particulier dans les contextes où la disponibilité de la réaction en chaîne par polymérase à transcription inverse (RT-PCR) est limitée. L'imagerie est essentielle pour évaluer la gravité et la progression de la maladie dans l'infection à COVID-19. Les radiologues doivent connaître les caractéristiques et les schémas des manifestations d'imagerie de la nouvelle infection par le COVID-19. Une variété de

caractéristiques d'imagerie a été décrite dans des syndromes similaires associés à des coronavirus. En raison de la propagation alarmante de l'épidémie de COVID-19 dans le monde, il est nécessaire de comprendre l'importance de l'évaluation de l'imagerie thoracique par tomodensitométrie [139].

II.5.3. Échographie pulmonaire

Semble intéressante pour le dépistage des patients suspects de SAU (Service d'accueil des urgences): condensation pulmonaire sous-pleurale, en particulier dans la partie postéro-inférieure du poumon, lignes B larges et parfois épaississement pleural irrégulier (Figure 24) (57).

L'échographie pulmonaire est très utile dans la gestion de la pneumonie COVID-19 en soins intensifs, en raison de son évaluation non invasive et de l'observation dynamique des lésions pulmonaires. Elle peut montrer un profil typique de pneumonie interstitielle ; dans le cas du COVID-19, elle concerne principalement les zones pulmonaires périphériques. L'échographie pulmonaire peut être utilisée pour évaluer rapidement la gravité de la pneumonie du SRAS-CoV-2, pour suivre l'évolution de la maladie au cours du suivi et pour surveiller les manœuvres de recrutement pulmonaire. En outre, l'échographie peut suivre la réponse à la ventilation en position couchée et le contrôle de la thérapie par membrane extracorporelle [140].

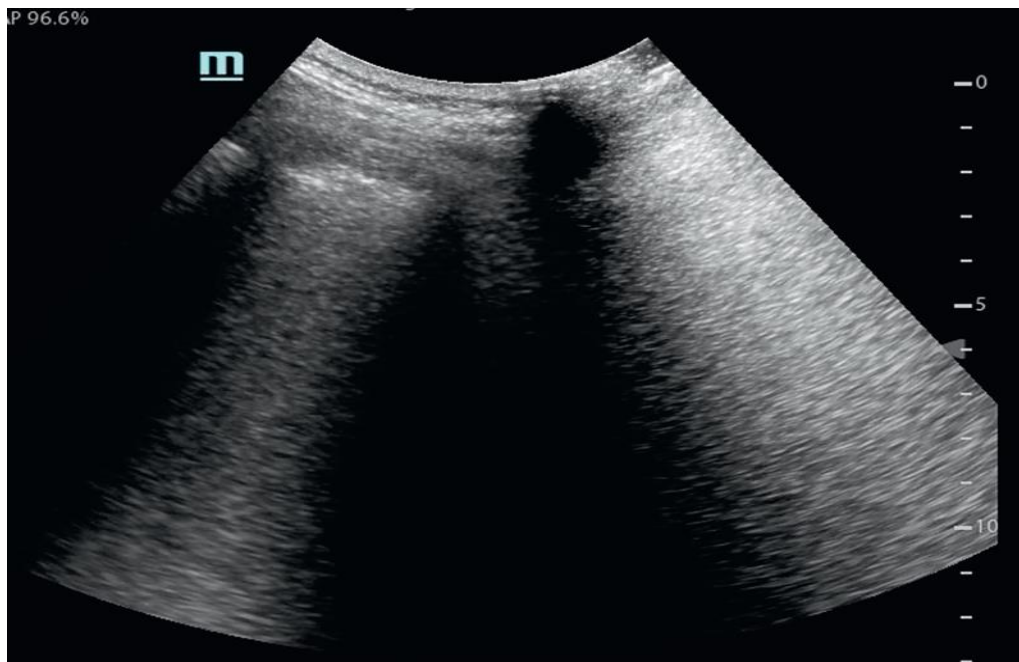


Figure 25 : Échographie thoracique : image du rideau avec atténuation des lignes A avec larges lignes B (57).

III. Différentes phases du Covid-19

Outre les examens de biologie moléculaire qui restent princeps dans le diagnostic de la maladie (RT-PCR) et le suivi de la pandémie (criblage, séquençage), d'autres examens ont prouvé leur utilité en particulier dans les formes symptomatiques et sévères ayant nécessité une prise en charge médicale. Si l'on découpe l'évolution de l'infection en 4 stades, des résultats anormaux sont plus fréquemment attendus ou retrouvés [141].

- **Stade 1 ou début de l'infection** : il s'agit de la phase d'invasion virale sans réponse inflammatoire importante. Les anomalies les plus fréquentes touchent l'hémostase (allongement des temps de coagulation et élévation des d-dimères) et éventuellement les marqueurs de lyse et renouvellement cellulaire (LDH) [141].
- **Stade 2 Phase pulmonaire** : L'invasion virale au niveau de l'épithélium respiratoire et s'y ajoute une réaction inflammatoire croissante. En plus des anomalies à l'imagerie on peut retrouver des anomalies gazométriques et une élévation modérée de la PCT (Procalcitonine) (si très élevée, probable surinfection bactérienne). Une élévation des neutrophiles et des monocytes sanguins est fréquente [141].
- **Stade 3 Phase hyperinflammatoire** : Elévation des cytokines et en particulier de l'IL-6 en plus des protéines inflammatoires classiques, en cas de défaillance d'organes, élévation des spécifiques (troponine...) [141].
- **Stade 4 Phase résolutive** : Elévation des Ac (IgM, IgA, IgG), puis plateau ou décroissance plus ou moins rapide selon la sévérité de l'infection et le terrain immunitaire avec acquisition d'une immunité plus ou moins neutralisante et durable selon les cas [141].
- La démonstration de la valeur pronostique de ces tests de routine et leur intérêt pour la prise en charge optimale des formes à risques ou graves de Covid doit donc être rappelée [141].

IV. Prévention médicale

L'OMS a déclaré que l'éducation, l'isolement, la prévention, le contrôle de la transmission et le traitement des personnes infectées sont les étapes essentielles du contrôle des maladies contagieuses comme la COVID-19 (58).

Il est possible de minimiser la propagation de l'infection en faisant les recommandations suivantes [142] :

- Rester chez soi (quarantaine à domicile) et éviter tout contact direct avec une personne saine (éventuellement des patients asymptomatiques) ou infectée, ce que l'on appelle le blindage;
- éviter les déplacements non essentiels ; respecter les règles de distanciation sociale, comme éviter les lieux publics bondés et maintenir une distance d'au moins deux mètres entre chaque personne, surtout si elle tousse ou éternue ;
- éviter de serrer la main des autres lorsqu'on les salue ;
- se laver fréquemment les mains pendant au moins 20 secondes avec de l'eau et du savon ou un désinfectant pour les mains contenant au moins 60 % d'alcool, en particulier après avoir touché des surfaces communes, utilisé les toilettes ou serré la main ;
- éviter de se toucher les yeux, le nez et la bouche avec des mains non lavées ; et désinfecter les surfaces à l'aide de sprays ou de lingettes.
- Il convient de mentionner qu'en raison de la longue période d'incubation et de la présence de patients asymptomatiques, l'utilisation d'un masque médical (notamment N95) ou d'un respirateur (notamment FFP3 Filtrage des pièces du visage) pourrait être recommandée.
- Il est également recommandé de stériliser le masque usagé, de ne le réutiliser que pour une durée limitée et d'éliminer correctement les masques usagés.

En raison de la forte contamination des masques respiratoires et chirurgicaux lors de la pandémie de COVID-19, plusieurs méthodes pourraient être envisagées pour la stérilisation des masques usagés, notamment la vapeur, le peroxyde d'hydrogène ou les radiations [142].

En outre, l'utilisation de boucliers médicaux ou le port de combinaisons de protection sont recommandés, en particulier pour les travailleurs de la santé. Il convient de mentionner que le port de gants en public ne constitue pas une protection adéquate contre le COVID-19, car les gants peuvent être facilement contaminés. Le lavage fréquent des mains est donc le meilleur moyen de se protéger contre l'infection par le SRAS-CoV-2 [143].

Une étude menée dans six départements d'un hôpital de Wuhan, en Chine, a démontré que l'utilisation de masques N95, de désinfectants et le lavage des mains par les médecins et les infirmières étaient efficaces pour prévenir l'infection par le COVID-19 [144].

Outre l'importance d'imposer des mesures de santé publique et de contrôle des infections pour prévenir ou diminuer la transmission du SRAS-CoV-2, l'étape la plus cruciale pour contenir

cette pandémie mondiale est la vaccination pour prévenir l'infection par le SRAS-CoV-2 dans les communautés du monde entier [142].

V. Utilisation possible de produits traditionnels et naturels pour la prévention et le traitement des Covid-19

Compte tenu du nombre limité d'options thérapeutiques pour le COVID-19, les patients et les cliniciens se tournent de plus en plus vers les produits naturels et les plantes médicinales dans l'espoir de trouver des traitements efficaces et des compléments aux soins réguliers pour promouvoir la fonction immunitaire, diminuer l'ineffectivité et réduire la gravité et la durée de la maladie [145].

V.1. Miel

Le miel est un produit naturel complexe. Il est en effet composé de divers produits bioactifs qui varient en fonction du type d'abeille et de son environnement [146]. Le miel peut être bénéfique pour les patients atteints du COVID-19, qui est causé par un virus enveloppé, le SRAS-CoV-2, en renforçant le système immunitaire de l'hôte, en améliorant les conditions comorbides et en exerçant des activités antivirales [147].

V.2. Thym (*Thymus vulgaris*)

La plante de thym a des propriétés antioxydantes élevées, stimule le système immunitaire et induit des effets antiviraux qui peuvent réduire les symptômes du coronavirus. Il a également des effets inhibiteurs sur certaines interleukines qui peuvent avoir des effets immunomodulateurs. Par conséquent, le thym a probablement un effet positif sur le processus de guérison de la maladie coronaire [148].

V.3. Ail (*Allium sativum*)

L'Alliin et d'autres composants inhibent la protéase Mpro (Main protease) du SRAS-CoV-2 en formant des liaisons hydrogène avec elle, inhibant ainsi la réplication du virus. Il augmente le nombre de cellules Treg, de cellules T cytotoxiques et auxiliaires, et de cellules NK, qui sont toutes réduites pendant l'infection par le COVID-19 [149].

L'ail réduit les niveaux de leptine, ce qui améliore la perte d'appétit chez les patients atteints de COVID-19 [149].

V.4. Gingembre (*Zingiber officinale*)

Le 8-gingérol et le 10-gingérol inhibent le récepteur principal de la protéase du SRAS-CoV-2 en se liant à son site actif [150].

V.5. Curcuma (*Curcuma longa*)

La curcumine provoque des réponses anti-inflammatoires contre les cytokines inflammatoires telles que l'IL-6, le TNF- α et l'IFN- γ . Ainsi, la curcumine peut atténuer les tempêtes de cytokines qui préviennent la gravité des COVID-19, comme le SDRA. La réduction du TNF- α prévient également l'œdème pulmonaire dans les troubles pulmonaires de COVID-19 [151] [152].

V.6. Poivre noir (*Piper nigrum*)

La pipéridardiine et la pipéranine peuvent inhiber le récepteur principal de la protéase du SRAS-CoV-2 en se liant à son site actif [153].

V.7. Cannelle (*Cinnamomum zeylanicum*)

L'huile essentielle de cannelle régule à la baisse les biomarqueurs inflammatoires tandis que l'extrait de cannelle réduit la sécrétion de cytokines inflammatoires telles que l'IL-6 et le TNF- α , ce qui peut entraîner la prévention de l'orage de cytokines et des complications COVID-19 telles que la fibrose pulmonaire [154] [155].

V.8. Oignon (*Allium cepa*)

La quercétine peut améliorer la fibrose pulmonaire associée au COVID-19 en réduisant l'accumulation de collagène, l'infiltration de cellules inflammatoires, l'épaisseur de la paroi alvéolaire et les marqueurs inflammatoires [156].

V.9. Citron (*Citrus limon*)

Les citrons contiennent de la vitamine C ou de l'acide ascorbique, qui est un antifibrosant, un antioxydant, un antidiabétique, ainsi qu'un immunomodulateur [156].

La vitamine C est un antioxydant robuste qui stimule le système immunitaire du corps humain. Elle contribue à la fonction normale des neutrophiles, au piégeage des espèces oxydantes, à la régénération de la vitamine E, à la modulation des voies de signalisation, à l'activation des facteurs de transcription pro-inflammatoires, à l'activation de la cascade de signalisation, à la régulation des médiateurs inflammatoires, à la phagocytose et à

l'augmentation de la mobilité des neutrophiles vers le site de l'infection. Toutes ces fonctions immunologiques sont nécessaires à la prévention de l'infection par le COVID-19 [157].

V.10 Eucalyptus

L'utilisation de l'huile essentielle d'espèce Eucalyptus et de ses principaux composés tels que l'eucalyptol et le citronellol a montré une action antivirale positive dans diverses études de recherche. Leur composés bioactifs, principalement l'eucalyptol, peuvent agir comme un inhibiteur possible de la Mpro [158].

V.11. Huile d'olive

L'huile d'olive contient des acides gras monoinsaturés et plusieurs microconstituants ayant une action antioxydante et anti-thrombotique, tels que des polyphénols et des lipides polaires. Son action anti-oxydante, anti-inflammatoire et anti-thrombotique en fait un aliment candidat contre le COVID-19. Des données in vitro ont montré que les lipides polaires de l'huile d'olive inhibent le PAF-CPT (Facteur d'activation des plaquettes cholinephosphotransferase) qui est une enzyme de biosynthèse du PAF (Facteur d'activation des plaquettes) [159].

V.12 Clou de girofle

L'utilisation thérapeutique du clou de girofle en médecine traditionnelle pour traiter les affections respiratoires et son activité expérimentalement prouvée contre différents types de virus, ainsi que ses propriétés anti-inflammatoires, immunostimulantes et antithrombotiques. Des études de docking moléculaire ont également montré des affinités élevées des composés du clou de girofle, la bicornine (-9,2 kcal/mol) et la biflorine (-8,5 kcal/mol), pour Mpro, ce qui suggère leur activité inhibitrice potentielle. Tous concourent à composer un portrait de l'importance potentielle des clous de girofle et de leurs constituants phytochimiques dans la lutte contre la maladie COVID-19 [160].

VI. Traitement médicale

De nombreux travaux sont menés dans les laboratoires pour mettre au point des médicaments contre le SARS-CoV-2. De nouvelles stratégies thérapeutiques, qui visent le virus ou les protéines cellulaires qu'il parvient à détourner à son profit, sont à l'essai et pourraient apporter des traitements plus efficaces et adaptés aux patients (59).

Actuellement, diverses options thérapeutiques sont disponibles, notamment des médicaments antiviraux, des anticorps monoclonaux anti-SARS-CoV-2, des agents immunomodulateurs [161].

VI.1. Médicaments antiviraux

En raison du besoin urgent d'options de traitement efficaces, il a été largement suggéré que les médicaments antiviraux déjà approuvés pour certaines autres maladies pourraient être efficaces contre le COVID-19. Au début de la pandémie de COVID-19, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a établi une liste de médicaments préexistants susceptibles de faciliter le traitement de la maladie, dont deux antiviraux, le rémdesivir et le lopinavir [162].

Tableau 4 : Options de traitement disponibles pour COVID-19 et leurs mécanismes d'action [163].

Médicaments	Mécanisme d'action
1-Choloroquine (CQ)/Hydroxy-Choloroquine (HCQ)	Interférer avec l'entrée et la sortie du virus dans la cellule et perturber la synthèse des protéines virales.
2- Azithromycin	Inhibe la synthèse des protéines bactériennes et a également un certain effet antiviral.
3- Remdesivir	Analogue de l'adénosine ; provoque la terminaison prématurée des chaînes d'ARN viral naissantes en s'incorporant au génome viral.
4- Lopinavir/Ritonavir	Inhibiteur de la protéase du VIH de type 1 (VIH-1) (Virus de l'Immunodéficience Humaine) ; arrête la maturation du VIH-1 et donc l'infectivité ; idem pour le SRAS-CoV-2.
5- Favipiravir	Inhibe l'ARN polymérase ARN-dépendante (RdRp) des virus à ARN, ce qui entraîne la fin de la chaîne.
6- Ribavirin	Analogue nucléosidique de la guanosine, inhibe l'ARN polymérase et agit comme un terminateur de chaîne ; est incorporé dans le génome et provoque des mutations entraînant une descendance virale défectueuse - appelée "catastrophe d'erreurs".
7- Ivermectin	Médicament antiparasitaire ; il a été démontré qu'il arrête la réplication du SRAS-CoV-2 in vitro, comme l'indique la réduction

	de plusieurs fois de l'ARN viral.
8-Immunoglobulin	anticorps obtenus à partir de patients guéris du COVID-19 peuvent neutraliser le virus lorsqu'ils sont injectés à de nouveaux patients.
9- Corticosteroids	Les corticostéroïdes jouent un rôle anti -inflammatoire en raison de leurs différents effets sur diverses cytokines (1L-1, 1L-6, 1L-8, 1L-12, TNF α) et réduisent les dommages pathologiques.
10. Interferon	Protéines sécrétées par les cellules du système immunitaire ; renforcent le système immunitaire.

VI.2. Anticorps monoclonaux

Le traitement par anticorps monoclonaux est indiqué chez les patients non hospitalisés atteints d'une maladie légère à modérée et présentant des facteurs de risque d'évolution vers une maladie grave. Ils sont utilisés pour le traitement du COVID-19 ciblent la protéine spike virale, qui empêche l'entrée du virus. Le traitement par anticorps monoclonaux réduit les décès et les hospitalisations chez les patients non hospitalisés présentant des facteurs de risque de progression de la maladie sévère [164].

Tableau 5 : Mécanisme d'action des anticorps monoclonaux contre l'infection par le SRAS-CoV-2 [165].

Médiaments	Mécanisme d'action
Casirivimab et imdevimab (anciennement appelé REGN-COV2)	sont deux anticorps IgG1 humains neutralisants et non concurrents qui ciblent le domaine de liaison au récepteur de la protéine de pointe du SRAS-CoV-2, bloquant ainsi l'attachement et l'entrée du SRAS-CoV-2 dans les cellules humaines.
Bamlanivimab et etesevimab	sont deux anticorps neutralisants kappa humanisés de type immunoglobuline G1 (IgG1) qui agit contre le domaine de liaison

	au récepteur de la glycoprotéine S du SRAS-CoV-2 pour empêcher le virus de se fixer aux cellules humaines et d'y pénétrer.
Sotrovimab	est un puissant anticorps monoclonal neutralisant les spikes qui a démontré une activité in vitro contre les quatre VOCs Alpha (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gamma(P1), et Delta
11. Tocilizumab	Anticorps monoclonal humain recombinant contre l'IL-6 ; se lie aux récepteurs de l'IL-6.

VI.3. Agents immunomodulateurs

De nouvelles données indiquent que les médicaments immunomodulateurs pourraient avoir un effet protecteur en réduisant certaines caractéristiques du SRAS-CoV-2 et en améliorant le rétablissement. En outre, il est important de comprendre si les sujets traités avec les agents immunomodulateurs décrits présentent une infection par le SRAS-CoV-2 moins sévère, car ils bénéficient d'une certaine protection grâce à leur traitement immunomodulateur, ou s'ils développent des infections similaires à celles des patients non immunodéprimés [166].

Tableau 6 : Mécanisme d'action des agents immunomodulateurs pour le traitement du COVID-19 [167].

MÉDICAMENTS	Mécanisme d'action
Tocilizumab	Se lie aux récepteurs mIL-6R (mouse interleukin) et sIL-6R 5 Soluble Interleukine 6 receptor) et empêche l'IL-6 de s'y fixer, empêchant les réponses inflammatoires
Dexaméthasone	Corticoïdes anti-inflammatoires et immunosuppresseurs

Infliximab	Suppression des effets nocifs des cytokines, réduction de la synthèse de l'IL-6 et de la CRP
Famotidine	Prévention de la tempête de cytokines en bloquant la production d'histamine H2 et de facteurs inflammatoires
Baricitinib	Perturber la voie aval JAK-STAT et inhiber la synthèse des facteurs inflammatoires (CRP, IL-6, VS, etc.)
Melatonin	Effets antiviraux en améliorant l'IFN- γ et non l'IL-4, Impacts antioxydants
Anakinra	Suppression de la suractivation du système immunitaire en bloquant l'attachement de l'IL-1 à ses récepteurs

VI.4. Oxygénothérapie conventionnelle

Les patients COVID-19 présentant une insuffisance respiratoire associée doivent être surveillés de près par oxymétrie de pouls continue. Une oxygénothérapie complémentaire par canule nasale ou masque Venturi doit être administrée pour maintenir la saturation en oxygène (SpO₂) entre 92 et 96 % (< 88-90 % si BPCO (La bronchopneumopathie chronique obstructive)) [168].

En cas d'amélioration de l'état clinique et de la saturation en oxygène, l'apport d'oxygène supplémentaire doit être poursuivi avec une réévaluation périodique. En l'absence d'amélioration clinique ou en cas d'aggravation des symptômes et/ou de la saturation en oxygène, des traitements non invasifs tels que la canule nasale à haut débit (HFNC) ou la ventilation par pression positive non invasive (NIPPV) sont recommandés [168].

Chapitre 3

*Le suivi des patients
atteints de la Covid-19*

La gravité des symptômes de la maladie à coronavirus de 2019 (COVID-19) varie grandement d'une personne à l'autre. Certaines personnes peuvent ne pas développer de symptômes du tout. D'autres souffrent d'une fatigue si sévère qu'ils doivent être hospitalisés, et peuvent même compter sur des respirateurs. Elle augmente la probabilité de symptômes graves attribuables à l'infection à la COVID-19 chez les personnes âgées. Le risque peut également augmenter chez les personnes de tous les groupes d'âge qui ont d'autres problèmes de santé graves - comme une maladie cardiaque ou pulmonaire, une déficience immunitaire, l'obésité ou le diabète. Cela ressemble à d'autres maladies respiratoires, comme la grippe (60).

I. Catégories de gravité du COVID-19

En général, les adultes atteints d'une infection par le SRAS-CoV-2 peuvent être regroupés dans les catégories de gravité de la maladie suivantes ; toutefois, les critères de chaque catégorie peuvent se chevaucher ou varier selon les directives cliniques et les essais cliniques, et l'état clinique d'un patient peut changer au fil du temps (61).

I.1. Maladie légère

Les patients atteints d'une maladie légère peuvent présenter divers signes et symptômes (par exemple, fièvre, toux, mal de gorge, malaise, maux de tête, douleurs musculaires, nausées, vomissements, diarrhée, perte du goût et de l'odorat). Ils ne présentent pas d'essoufflement, de dyspnée à l'effort ou d'anomalie à l'imagerie. La plupart des patients légèrement malades peuvent être pris en charge dans un cadre ambulatoire ou à domicile par le biais de la télémédecine ou de visites téléphoniques. Aucune imagerie ou évaluation de laboratoire spécifique n'est systématiquement indiquée chez les patients en bonne santé présentant une COVID-19 légère. Les patients plus âgés et ceux présentant des comorbidités sous-jacentes présentent un risque plus élevé de progression de la maladie ; par conséquent, les prestataires de soins de santé doivent suivre ces patients de près jusqu'à ce qu'une guérison clinique soit obtenue (61).

I.2. Maladie modérée

La maladie modérée est définie comme la preuve d'une maladie des voies respiratoires inférieures lors de l'évaluation clinique ou de l'imagerie, avec une SpO₂ \geq 94% à l'air ambiant au niveau de la mer. Étant donné que la maladie pulmonaire peut évoluer rapidement chez les patients atteints de COVID-19, les patients présentant une maladie modérée doivent être étroitement surveillés. Si une pneumonie bactérienne ou une septicémie est suspectée,

administrer un traitement antibiotique empirique, réévaluer le patient quotidiennement, et diminuer ou arrêter les antibiotiques s'il n'y a pas de preuve d'infection bactérienne (61).

I.3. Maladie sévère

On considère que les patients atteints de COVID-19 sont gravement malades s'ils ont une SpO₂ <94% à l'air ambiant au niveau de la mer, une PaO₂/FiO₂ (pression partielle d'oxygène/Fraction inspirée en oxygène) <300 mm Hg, une fréquence respiratoire >30 respirations/min ou des infiltrats pulmonaires >50%. Ces patients peuvent présenter une détérioration clinique rapide. Une oxygénothérapie doit être immédiatement administrée à l'aide d'une canule nasale ou d'un dispositif d'oxygène à haut débit. Voir Prise en charge thérapeutique des adultes hospitalisés atteints de COVID-19 pour les recommandations concernant le traitement spécifique au SRAS-CoV-2. Si l'on soupçonne une pneumonie bactérienne secondaire ou une septicémie, il faut administrer des antibiotiques empiriques, réévaluer le patient tous les jours et diminuer ou arrêter les antibiotiques s'il n'y a aucun signe d'infection bactérienne (61).

Les patients en état critique peuvent présenter un syndrome de détresse respiratoire aiguë, un choc septique qui peut représenter un choc distributif induit par un virus, un dysfonctionnement cardiaque, une réponse inflammatoire exagérée et/ou une exacerbation des comorbidités sous-jacentes. Outre la maladie pulmonaire, les patients atteints de maladie grave peuvent également présenter une maladie cardiaque, hépatique, rénale, du système nerveux central ou thrombotique (61).

II. Importance des analyses biochimiques pour le suivi des patients atteints du Covid-19

Le suivi de marqueurs biochimiques clés chez les patients hospitalisés pourrait non seulement améliorer la prédiction du pronostic mais également orienter le clinicien dans sa prise en charge thérapeutique du patient. Le profil biochimique pourrait donc constituer un puissant outil de gestion de la COVID-19. Également, il semble maintenant évident que les efforts mis dans la découverte de nouveaux traitements pour la COVID-19 devraient cibler principalement le contrôle de l'hyperinflammation. L'importance du suivi des patients atteints de la COVID-19 via des biomarqueurs dont l'expression est influencée par l'inflammation en est donc décuplée [169].

II.1. Biomarqueurs hématologiques

II.1.1. Numération formule sanguine

La numération formule sanguine (NFS), en tant qu'analyse biologique de routine, garde un rôle prépondérant dans le diagnostic précoce et le suivi de l'infection à COVID-19. Les perturbations des cellules sanguines sont considérées comme des facteurs de pronostic, l'analyse et l'interprétation minutieuse de la numération des lymphocytes et des plaquettes, permet non seulement d'évaluer le pronostic, mais surtout au clinicien d'adapter la prise en charge thérapeutique [170].

Dès le stade précoce de la maladie, non seulement les plaquettes et les lymphocytes CD4 et CD8, mais aussi l'hémoglobine, les éosinophiles et les basophiles présentent une diminution marquée, associée à la gravité de la maladie et à l'issue clinique. À l'heure actuelle, la cinétique des monocytes dans l'infection par le COVID-19 n'est toujours pas définie, car l'infection des monocytes par le SRAS-CoV-2 semble altérer directement les réponses immunitaires adaptatives antivirales [170].

In-vivo, les basophiles quittent la circulation et migrent vers les sites inflammatoires pendant l'inflammation allergique et l'infection, renforçant les réponses de mémoire immunologique en fixant les antigènes à leur surface [171].

Les lymphocytes jouent un rôle décisif dans le maintien de l'homéostasie immunitaire et de la réponse inflammatoire dans tout l'organisme. Comprendre le mécanisme de la réduction des niveaux de lymphocytes sanguins devrait permettre d'élaborer une stratégie efficace pour le suivi des patients atteints du COVID-19 [172].

La numération des plaquettes (PLT) est un paramètre important inclus dans de nombreux systèmes de classification qui évaluent la gravité de la maladie, comme dans le syndrome de dysfonctionnement multiorganique. Dans l'infection à COVID-19, la présence d'une thrombocytopenie est en corrélation avec la gravité de la maladie et indique la présence d'une coagulopathie de consommation [173].

Le rapport neutrophiles-lymphocytes (NLR : nombre absolu de neutrophiles/nombre absolu de lymphocytes) et le rapport plaquettes-lymphocytes (PLR : nombre absolu de plaquettes/nombre absolu de lymphocytes) se sont révélés utiles pour le diagnostic, le suivi et l'étude de divers processus inflammatoires systémiques, tels que le cholangiocarcinome, la cardiopathie ischémique, la pancréatite aiguë, et comme marqueur pronostique des tumeurs

malignes. Une augmentation des neutrophiles et des deux marqueurs NLR et PLR semble être corrélée à la progression de la maladie [173].

II.2. Biomarqueurs inflammatoires

II.2.1. CRP

La CRP, marqueur non spécifique de l'inflammation, est un marqueur inflammatoire en raison de la présence du virus que lors de complications cardiaques, mais elle peut aussi être abaissée par erreur en raison d'une atteinte hépatique, d'une hypoalbuminémie ou d'une immunosuppression. Ceci est important dans le contexte de la pandémie de COVID-19 (62).

Les résultats du CRP aident les médecins généralistes à agir plus rapidement et de manière plus appropriée pendant la pandémie de COVID-19 en distinguant les patients gravement malades des patients moins malades [174] [175].

Le nouveau coronavirus (2019-nCoV) semble augmenter de manière significative les niveaux de protéine C-réactive (CRP) en raison de la réponse inflammatoire et de la destruction tissulaire associée [174] [176].

La CRP augmente dans le contexte du COVID-19 car une explication possible de ce phénomène est la surproduction de cytokines inflammatoires. Les cytokines combattent les agents pathogènes, mais lorsque le système est suractivé, il endommage les tissus pulmonaires. La production de CRP est induite par les cytokines et la destruction des tissus [177] [178].

La CRP n'est pas suffisamment spécifique pour déterminer la cause de l'inflammation, mais c'est une molécule de signalisation qui peut suggérer une thérapie ciblée ou des conseils (urgents). Ceci est particulièrement important pour le COVID-19 [179].

II.2.2. Cytokines

Parmi toutes les cytokines régulées à la hausse qui peuvent représenter des cibles thérapeutiques sélectives, l'IL-6 a été considérée comme particulièrement importante dans la pathogenèse du COVID-19 et peut être antagonisée par les médicaments existants [180].

L'IL-6 est une interleukine inflammatoire principalement produite par les macrophages et les lymphocytes T en réponse aux agents pathogènes et joue un rôle essentiel dans le contrôle de plusieurs infections virales [180].

L'IL-6 est considérée comme un marqueur au cours de l'infection par un coronavirus, et est également un facteur clé pour le développement de l'orage cytokinique. La gravité de la maladie de COVID-19 est positivement corrélée aux niveaux de cytokines inflammatoires, et l'IL-6 est significativement augmentée chez les patients nécessitant des soins intensifs [181].

II.2.3. Ferritine

La ferritine s'est révélée être un marqueur pronostic dans une étude rétrospective multicentrique de confirmés de COVID-19 [182].

Dans l'infection par le SRAS-CoV-2, les tempêtes de cytokines sont liées à des taux élevés de ferritine. Des taux élevés de ferritine peuvent provoquer des changements pro-inflammatoires et une immunosuppression. 3 On a constaté que la plupart des patients diabétiques atteints de SRAS-CoV-2 qui étaient dans un état critique présentaient des taux élevés de ferritine. 4 De nombreuses études ont montré un doublement du taux de ferritine chez les personnes âgées, en particulier lorsqu'elles ont plus de 65 ans par rapport aux personnes âgées de moins de 50 ans. 5 Une étude multicentrique sur l'infection par le SRAS-CoV-2 a signalé une incidence plus élevée du syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), et une morbidité accrue était associée à une hyperferritinémie plus élevée [183].

La diminution des taux de ferritine cause des troubles du métabolisme du fer sont très fréquents en cas d'infection par le Covid-19 Ils sont dominés par une baisse marquée dans le sang ; Cette baisse du fer sanguin est le reflet de l'intense inflammation qui se développe dans cette infection (63).

Plus le taux de fer sanguin est bas, plus l'infection par le Covid-19 est sévère, sévérité reflétée par la nécessité d'une hospitalisation (63).

II.3. Biomarqueurs de coagulation

II.3.1. D-dimères

Les D-dimères sont les produits de dégradation spécifiques des polymères de fibrine stabilisée (par le facteur XIIIa) sous l'action de la plasmine, et constituent ainsi un marqueur de formation et de dégradation de la fibrine. Un taux élevé peut donc refléter une activation pathologique de la coagulation chez les patients COVID-19 [184] [185].

Et ainsi une suspicion de la présence d'un caillot indiquant une possible thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire [186] [187]. Par contre la détection de niveaux bas des D-dimères soutient la possibilité de suspendre le traitement anticoagulant chez les

patients ayant subi un événement thromboembolique, avec des valeurs élevées persistantes suggérant la nécessité de maintenir le traitement anticoagulant indéfiniment [188].

Il est important de noter que les patients SARS-CoV admis en soins intensifs présentaient des taux plus élevés de D-dimères surtout les patients qu'ont des maladies sous-jacentes telles que le diabète, le cancer, les accidents vasculaires cérébraux et la grossesse..., et ce qui souligne le rôle de l'inflammation systémique en aval de l'infection virale et la transformation de la maladie infectieuse en une maladie immunologique et inflammatoire systémique [189].

La mesure du niveau de D-dimères et des paramètres de coagulation dès le stade précoce de la maladie peut également être utile pour contrôler et gérer la maladie COVID-19 [190].

II.4. Biomarqueurs cardiaques

II.4.1. Troponine

La troponine cardiaque (TnC) est un marqueur de la souffrance cardiaque, mais chez les patients COVID-19, cette souffrance peut être plus fréquente d'origine non ischémique ou due à un déséquilibre de l'apport et de la demande en oxygène, ce dernier capable de soigner tous les organes [191].

Cependant, comme la troponine ne suit pas la dynamique classique de l'infarctus du myocarde, ces élévations sont plus évocatrices des processus cardio-inflammatoire [192].

Ce déséquilibre affecte la plupart des organes, la troponine peut donc représenter un marqueur précoce et précis du dysfonctionnement des organes et des besoins en oxygénation des tissus. Par conséquent, la TnC doit être envisagée pour identifier les patients souffrant de lésions cardiaques et présentant un risque accru de COVID-19 sévère [191].

II.5. Biomarqueurs biochimiques

II.5.1. LDH

La LDH sérique est un biomarqueur qui peut prédire les patients à risque plus élevé, leur permettant d'être priorisés et potentiellement de réduire la mortalité. Les tests qui mesurent la concentration de LDH dans le sang sont couramment utilisés pour surveiller les lésions tissulaires associées à un large éventail de troubles, notamment les maladies du foie et les maladies pulmonaires interstitielles [193].

L'augmentation de la LDH dans les cas graves de COVID-19 a suggéré une possibilité subclinique Dommage tissulaire [194].

Les patients du groupe présentant une LDH élevée avaient un nombre de globules blancs plus élevé mais un nombre de lymphocytes plus faible que les patients présentant une LDH normale/diminuée. Une inflammation excessive et des lésions pulmonaires associées aux cytokines pourraient être des facteurs importants dans le déclenchement d'événements graves chez les patients atteints de COVID-19 (28). Par conséquent, la LDH pourrait affecter l'évolution clinique du COVID-19 en provoquant une inflammation et des lésions pulmonaires, et en influençant l'immunité basée sur les cellules T [195].

II.5.2. Albumine

L'albumine réduit l'expression des récepteurs ACE2 et il a été démontré qu'elle améliore le rapport pression partielle d'oxygène artériel/inspiration partielle d'oxygène chez les patients atteints du syndrome de détresse respiratoire aiguë dès 24 heures après le traitement et avec un effet qui dure même au moins sept jours. De plus, des chercheurs qui ont étudié à plusieurs reprises les caractéristiques cliniques des patients atteints de Covid-19 ont rapporté que des taux d'albumine sérique plus faibles sont associés à un risque accru de décès [196].

Les patients COVID-19 présentant des taux d'albumine plus élevés à l'admission étaient associés à un meilleur pronostic global [196].

Les taux d'albumine sérique ont progressivement diminué chez les patients COVID-19 sévères et non sévères. Ils étaient positivement corrélés avec le nombre de lymphocytes et d'érythrocytes, les taux d'Hb et de préalbumine ainsi qu'avec le nombre total de cellules T et la présence de cellules T CD4+ et CD8+. En revanche, il y avait une corrélation négative avec les niveaux de protéine C-réactive, ce qui était un indicateur de la guérison du patient [196].

II.5.3. Urine et créatinine

Les paramètres biochimiques dans l'urine peuvent être utilisés pour le diagnostic de l'infection urinaire, la surveillance des maladies rénales et le suivi des effets du traitement, en raison de la facilité de collecte des échantillons, de l'automatisation des tests et de leur rentabilité¹⁹. Malgré cela, seules quelques études ont rapporté la corrélation entre les paramètres biochimiques urinaires et la prédiction d'une évolution critique du COVID-19. Il a été trouvé des différences significatives dans la proportion de sang et de protéines positifs dans la bandelette urinaire entre les patients atteints de COVID-19 et les témoins sains [197].

Une étude a montré des concentrations élevées de créatinine sérique et d'azote uréique sérique à l'admission étaient associées à un risque de mortalité significativement accru, mais l'azote uréique sérique élevé présentait un risque associé plus de deux fois supérieur à celui de l'insuffisance rénale aiguë (IRA). Par conséquent, les concentrations de créatinine sérique et d'azote uréique sérique à l'admission peuvent servir d'ajouts utiles aux directives pour l'évaluation de la gravité de la maladie et du niveau de soins pour les patients atteints de COVID-19, en particulier ceux qui ne répondent pas aux critères de maladie grave basés sur les symptômes respiratoires. En outre, une surveillance étroite de la créatinine sérique est justifiée dans le cadre d'une infection par le COVID-19 en raison du risque élevé d'IRA sévère, afin que les thérapies de remplacement rénal appropriées puissent être administrées sans délai, car l'IRA s'est avérée être un facteur de risque indépendant de mortalité [198].

II.6. Biomarqueurs potentiels

II.6.1. AST et ALT

L'infection par le SRAS-CoV-2 est souvent associée à différents degrés d'anomalies des indices de la fonction hépatique. Les études actuelles ont montré que la plupart des patients atteints de l'infection COVID-19 présentent des élévations légères à modérées des taux d'ALT/AST ou des deux, en particulier la corrélation entre le taux d'AST et la mortalité est plus élevée [199].

L'élévation des taux d'ALT/AST est provoquée par la liaison entre les particules de SRAS-CoV-2 et l'ACE2 exprimée par les cholangiocytes, Cela déclenche une réponse inflammatoire systémique qui entraîne des lésions hépatiques et des taux élevés d'AST et ALT chez les patients atteints de COVID-19 [200].

Une revue de la littérature montre que 46 % des patients admis pour COVID-19 avaient des taux plasmatiques élevés d'AST et 35 % avaient des taux élevés d'ALT à l'admission. Les données cliniques montrent également que les lésions hépatiques sont fréquentes même chez les patients atteints de l'infection COVID-19 non grave, ce qui peut être considéré comme une réponse non spécifique à l'inflammation générale de l'infection par le SRAS-CoV-2 [197]. Par conséquent, une surveillance continue des paramètres, tels que l'ALT et l'AST, est conseillée à des fins de pronostic chez les patients COVID-19 (64).

Donc la présence d'anomalies des tests hépatiques à l'admission peut être utilisée comme facteur prédictif de la gravité de la maladie COVID-19 [201].

II.6.2. ACE2

L'enzyme de conversion de l'angiotensine ACE2 est le récepteur membranaire du virus SARS-CoV-2, permettant son entrée dans les cellules cibles. ACE2 est également une enzyme qui contrebalance les effets de l'axe classique angiotensine II et récepteur AT1 du système rénine-angiotensine [202].

Le taux sérique d'ACE2 a été analysé afin de déterminer si ce biomarqueur présentait une association avec l'issue de la maladie. Les non-survivants présentaient des activités ACE2 significativement plus élevées à l'admission à l'hôpital que les survivants. Les patients avec une ACE2 plus faible seraient infectés avec une forte probabilité que ceux avec une ACE2 plus élevée [203].

En conclusion, l'activité sérique de l'ACE2 à l'admission à l'hôpital est corrélée à la sévérité du COVID-19 et prédit la mortalité, indépendamment de la fonction pulmonaire (indice d'Horowitz). Il semble que l'activité de l'ACE2 sérique soit un biomarqueur non spécifique de l'inflammation systémique, puisqu'elle est également élevée dans les cas de septicémie grave [203].

II.6.3. Glycémie

La surveillance de la glycémie peut vous indiquer s'il y a un problème avec la production d'insuline ou les niveaux de récepteurs à l'insuline. Il peut également déterminer si un patient est diabétique ou à un trouble de la régulation glycémique, d'autant plus que le diabète est une pathologie silencieuse (65).

Le contrôle de la glycémie est crucial pour les personnes atteintes de diabète, mais "encore plus" avec le COVID-19, nous expliquent ces chercheurs de l'université de Wuhan dans la revue Cell Metabolism. L'étude ajoute non seulement à la preuve que les personnes atteintes de diabète de type 2 infectées par le SRAS-CoV-2 font face à de pires résultats, mais montre également qu'un bon contrôle glycémique peut réduire considérablement la gravité de la maladie. Par conséquent, l'autosurveillance de la glycémie est "plus nécessaire" à l'époque du COVID-19 [204].

Bien qu'il soit maintenant établi que les personnes atteintes de diabète « empirent » lorsqu'elles sont sous COVID-19, la glycémie peut avoir un impact sur ces résultats. En effet, plusieurs études ont démontré l'importance des comorbidités telles que l'obésité et le diabète comme facteurs de risque de susceptibilité et de décès aux formes sévères de COVID-19. Mais ici, les médecins de Wuhan ont offert de l'espoir et se sont dits presque surpris par les

résultats des patients atteints de COVID-19 et de diabète de type 2 avec un contrôle strict de la glycémie [204].

II.6.4. Plasminogène

Le plasminogène est une glycoprotéine à chaîne unique composée de 791 acides aminés. C'est un précurseur inactif du plasma, une enzyme majeure du système fibrinolytique [205].

Le récepteur soluble de l'activateur du plasminogène de l'urokinase (suPAR) est un biomarqueur facilement mesurable associé à l'inflammation. Les niveaux de SuPAR peuvent être associés à la progression, à la gravité et au risque de décès dans plusieurs maladies inflammatoires et chez les patients gravement malades de diverses étiologies, y compris la septicémie. De plus, le rôle de suPAR dans le diagnostic, l'évaluation et le pronostic de plusieurs maladies infectieuses, auto-immunes et néoplasiques a été évalué [206].

De faibles niveaux de plasminogène étaient fortement associés à la mortalité chez les patients COVID-19, même après de multiples ajustements pour la présence de facteurs de confusion. Ces données suggèrent que le plasminogène pourrait jouer un rôle central dans le contrôle de mécanismes complexes au-delà des complications du COVID-19, et pourrait être utilisé à la fois comme biomarqueur pronostique et comme cible pour cette cible thérapeutique infectieuse extrêmement agressive [207].

II.6.5. Fibrinogène

Le fibrinogène est une protéine soluble synthétisée par le foie. Il joue un rôle très important dans la genèse de la plaque [208].

En fait, il augmente la viscosité du sang et augmente l'agrégation des globules rouges [209].

La maladie à coronavirus 19 (COVID-19) est caractérisée par une réponse inflammatoire intense, une atteinte cardiaque et une coagulopathie. Le fibrinogène, en tant que biomarqueur de l'inflammation, des maladies cardiovasculaires et de la coagulation, n'a pas encore été entièrement étudié [209].

Le fibrinogène est généralement élevé chez les patients atteints de la COVID-19, surtout chez ceux qui ont une maladie grave. Un taux élevé de fibrinogène est corrélé à une inflammation excessive, à la gravité de la maladie et à l'admission aux soins intensifs chez les patients atteints de la COVID-19 [210].

III. Prise en charge des patients COVID-19 ayant des maladies chroniques

Les personnes atteintes de certaines maladies chroniques sont plus susceptibles de développer un Covid-19 sévère. Dans ce contexte pandémique, ces personnes sont également plus à risque d'exacerbation/instabilité de maladies chroniques en raison d'une moindre surveillance et de l'annulation potentielle de certaines consultations. Plusieurs facteurs peuvent expliquer la susceptibilité accrue et la présentation fatale du COVID-19 chez ces patients, par exemple, l'expression accrue de l'enzyme de conversion de l'angiotensine-2 (ACE2) dans des organes spécifiques, la tempête de cytokines et les interactions médicamenteuses contribuent à l'augmentation de la morbidité et de la mortalité. Outre le fait que les personnes souffrant de maladies préexistantes peuvent être plus sensibles à la COVID-19, ce virus peut aussi induire des maladies chroniques chez des patients auparavant en bonne santé. En conséquence, l'objectif principal est d'assurer la continuité du suivi et de la prise en soins des patients [211].

III.1. Diabète

Le diabète a été identifié comme un facteur de risque de COVID-19 grave. En fait, il s'agit de l'une des comorbidités les plus fréquemment signalées chez les patients admis en soins intensifs et chez les patients décédés atteints de COVID-19 [212].

Tous les patients diabétiques atteints de la COVID-19 nécessitent un suivi très régulier de leur glycémie. En fait, le COVID-19 représente une double menace pour le contrôle de la glycémie. D'une part, il existe un risque accru d'épisode d'acidocétose diabétique (ACD) en raison de la survenue d'une hyperglycémie sévère et, d'autre part, en raison de la survenue fréquente d'hypoglycémies, notamment associées à une diminution des apports alimentaires [213].

Les patients diabétiques présentent des taux élevés de plasminogène. Cette protéine particulière clive la protéine spike du SRAS-CoV-2, ce qui favorise l'entrée du virus dans les cellules, ce qui, à son tour, augmente la virulence et l'infectivité du virus [214]. En outre, les patients atteints de COVID-19 et souffrant de diabète présentaient un niveau plus élevé de biomarqueurs inflammatoires tels que le D-dimère, l'IL-6 et la protéine C-réactive par rapport aux patients non diabétiques, ce qui indique que le diabète pourrait augmenter le risque d'une détérioration de l'issue de la COVID-19 [215]. Troisièmement, le SRAS-CoV-2 pénètre dans la cellule par l'intermédiaire de l'ACE2. De nombreux patients diabétiques reçoivent des inhibiteurs de l'ACE pour leurs effets de protection rénale. Cette classe de médicaments

augmente le niveau d'expression de l'ACE2, ce qui pourrait faciliter l'entrée du virus dans les cellules hôtes [216]. Enfin, les patients diabétiques présentant d'autres comorbidités comme l'hypertension, la maladie coronarienne et la maladie rénale chronique ont un pronostic COVID-19 encore plus défavorable. Dans l'ensemble, les patients atteints de diabète présentent clairement un risque plus élevé de développer des complications graves dues au COVID-19 [217].

Des considérations particulières doivent être prises en compte concernant la modalité de traitement des patients diabétiques infectés par le SRAS-CoV-2 :

- Tout d'abord, il faut mettre davantage l'accent sur l'optimisation du contrôle de la glycémie afin de réduire le risque d'issues graves [218].
- La majorité des patients atteints de diabète de type 2 (DT2) présentent d'autres syndromes métaboliques comme l'hypertension et la dyslipidémie. Il est donc très important de choisir les agents antihypertenseurs et hypolipémiants appropriés chez ces patients [218].
- Compte tenu du risque d'acidose lactique ou d'acidocétose euglycémique associé à la metformine et aux inhibiteurs du sodium-glucose-co-transporteur 2 (SGLT-2), ces médicaments doivent de préférence être suspendus chez les patients présentant des manifestations sévères de COVID-19 afin de réduire le risque de décompensation métabolique aiguë [218] [219].
- D'autre part, les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) tels que l'alogliptine, la linagliptine et la saxagliptine sont généralement bien tolérés et peuvent être poursuivis. En général, si l'arrêt de ces médicaments est inévitable, le traitement alternatif de choix est l'insuline [218]. Comme l'insuline est connue pour supprimer les concentrations plasmatiques de potassium, il est crucial d'évaluer soigneusement les niveaux de potassium avant d'initier l'insuline chez les patients COVID-19 [220].

III.2. Hypertension

L'hypertension artérielle (HTA), comme d'autres affections chroniques, est citée comme un facteur prédisposant à l'infection COVID-19 et un facteur de risque de gravité ("HTA : hypertension artérielle") (66).

La relation entre l'hypertension artérielle et le coronavirus nécessite des recherches détaillées. Les coronavirus pénètrent dans les cellules pulmonaires principalement par les récepteurs de l'angiotensine. Ce virus maintient sa vitalité dans la cellule dont le récepteur est

essentiel pour gérer l'hypertension. Les médicaments apparentés sont les médicaments antihypertenseurs les plus couramment utilisés en Turquie et dans le monde. Il y a eu des discussions sur l'augmentation de l'effet du virus dans le corps en raison de l'utilisation de ces médicaments. Mais selon l'American Heart Association et l'European Heart Network, l'utilisation de ce groupe de médicaments appelés bloqueurs des récepteurs de conversion de l'angiotensine et bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine n'a eu aucun effet négatif sur les patients. Médicaments sans danger pour les personnes souffrant d'hypertension artérielle [221].

Pour traiter les patients hypertendus souffrant d'une pneumonie causée par le COVID-19 :

- Des médicaments antihypertenseurs ACEi (Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine) et ARBs (Angiotensin receptor blockers) peuvent être utilisés conformément aux directives correspondantes [222].
- Pour les patients hypertendus nouvellement diagnostiqués, Il a été suggéré d'initier les inhibiteurs calciques comme traitement de première intention chez tous les nouveaux patients [222].
- L'initiation d'un ACEi ou d'un ARB nécessite des analyses sanguines répétées pour s'assurer que la fonction rénale et les niveaux de potassium restent stables [222].
- Prendre régulièrement sa tension soi-même (66).
- Surveiller son poids et se peser fréquemment (66).

III.3. Maladie rénale

Le mécanisme et le type d'atteinte rénale au cours de l'infection par le COVID-19 restent à déterminer. L'analyse par PCR d'organes de patients décédés atteints de COVID-19 a révélé que le rein est l'un des organes cibles les plus fréquemment touchés par le virus après le poumon [223]. La fréquence élevée de l'atteinte rénale est due à la présence du récepteur viral ACE2 (enzyme de conversion de l'angiotensine 2) et de ses corécepteurs à la surface des cellules rénales. Par conséquent, le virus peut avoir un impact sur plusieurs parties du rein, notamment le glomérule, l'endothélium et les tubules proximaux [224] [225] [226].

Des données récentes suggèrent que les patients atteints de COVID-19 présentent un dysfonctionnement tubulaire proximal très courant, entraînant dans de nombreux cas une protéinurie de faible poids moléculaire (bêta-2-microglobulinurie), une aminoacidurie, une hypophosphatémie et une hypouricémie. Ces anomalies sont exceptionnelles dans la

population générale, sont spécifiques au COVID-19 et sont associées à un mauvais pronostic. Il est donc très probable que l'atteinte rénale par le coronavirus puisse aider au diagnostic précoce et soit un marqueur fiable de la gravité du COVID-19. A ce jour, il n'existe pas de protocole adapté pour optimiser la gestion des patients COVID-19 présentant une maladie rénale [227].

- Il est conseillé aux patients positifs au COVID-19 de suivre les directives de soins de soutien pour leur santé rénale [227].
- l'utilisation d'agents néphrotoxiques doit être proscrite, et une surveillance constante de la créatinine et du débit urinaire du patient est fortement conseillée pour les patients gravement malades, car elle aidera à réduire le risque de développer une IRA [228].
- Il est urgent de disposer de biomarqueurs cohérents de l'atteinte rénale qui puissent être utilisés pour la prédiction précoce de l'IRA chez les patients COVID-19. Enfin, il est également conseillé d'intégrer l'utilisation de bloqueurs de cytokines pour contrecarrer la libération soutenue de cytokines pro-inflammatoires nocives [229].

III.4. Cancer

En cas de contamination par le COVID-19, les patients atteints de cancer qui suivent un traitement immunosuppresseur (autre que l'hormonothérapie) sont plus sensibles et risquent davantage de développer une forme plus grave de la maladie (tout comme les personnes souffrant de maladies chroniques telles que le diabète ou l'hypertension artérielle) (67).

En plus des risques associés au cancer, certaines complications respiratoires de la COVID-19 peuvent être graves et potentiellement mortelles. Leur développement est généralement rapide et plus important dans un contexte de chirurgie récente ou lorsque le patient a subi une chimiothérapie dans les semaines précédentes. Le risque de complications est également plus élevé pour certains types de cancers évolutifs en cours de traitement, tels que les cancers lymphatiques ou sanguins, les cancers du poumon, ainsi que pour les patients immunodéprimés. Par conséquent, les personnes atteintes d'un cancer progressif ou immunodéprimé doivent prendre des précautions particulières. C'est pourquoi les patients cancéreux infectés par le COVID-19 sont traités dans des unités ou des services spécifiques ou à des périodes différentes afin de ne pas risquer de contaminer d'autres patients (67).

Il devra être proposé une hiérarchisation de la prise en charge thérapeutique des patients atteints de cancer, qui devra intégrer la nature de la stratégie thérapeutique, l'âge des patients, l'espérance de vie et le caractère récent ou non du diagnostic [230] :

- Le patient ne devra pas se rendre à l'hôpital sauf s'il y est invité.
- Privilégier la téléconsultation
- Le patient doit être asymptomatique et avoir deux tests PCR de COVID-19, successifs réalisés à 24h d'intervalle, négatifs pour pouvoir reprendre le traitement anti-cancéreux qui peuvent diminuer les défenses immunitaires des patients et les fragiliser.

III.5. Maladies cardiaques

La prise en charge des maladies cardiovasculaires, la principale cause de décès dans le monde, a été reportée pendant la pandémie de COVID-19. Cependant, ces deux circonstances ont des multiples interactions qui font l'objet de certaines études. L'entrée de SARS-CoV2 dans la cellule utilise le récepteur membranaire ACE2 (enzyme de conversion de l'angiotensine-2) [231].

Ce récepteur est une enzyme dont la structure et les substrats diffèrent de l'ACE1 (enzyme de conversion de l'angiotensine 1), ce qui explique qu'un inhibiteur de l'ECA et un antagoniste du récepteur de l'angiotensine II (ARB-II ou bien sartans), largement répandu utilisé en cardiologie, notamment dans le traitement de l'hypertension artérielle ou des séquelles d'infarctus du myocarde, n'a eu aucun effet sur l'ACE2. Il a été démontré que les patients souffrant d'insuffisance cardiaque expriment des niveaux plus élevés d'ACE2 aux niveaux de l'ARNm et des protéines [232].

Il est rapidement devenu évident que les patients atteints de maladies cardiaques, et ainsi les patients à haut risque cardiovasculaire présentaient un risque accru d'une forme très grave du COVID-19. Il a été démontré que ces patients sont plus sensibles à la COVID-19 et présentent un risque de décès de 5 à 10 fois plus élevé [231].

Les complications de la phase immuno-inflammatoire de la COVID-19, dominée par les atteints pulmonaires, touchent souvent le système cardiovasculaire sous forme d'accident thromboemboliques, mais aussi d'insuffisance cardiaque (liée à la myocardite, d'arythmie ou à des autres causes)... [231].

Il est essentiel de différencier les différentes causes de lésions myocardiques pour déterminer le traitement à suivre. Les considérations cardiovasculaires du traitement, y compris l'anticoagulation, l'utilisation d'ACEi ou ARB, la gestion anti-arythmique, l'immunosuppression/modulation et le soutien hémodynamique, sont importantes et continuent d'évoluer [233].

Le suivi de ces patients atteints d'une maladie cardiovasculaire nécessitant une vaccination complète car c'est le moyen le plus efficace d'éviter les complications cardiovasculaires après l'infection par Covid-19 [234]:

- Les patients recevant une ACEi ou une ARB-II ne devraient pas interrompre le traitement;
- En attendant les résultats d'autres études (fondamentales, épidémiologiques et cliniques), la surveillance cardiovasculaire clinique de tous les patients infectés par la COVID-19, y compris les patients bénins, en particulier ceux qui présentent un risque cardiovasculaire élevé, Prévenir la réinfection par le SRAS-CoV-2
- Pour ces patients atteints du covid-19, il est obligatoire de mesurer les biomarqueurs cardiaques suivants : LDH, troponine, AST et le D-dimère. L'inclusion de ces biomarqueurs essentiels dans des panels spécifiques de tests de laboratoire pour la gestion des patients COVID-19. Ces tests permettraient un diagnostic plus rapide des lésions cardiaques, directes ou indirectes, de l'évolution globale de la maladie, et pourraient également aider à prédire le risque de développer une dysfonction cardiaque [235].

III.6. Pulmonaire

La COVID-19 est due à un virus qui affecte directement les poumons. Les personnes qui vivent avec une maladie respiratoire chronique présentent un risque de développer une forme sévère du COVID-19. Au cours de la pandémie de COVID-19, les médecins ont d'abord compris l'utilisation systématique des corticostéroïdes inhalés, pierre angulaire du traitement de l'asthme et de la Maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC). Cependant, les données actuelles ne montrent aucun lien entre l'utilisation des corticostéroïdes inhalés (CSI) et la sensibilité et la gravité du COVID-19 (68).

Au cours de la pandémie de COVID-19, les médecins ont d'abord compris l'utilisation systématique des CSI, pierre angulaire du traitement de l'asthme et de la MPOC. Cependant,

les données actuelles ne montrent aucun lien entre l'utilisation des CSI et la sensibilité et la gravité du COVID-19 [236].

Le maintien des soins de routine pendant cette pandémie protège la fonction pulmonaire et prévient la détérioration respiratoire à la future [236].

Le montélukast peut réduire les niveaux des cytokines pro-inflammatoires TNF et IL-6, et ainsi empêcher le développement de tempêtes de cytokines associées au COVID-19 [237]. Concernant les médicaments biologiques utilisés dans l'asthme sévère pour cibler la production d'éosinophiles [236], il n'existe pas de données claires permettant de savoir si leur utilisation expose les patients à un risque de progression du COVID-19 [239].

- Il a été recommandé de ne pas administrer de bronchodilatateurs ou de corticostéroïdes par nébulisation aux patients présentant une exacerbation de l'asthme ou de la BPCO associée au COVID-19, afin d'éviter le risque d'infecter d'autres patients et les prestataires de soins [239].

III.7. Déficience immunitaire

Les déficits immunitaires primaires, désormais appelés erreurs innées de l'immunité (IEI), étant des troubles congénitaux du système immunitaire [240], les patients atteints d'IEI pourraient représenter un groupe à risque potentiel dans la pandémie actuelle de COVID-19. Les patients atteints d'IEI présentent des mutations dans les gènes codant pour les composants du système immunitaire nécessaires à la protection contre les infections, y compris le COVID-19 [241] [242].

La recherche d'anticorps sériques spécifiques IgG et IgM peut ne pas être utile chez les patients atteints d'une IIEI, par contre les 'autres formes d'IEI, ce test pourrait être utile. En règle générale, l'infection par le SRAS-Cov-2 chez les patients atteints d'IEI doit être diagnostiquée uniquement par un test PCR moléculaire sur l'écouvillon nasopharyngé, car ils peuvent avoir besoin de temps pour éliminer l'infection [243].

Les traitements administrés aux patients atteints d'IEI étaient très variés et comprenaient de nombreux médicaments : antibiotiques, hydroxychloroquine/chloroquine, stéroïdes systémiques, anti-IL6R et anti-IL1R, antiviraux et énoxaparine. Une supplémentation en oxygène était nécessaire chez la majorité des patients atteints d'IEI avec une COVID-19 modérée/sévère. En outre, peu de patients ont reçu du plasma convalescent [244].

- Les anticorps monoclonaux qui neutralisent le SRAS-CoV-2, tels que l'association de casirivimab et d'imdevimab (Regen-Cov) ou de sotrovimab, se sont également avérés efficaces en prévention primaire ou secondaire du COVID-19 [245].
- l'immunothérapie passive avec ces anticorps pourrait potentiellement être utilisée de manière précoce chez les patients atteints d'IEI à haut risque de maladie sévère comme stratégie pour prévenir le développement de complications liées au COVID-19 ou comme aide pour éliminer l'infection chez les patients présentant une excrétion prolongée de SARS-CoV-2 [245].
- Les vaccins à base d'ARN contre le SRAS-CoV-2 se sont avérés sûrs et efficaces chez les patients atteints d'IEI, qui devraient donc être vaccinés en priorité dans le monde entier, ainsi que les membres de leur famille, comme moyen de protection communautaire en cas de réponse individuelle insuffisante au vaccin [245].

III.8. Obésité

Un autre facteur qui a été reconnu comme jouant un rôle sous-jacent dans la compromission du rétablissement des patients atteints de COVID-19 est l'obésité. Le lien entre l'obésité et les infections respiratoires virales, comme la grippe A, a déjà été reconnu par le passé [246] [247]. À ce titre, l'obésité a été identifiée comme un facteur de risque indépendant pour les hospitalisations de patients pendant la saison de la grippe et le développement de complications pulmonaires telles que le SDRA [246].

Il existe plusieurs explications possibles à la relation entre l'obésité et le COVID-19. Outre le fait que l'obésité est liée à d'autres comorbidités, qui pourraient augmenter le risque de susceptibilité et de gravité du COVID-19, d'autres facteurs font de l'obésité un facteur de risque indépendant de mauvais résultats [246]. L'obésité pourrait également jouer un rôle dans l'aggravation de la tempête de cytokines. L'obésité se caractérise par un état d'inflammation chronique, causé par un déséquilibre dans la libération d'adipokines par le tissu adipeux. L'adipokine pro-inflammatoire, la leptine, est régulée à la hausse dans l'obésité, ce qui entraîne une surexpression des cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-6 et le TNF alpha [249]. L'inflammation chronique dans l'obésité joue également un rôle dans l'induction d'un dysfonctionnement endothélial [250].

Pendant la pandémie de COVID-19, les personnes obèses doivent maintenir un mode de vie sain [251] :

- L'exercice régulier est essentiel au maintien de l'immunité et perdre du poids

- Une alimentation saine est également cruciale pour renforcer le système immunitaire et réduire l'inflammation
- Surveiller et contrôler les taux et indices glycémiques
- Prendre correctement les médicaments et réduire le risque de contagion.

IV. Effet du covid-19 sur différents organes vitaux

IV.1. Effets sur les poumons

Les poumons sont l'organe le plus touché chez les patients atteints de COVID-19. Chez les patients symptomatiques, la pneumonie survient avec des signes évidents de pneumonie virale tels qu'une diminution de la saturation en oxygène, des déviations des gaz sanguins, des changements visibles par les radiographies du thorax ainsi qu'une lymphopénie et une élévation des marqueurs inflammatoires (protéine C-réactive et cytokines pro-inflammatoires) [252]. L'altération pathologique générale des poumons était une lésion alvéolaire diffuse causant un SDRA [253].

D'après les données disponibles, le SRAS-CoV2 et d'autres virus de la famille corona pénètrent dans le corps humain par la muqueuse du nez, de l'oropharynx et certains finissent par se déposer dans les poumons. Le SRAS-CoV-2 envahit les cellules pulmonaires, endommage les cils (projection ressemblant à un cheveu qui se déplace pour maintenir les voies respiratoires libres de tout débris ou mucus) et commence à se répliquer. Le virus utilise l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) comme récepteur d'entrée, présent à la surface des cellules alvéolaires de type II [254].

IV.2. Effets sur le cœur

Le récent SRAS-CoV-2 a été associé à des anomalies cardiaques par rapport aux sept souches connues de coronavirus humains, reconnues pour leur impact sur les voies respiratoires mais pas sur le cœur. Les complications comprennent un dysfonctionnement musculaire (insuffisance cardiaque aiguë ou prolongée), une inflammation cardiaque (myocardite), une nécrose cellulaire et des arythmies [255]. Les complications ont même été observées chez des personnes présentant des symptômes légers ou n'en présentant aucun [256].

Les mécanismes spécifiques des lésions myocardiques induites par l'infection par le SRAS-CoV-2 sont incertains. On suppose que le SRAS-CoV-2 peut affecter le cœur de deux façons. Premièrement, le virus peut envahir directement le tissu myocardique et provoquer

des lésions par l'intermédiaire des récepteurs ACE2 qui sont largement exprimés dans les poumons et le système cardiovasculaire [257], [258]. Deuxièmement, le virus peut provoquer une tempête de cytokines incontrôlée, entraînant des lésions systémiques, y compris cardiaques [256], [259].

IV.3. Effets sur le foie

L'atteinte hépatique a été décrite comme une manifestation non pulmonaire du COVID-19, le niveau des enzymes associées au foie telles que l'alanine aminotransférase (ALT), l'aspartate aminotransférase (AST), la bilirubine totale (TBIL), la gamma-glutamyl transférase (GGT), l'albumine et la phosphatase alcaline (ALP) s'altère à différents degrés chez les patients atteints du COVID-19 [260], [261], [262]. Cependant, les mécanismes exacts impliqués dans les lésions hépatiques chez les patients atteints de COVID-19 ne sont pas bien connus. On suppose que l'atteinte hépatique peut être directement causée par le virus puisque les récepteurs ACE2 sont présents dans les hépatocytes et les cholangiocytes, ce qui conduit à l'implication du foie dans l'infection par le SRAS et le CoV-2 [263].

IV.4. Effets sur le tractus gastro-intestinal

Des données indiquent que le SRAS-CoV-2 affecte le système digestif du patient infecté et se manifeste par divers symptômes, dont la diarrhée, l'anorexie, les nausées, les vomissements et les douleurs abdominales [264]. Dans certains cas, comme celui de la diarrhée, les symptômes digestifs surviennent avant les symptômes respiratoires et, en de rares occasions, ils peuvent être le seul symptôme de présentation du COVID-19 [265] [266].

On pense que l'effet du SRAS-CoV-2 sur le tractus gastro-intestinal pourrait être lié à l'abondance du récepteur ACE2, situé dans l'iléon et le côlon [260] [267]. L'ACE2 est fortement exprimé dans l'intestin grêle humain, en particulier dans les entérocytes proximaux et distaux [264]. On pense que la fixation du virus SRAS-CoV-2 aux récepteurs ACE2 du système digestif perturbe la flore intestinale normale, ce qui entraîne divers symptômes gastro-intestinaux, notamment la diarrhée [265] [268]. La présence d'ARN du SRAS-CoV-2 dans les selles humaines confirme son mécanisme pathologique dans l'intestin [265] [268].

IV.5. Effets sur les reins

Il a été rapporté que les lésions rénales aiguës (AKI) sont fréquentes chez les patients atteints de COVID-19, qu'elles sont associées à une mortalité accrue et que la plupart des patients qui survivent ne récupèrent pas leur fonction rénale [269]. Une étude rétrospective a été menée sur des patients admis dans deux hôpitaux de Derby, au Royaume-Uni, et a observé

une incidence élevée de lésions rénales aiguës chez les patients atteints de COVID-19, associée à une probabilité de décès trois fois plus élevée que chez les patients atteints de COVID-19 sans lésions rénales aiguës et à une probabilité de décès quatre fois plus élevée que pour les lésions rénales aiguës dues à d'autres causes [270].

En ce qui concerne la voie d'infection, l'expression du gène ACE2 a été signalée dans les reins et les vessies humains [271]. Ce résultat indique que le système urinaire est une voie potentielle d'infection par le SARCoV 2019, au même titre que les systèmes respiratoire, hépatique et digestif. Il est également possible que le médicament prescrit (oseltamivir, lopinavir/ritonavir, ribavirine et phosphate de chloroquine ou sulfate d'hydroxychloroquine) pour le traitement du COVID 19 affecte indirectement les reins [272].

IV.6. Effets sur le cerveau

De plus en plus de preuves indiquent que le patient COVID-19 présente des manifestations neurologiques. Dans les cas légers, ces manifestations comprennent un dysfonctionnement de l'odorat, des douleurs musculaires, des maux de tête, une encéphalopathie, des vertiges et une dysgueusie, tandis que dans les cas graves, elles s'accompagnent de crises d'épilepsie, de troubles du mouvement, de déficits moteurs et sensoriels, d'ataxie et d'accidents vasculaires cérébraux. Certains de ces symptômes persistent même après le traitement et la guérison de l'infection [273], [274].

Le SRAS-CoV-2 peut atteindre le cerveau et utilise l'enzyme de conversion de l'angiotensine-2 (ACE2) comme principal récepteur d'entrée [275]. L'expression de la protéine ACE2 a été signalée dans le cerveau humain [276]. L'ACE2 était fortement exprimée dans certaines parties vitales, notamment la substantia nigra, les plexus choroïdes, le gyrus temporal moyen, le cortex cingulaire postérieur et le bulbe olfactif et aucune expression dans les cellules endothéliales, la microglie et les péricytes n'a été signalée [277]. Outre l'ACE2, le SRAS-CoV-2 peut utiliser le CD147 (cluster of differentiation 147) et la neuropiline-1 (NRP1) comme récepteurs d'entrée [278] [279]. L'entrée et la réplication des cellules virales ont été facilitées par plusieurs protéases telles que TMPRSS11A/B, furine (FURIN) et cathepsine B et L [280].

IV.7. Effets sur la rate

La rate est associée à des fonctions physiologiques importantes telles que la surveillance immunologique, l'élimination des cellules sanguines âgées, l'hématopoïèse et la régulation du volume sanguin [281]. La rate a été signalée comme une cible du virus du

syndrome respiratoire aigu sévère en 2006 et il a été postulé que l'effondrement du système immunitaire splénique jouait un rôle clé dans l'issue clinique des patients [282]. Des changements pathologiques ont été détectés dans la rate où l'examen histopathologique a montré une diminution de la composition cellulaire avec des cellules atrophiées qui se présentaient comme une pulpe blanche et une diminution ou une absence de follicules lymphoïdes ainsi qu'une diminution de la pulpe rouge à blanche à des degrés divers [283]. Le CoV-2 du SRAS a été signalé comme pouvant neutraliser directement la rate et les ganglions lymphatiques humains en infectant les macrophages CD169 + (cluster of differentiation 169) résidant dans les tissus [284].



Conclusion

Conclusion

Le covid-19 est une maladie respiratoire émergente très dangereuse a plusieurs visages qui font intervenir des phases virales, inflammatoires et thrombotiques.

Le COVID-19 est un spectre de maladie hétérogène dont les manifestations varient avec l'âge et la présence de comorbidités.

En raison de la nature contagieuse du virus et de l'absence de traitement spécifique approuvé, il devient important d'assurer une stratification précoce des patients infectés afin de réduire le risque de transmission parmi les groupes sensibles ainsi que d'allouer des ressources optimales aux patients qui sont dans un état grave

La compréhension des présentations cliniques, biologiques et radiologiques des infections à coronavirus est indispensable pour le diagnostic, la reconnaissance des complications, l'appréciation de la gravité de la pathologie et aussi pour l'évaluation de la réponse au suivi et le traitement.

Les biomarqueurs peuvent jouer un rôle important crucial dans la détection précoce en facilitant le diagnostic en temps opportun, la surveillance des risques et l'orientation du traitement optimal des patients atteints de la COVID-19. Selon les preuves prometteuses susmentionnées, il est évident que les biomarqueurs sont essentiels pour optimiser le pronostic de la COVID-19 et, par conséquent, pour minimiser les taux de mortalité. Cependant, la variation individuelle parmi les patients dans les niveaux de biomarqueurs peut interrompre l'interprétation optimale du pronostic de la maladie.

Par conséquent, d'autres études doivent être menées pour évaluer et déterminer le meilleur biomarqueur potentiel pour le diagnostic de la COVID-19.



*Les Références
bibliographiques*

Les Références bibliographiques

- [1] **Sohrabi, C., Alsafi, Z., O'Neill, N., Khan, M., Kerwan, A., Al-Jabir, A., Iosifidis, C., & Agha, R.** (2020). World Health Organization declares global emergency: A review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19). *International journal of surgery (London, England)*, 76, 71–76. <https://doi.org/10.1016/j.ijso.2020.02.034>
- [2] **Gattinoni, L., Chiumello, D., Caironi, P., Busana, M., Romitti, F., Brazzi, L., & Camporota, L.** (2020). COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes?. *Intensive care medicine*, 46(6), 1099–1102. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06033-2>
- [3] **Ait Addi, R., Benksim, A., Amine, M., & Cherkaoui, M.** (2020). COVID-19 outbreak and perspective in Morocco. *Electronic Journal of General Medicine*, 17(4), em204. <https://doi.org/10.29333/ejgm/7857>
- [4] **Colvero, L., Villarreal, L., Torres, C., Brandão, P.**(2015) Assessing the economic burden of avian infectious bronchitis on poultry farms in Brazil. *OIE Rev Sci Tech* 34:993–999. <https://doi.org/10.20506/rst.34.3.2411>
- [5] **Beaudette, F. R.** (1937). Cultivation of the virus of infectious bronchitis. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 90, 51-60.
- [6] **Horsfall, F. L., & Curnen, E. C.** (1946). STUDIES ON PNEUMONIA VIRUS OF MICE (PVM) : I. THE PRECISION OF MEASUREMENTS IN VIVO OF THE VIRUS AND ANTIBODIES AGAINST IT. *The Journal of experimental medicine*, 83(1), 25–42.
- [7] **Mahase, E.** (2020). Covid-19: coronavirus was first described in. *BMJ*, 369, m1547
- [8] **Kendall, E. J. C., Bynoe, M. L., & Tyrrell, D. A. J.** (1962). Virus isolations from common colds occurring in a residential school. *British medical journal*, 2(5297), 82.
- [9] **Tyrrell, D. A. J., & Bynoe, M. L.** (1965). Cultivation of a novel type of common-cold virus in organ cultures. *British medical journal*, 1(5448), 1467.
- [10] **Hamre, D., & Procknow, J. J.** (1966). A new virus isolated from the human respiratory tract. *Proceedings of the society for experimental biology and medicine*, 121(1), 190-193.

- [11] **McIntosh, K., Becker, W. B., & Chanock, R. M.** (1967). Growth in suckling-mouse brain of "IBV-like" viruses from patients with upper respiratory tract disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 58(6), 2268.
- [12] **Almeida, J. D., Berry, D. M., Cunningham, C. H., Hamre, D., Hofstad, M. S., Mallucci, L., & Tyrrell, D. A. J.** (1968). Coronaviruses. *Nature*, 220(5168), 650-+.
- [13] **Weiss, S. R.** (2020). Forty years with coronaviruses. *Journal of Experimental Medicine*, 217(5).
- [14] **Fouchier, R. A., Hartwig, N. G., Bestebroer, T. M., Niemeyer, B., De Jong, J. C., Simon, J. H., & Osterhaus, A. D.** (2004). A previously undescribed coronavirus associated with respiratory disease in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101(16), 6212-6216.
- [15] **He, J. F., Peng, G. W., Zheng, H. Z., Luo, H. M., Liang, W. J., Li, L. H., ... & Deng, Z. H.** (2003). An epidemiological study on the index cases of severe acute respiratory syndrome occurred in different cities among Guangdong province. *Zhonghua liu xing bing xue za zhi= Zhonghua liuxingbingxue zazhi*, 24(5), 347-349.
- [16] **Abdul-Rasool, S., & Fielding, B. C.** (2010). Understanding human coronavirus HCoV-NL63. *The open virology journal*, 4, 76.
- [17] **Woo, P. C., Lau, S. K., Chu, C. M., Chan, K. H., Tsoi, H. W., Huang, Y., & Yuen, K. Y.** (2005). Characterization and complete genome sequence of a novel coronavirus, coronavirus HKU1, from patients with pneumonia. *Journal of virology*, 79(2), 884-895.
- [18] **Zumla, A., Hui, D. S., & Perlman, S.** (2015). Middle East respiratory syndrome. *The Lancet*, 386(9997), 995-1007.
- [19] **Zhu, H., Wei, L., & Niu, P.** (2020). The novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *Global health research and policy*, 5(1), 1-3.
- [20] **Cucinotta, D., & Vanelli, M.** (2020). **WHO declares COVID-19 a pandemic.** *Acta Bio Medica: Atenei Parmensis*, 91(1), 157.
- [21] **Allam, Z.** The First 50 days of COVID-19: A Detailed Chronological Timeline and Extensive Review of Literature Documenting the Pandemic. *Surveying the Covid-19 Pandemic and its Implications*. 2020:1–7

- [22] **Gorbalenya, A. E., Baker, S. C., Baric, R., Groot, R. J. D., Drosten, C., Gulyaeva, A. A., & Ziebuhr, J.** (2020). Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: The species and its viruses—a statement of the Coronavirus Study Group.
- [23] **Aleem, A., Samad, A. B. A., & Slenker, A. K.** (2022). Emerging variants of SARS-CoV-2 and novel therapeutics against coronavirus (COVID-19). StatPearls [Internet].
- [24] **Domingo, J. L.** (2021). What we know and what we need to know about the origin of SARS-CoV-2. *Environmental Research*, 200, 111785.
- [25] **Tang, F., Quan, Y., Xin, Z. T., Wrammert, J., Ma, M. J., Lv, H., & Cao, W. C.** (2011). Lack of peripheral memory B cell responses in recovered patients with severe acute respiratory syndrome: a six-year follow-up study. *The Journal of Immunology*, 186(12), 7264-7268.
- [26] **Uddin, M., Mustafa, F., Rizvi, T. A., Loney, T., Al Suwaidi, H., Al-Marzouqi, A., & Senok, A.** (2020). SARS-CoV-2/COVID-19: Viral Genomics, Epidemiology, Vaccines, and Therapeutic Interventions. *Viruses*, 12, 526.
- [27] **Zhou, P., Yang, X. L., Wang, X. G., Hu, B., Zhang, L., Zhang, W., & Shi, Z. L.** (2020). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *nature*, 579(7798), 270-273.
- [28] **Lawton, G.** (2021). Did covid-19 come from a lab?. *New scientist* (1971), 250(3337), 10–11.
- [29] **DEA, S. et GARZON, S**1991a. Identification o: coronaviruses by the use of indirect protein-Aimmunogold electron microscopy. *J VetDiagInv* 3:297-305
- [30] **Han Y., Du J., Su H.** Identification of diverse bat alphacoronaviruses and betacoronaviruses in china provides new insights into the evolution and origin of coronavirus-related diseases. *Front Microbiol.* 2019;10:1–12
- [31] **Godet, M., L'Haridon, R., Vautherot, J. F., & Laude, H.** (1992). TGEV corona virus ORF4 encodes a membrane protein that is incorporated into virions. *Virology*, 188(2), 666–675. [https://doi.org/10.1016/0042-6822\(92\)90521-p](https://doi.org/10.1016/0042-6822(92)90521-p)
- [32] **Liu, D. X., & Inglis, S. C.** (1991). Association of the infectious bronchitis virus 3c protein with the virion envelope. *Virology*, 185(2), 911–917. [https://doi.org/10.1016/0042-6822\(91\)90572-s](https://doi.org/10.1016/0042-6822(91)90572-s)

- [33] **MOUNIR, S. et P.J. TALBOT.**1993a. Human coronavirus OC43 RNA4 lacks two open reading frames located downstream of the S gene of bovine coronavirus. *Virology*. 192:355-360.
- [34] **Mounir, S., & Talbot, P. J.** (1993). Human coronavirus OC43 RNA 4 lacks two open reading frames located downstream of the S gene of bovine coronavirus. *Virology*, 192(1), 355-360.
- [35] **Lefevre, C., Przyrowski, É., & Apaire-Marchais, V.** (2020). Aspects virologiques et diagnostic du coronavirus Sars-CoV-2 [Virological aspects and diagnosis of SARS-CoV-2 coronavirus]. *Actualites pharmaceutiques*, 59(599), 18–23. <https://doi.org/10.1016/j.actpha.2020.08.005>.
- [36] **Bonnin, A.** (2018). Caractérisation de la protéine S du coronavirus humain 229E (Doctoral dissertation, Université de Lille).
- [37] **Kim, D., Lee, J. Y., Yang, J. S., Kim, J. W., Kim, V. N., & Chang, H.** (2020). The Architecture of SARS-CoV-2 Transcriptome. *Cell*, 181(4), 914–921.e10. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.011>
- [38] **Feng, W., Newbigging, A. M., Le, C., Pang, B., Peng, H., Cao, Y., Wu, J., Abbas, G., Song, J., Wang, D. B., Cui, M., Tao, J., Tyrrell, D. L., Zhang, X. E., Zhang, H., & Le, X. C.** (2020). Molecular Diagnosis of COVID-19: Challenges and Research Needs. *Analytical chemistry*, 92(15), 10196–10209. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.0c02060>
- [39] **Tratner, I.** (2003). SRAS: 1. Le virus. *M/S: médecine sciences*, 19(8-9), 885-891.
- [40] **Shang, J., Wan, Y., Luo, C., Ye, G., Geng, Q., Auerbach, A., & Li, F.** (2020). Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 117(21), 11727–11734. <https://doi.org/10.1073/pnas.2003138117>
- [41] **Vabret, A., Dina, J., Brison, E., Brouard, J., & Freymuth, F.** (2009). Coronavirus humains (HCoV) [Human coronaviruses]. *Pathologie-biologie*, 57(2), 149–160. <https://doi.org/10.1016/j.patbio.2008.02.018>
- [42] **S. T. Jean-Daniel Lelièvre, Agnès Gautheret-Dejean, Karine Petitprez.** Les aspects immunologiques et virologiques de l'infection par le SARS-CoV-2. 2020.
- [43] **Wu, A., Peng, Y., Huang, B., Ding, X., Wang, X., Niu, P., Meng, J., Zhu, Z., Zhang, Z., Wang, J., Sheng, J., Quan, L., Xia, Z., Tan, W., Cheng, G., & Jiang, T.** (2020).

Genome Composition and Divergence of the Novel Coronavirus (2019-nCoV) Originating in China. *Cell host & microbe*, 27(3), 325–328. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.02.001>

[44] **Astuti, I.** (2020). Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): An overview of viral structure and host response. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 14(4), 407-412.

[45] **Huang, C., Lokugamage, K. G., Rozovics, J. M., Narayanan, K., Semler, B. L., & Makino, S.** (2011). SARS coronavirus nsp1 protein induces template-dependent endonucleolytic cleavage of mRNAs: viral mRNAs are resistant to nsp1-induced RNA cleavage. *PLoS pathogens*, 7(12), e1002433.

[46] **Cornillez-Ty, C. T., Liao, L., Yates III, J. R., Kuhn, P., & Buchmeier, M. J.** (2009). Severe acute respiratory syndrome coronavirus nonstructural protein 2 interacts with a host protein complex involved in mitochondrial biogenesis and intracellular signaling. *Journal of virology*, 83(19), 10314-10318.

[47] **Lei, J., Kusov, Y., & Hilgenfeld, R.** (2018). Nsp3 of coronaviruses: Structures and functions of a large multi-domain protein. *Antiviral research*, 149, 58-74.

[48] **Sakai, Y., Kawachi, K., Terada, Y., Omori, H., Matsuura, Y., & Kamitani, W.** (2017). Two-amino acids change in the nsp4 of SARS coronavirus abolishes viral replication. *Virology*, 510, 165-174.

[49] **Snijder, E. J., Decroly, E., & Ziebuhr, J.** (2016). The nonstructural proteins directing coronavirus RNA synthesis and processing. *Advances in virus research*, 96, 59-126.

[50] **Cottam, E. M., Whelband, M. C., & Wileman, T.** (2014). Coronavirus NSP6 restricts autophagosome expansion. *Autophagy*, 10(8), 1426-1441.

[51] **Velthuis, A. J., van den Worm, S. H., & Snijder, E. J.** (2012). The SARS-coronavirus nsp7+nsp8 complex is a unique multimeric RNA polymerase capable of both de novo initiation and primer extension. *Nucleic acids research*, 40(4), 1737–1747. <https://doi.org/10.1093/nar/gkr893>

[52] **Shi, Z., Gao, H., Bai, X. C., & Yu, H.** (2020). Cryo-EM structure of the human cohesin-NIPBL-DNA complex. *Science*, 368(6498), 1454-1459.

[53] **Ma, Y., Wu, L., Shaw, N., Gao, Y., Wang, J., Sun, Y., & Rao, Z.** (2015). Structural basis and functional analysis of the SARS coronavirus nsp14–nsp10 complex. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(30), 9436-9441.

- [54] **Yoshimoto, F. K.** (2020). The proteins of severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS CoV-2 or n-COV19), the cause of COVID-19. *The protein journal*, 39(3), 198-216.
- [55] **Subissi, L., Posthuma, C. C., Collet, A., Zevenhoven-Dobbe, J. C., Gorbalenya, A. E., Decroly, E., & Imbert, I.** (2014). One severe acute respiratory syndrome coronavirus protein complex integrates processive RNA polymerase and exonuclease activities. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 111(37), E3900-E3909.
- [56] **Jang, K. J., Jeong, S., Kang, D. Y., Sp, N., Yang, Y. M., & Kim, D. E.** (2020). A high ATP concentration enhances the cooperative translocation of the SARS coronavirus helicase nsP13 in the unwinding of duplex RNA. *Scientific reports*, 10(1), 1-13.
- [57] **Case, J. B., Ashbrook, A. W., Dermody, T. S., & Denison, M. R.** (2016). Mutagenesis of S-adenosyl-l-methionine-binding residues in coronavirus nsp14 N7-methyltransferase demonstrates differing requirements for genome translation and resistance to innate immunity. *Journal of virology*, 90(16), 7248-7256.
- [58] **Bhardwaj, K., Sun, J., Holzenburg, A., Guarino, L. A., & Kao, C. C.** (2006). RNA recognition and cleavage by the SARS coronavirus endoribonuclease. *Journal of molecular biology*, 361(2), 243–256.
- [59] **Decroly, E., Debarnot, C., Ferron, F., Bouvet, M., Coutard, B., Imbert, I., & Canard, B.** (2011). Crystal structure and functional analysis of the SARS-coronavirus RNA cap 2'-O-methyltransferase nsp10/nsp16 complex. *PLoS pathogens*, 7(5), e1002059.
- [60] **Korber, B., Fischer, W. M., Gnanakaran, S., Yoon, H., Theiler, J., Abfalterer, W., & Montefiori, D. C.** (2020). Tracking changes in SARS-CoV-2 spike: evidence that D614G increases infectivity of the COVID-19 virus. *Cell*, 182(4), 812-827.
- [61] **Oreshkova, N., Molenaar, R. J., Vreman, S., Harders, F., Munnink, B. B. O., Hakze-van Der Honing, R. W., Gerhards, N., Tolsma, P., Bouwstra, R., Sikkema, R.S., Tacke, M.G., de Rooij, M.M., Weesendorp, E., Engelsma, M.Y., Brusckhe, C.J., Smit, L.A., Koopmans, M., van der Poel, W.H., & Stegeman, A.,** (2020). SARS-CoV-2 infection in farmed minks, the Netherlands, April and May 2020. *Eurosurveillance*, 25(23), 2001005.
- [62] **Galloway, S. E., Paul, P., MacCannell, D. R., Johansson, M. A., Brooks, J. T., MacNeil, A., Slayton, R.B., Tong, S., Silk, B.J., Armstrong, G.L., Biggerstaff, M.,**

&Dugan, V. G., (2021). Emergence of SARS-CoV-2 b. 1.1. 7 lineage—united states, december 29, 2020–january 12, 2021. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 70(3), 95.

[63] Volz, E., Mishra, S., Chand, M., Barrett, J. C., Johnson, R., Geidelberg, L., Hinsley, W.R., Laydon, D.J., Dabrera, G., O'Toole Á, Amato R., Ragonnet-Cronin, M., Harrison,I., Jackson, B., Ariani, C.V., Boyd, O., Loman, N.J., McCrone, J.T., Gonçalves, S., Jorgensen, D., Myers, R., Hill, V., Jackson, D.K., Gaythorpe, K., Groves, N., Sillitoe, J., Kwiatkowski, D.P., Flaxman, S., Ratmann, O., Bhatt ,S., Hopkins ,S., Gandy,A., Rambaut, A., Ferguson, N.M., Ferguson, N. M., (2021). Assessing transmissibility of SARS-CoV-2 lineage B. 1.1. 7 in England. *Nature*, 593(7858), 266-269.

[64] Planas, D., Bruel, T., Grzelak, L., Guivel-Benhassine, F., Staropoli, I., Porrot, F., ... & Schwartz, O. (2021). Sensitivity of infectious SARS-CoV-2 B. 1.1. 7 and B. 1.351 variants to neutralizing antibodies. *Nature medicine*, 27(5), 917-924.

[65] Mwenda, M., Saasa, N., Sinyange, N., Busby, G., Chipimo, P. J., Hendry, J., Minchella, P., Simulundu, E., Changula, K., Nalubamba,K.S., Sawa ,H., Kajihara, M., Yamagishi, J., Kapin'a, M., Kapata, N., Fwoloshi, S., Zulu, P., Mulenga ,L.B., Agolory ,S., Mukonka, V., Bridges, D. J., (2021). Detection of B. 1.351 SARS-CoV-2 variant strain—Zambia, december 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 70(8), 280.

[66] Wang, P., Casner, R. G., Nair, M. S., Wang, M., Yu, J., Cerutti, G., Liu, L., Kwong ,P.D., Huang ,Y., Shapiro, L., Ho, D. D., (2021). Increased resistance of SARS-CoV-2 variant P. 1 to antibody neutralization. *Cell host & microbe*, 29(5), 747-751.

[67] Zhang, W., Davis, B. D., Chen, S. S., Martinez, J. M. S., Plummer, J. T., & Vail, E. (2021). Emergence of a novel SARS-CoV-2 variant in Southern California. *Jama*, 325(13), 1324-1326.

[68] Sun, J., He, W. T., Wang, L., Lai, A., Ji, X., Zhai, X., & Su, S. (2020). COVID-19: epidemiology, evolution, and cross-disciplinary perspectives. *Trends in molecular medicine*, 26(5), 483-495.

[69] Hannouna, D., Boughoufalaha, A., Hellala, H., Meziania, K., Attiga, A. L., Oubellia, K. A., Hella, H., Aouchar,N., Rahal, L., (2020). Covid-19: Situation épidémiologique et évolution en Algérie. *Revue Algérienne d'allergologie*. Vol, 5(01), 2543-3555.

- [70] **Zhou, L., Ayeh, S. K., Chidambaram, V., & Karakousis, P. C.** (2021). Modes of transmission of SARS-CoV-2 and evidence for preventive behavioral interventions. *BMC Infectious Diseases*, 21(1), 1-9.
- [71] **Thaper, R.** (2020). Transmission of SARS-CoV-2 through the air. *Current Medicine Research and Practice*, 10(4), 196.
- [72] National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD), Division of Viral Diseases. CDC COVID-19 Science Briefs [Internet]. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US); 2020–. Science Brief: SARS-CoV-2 and Surface (Fomite) Transmission for Indoor Community Environments.
- [73] **Wilson, A. M., Weir, M. H., Bloomfield, S. F., Scott, E. A., & Reynolds, K. A.** (2021). Modeling COVID-19 infection risks for a single hand-to-fomite scenario and potential risk reductions offered by surface disinfection. *American journal of infection control*, 49(6), 846-848.
- [74] **Wang, Q., & Liu, L.** (2021). On the Critical Role of Human Feces and Public Toilets in the Transmission of COVID-19: Evidence from China. *Sustainable cities and society*, 75, 103350. <https://doi.org/10.1016/j.scs.2021.103350>
- [75] **Gao, W., Lv, J., Pang, Y., & Li, L. M.** (2021). Role of asymptomatic and pre-symptomatic infections in covid-19 pandemic. *bmj*, 375.
- [76] **Morawska, L., & Cao, J.** (2020). Airborne transmission of SARS-CoV-2: The world should face the reality. *Environment international*, 139, 105730.
- [77] **Galbadage, T., Peterson, B. M., & Gunasekera, R. S.** (2020). Does COVID-19 spread through droplets alone?. *Frontiers in public health*, 8, 163.
- [78] **Bal, A., Agrawal, R., Vaideeswar, P., Arava, S., & Jain, A.** (2020). COVID-19: an up-to-date review—from morphology to pathogenesis. *Indian Journal of Pathology and Microbiology*, 63(3), 358.
- [79] **D'ardes, D., Boccatonda, A., Rossi, I., Guagnano, M. T., Santilli, F., Cipollone, F., & Bucci, M.** (2020). COVID-19 and RAS: unravelling an unclear relationship. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(8), 3003.
- [80] **Catanzaro, M., Fagiani, F., Racchi, M., Corsini, E., Govoni, S., & Lanni, C.** (2020). Immune response in COVID-19: addressing a pharmacological challenge by targeting pathways triggered by SARS-CoV-2. *Signal transduction and targeted therapy*, 5(1), 1-10.

- [81] **Bohn, M. K., Hall, A., Sepiashvili, L., Jung, B., Steele, S., & Adeli, K.** (2020). Pathophysiology of COVID-19: mechanisms underlying disease severity and progression. *Physiology*, 35(5), 288-301.
- [82] **Soy, M., Keser, G., Atagündüz, P., Tabak, F., Atagündüz, I., & Kayhan, S.** (2020). Cytokine storm in COVID-19: pathogenesis and overview of anti-inflammatory agents used in treatment. *Clinical rheumatology*, 39(7), 2085-2094.
- [83] **Pavel, A. B., Glickman, J. W., Michels, J. R., Kim-Schulze, S., Miller, R. L., & Guttman-Yassky, E.** (2021). Th2/Th1 cytokine imbalance is associated with higher COVID-19 risk mortality. *Frontiers in Genetics*, 12.
- [84] **Jamilloux, Y., Henry, T., Belot, A., Viel, S., Fauter, M., El Jammal, T., & Sève, P.** (2020). Should we stimulate or suppress immune responses in COVID-19? Cytokine and anti-cytokine interventions. *Autoimmunity reviews*, 19(7), 102567.
- [85] **Fang, B., & Meng, Q. H.** (2020). The laboratory's role in combating COVID-19. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 57(6), 400-414.
- [86] **Lippi, G., & Plebani, M.** (2020). Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clinical chemistry and laboratory medicine (CCLM)*, 58(7), 1131-1134.
- [87] **Liu, Y., Du, X., Chen, J., Jin, Y., Peng, L., Wang, H. H., Luo, M., Chen, L., & Zhao, Y.** (2020). Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. *Journal of Infection*, 81(1), e6-e12.
- [88] **Diao, B., Wang, C., Tan, Y., Chen, X., Liu, Y., Ning, L., & Chen, Y.** (2020). Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Frontiers in immunology*, 827.
- [89] **Xu, H., Zhong, L., Deng, J., Peng, J., Dan, H., Zeng, X., & Chen, Q.** (2020). High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *International journal of oral science*, 12(1), 1-5.
- [90] **Tay, M. Z., Poh, C. M., Rénia, L., MacAry, P. A., & Ng, L. F.** (2020). The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nature Reviews Immunology*, 20(6), 363-374.
- [91] **Cheung, C. Y., Poon, L. L., Ng, I. H., Luk, W., Sia, S. F., Wu, M. H., KH, Yuen, K.Y., Gordon, S., Guan, Y., & Peiris, J. S.** (2005). Cytokine responses in severe acute

respiratory syndrome coronavirus-infected macrophages in vitro: possible relevance to pathogenesis. *Journal of virology*, 79(12), 7819-7826.

[92] Okba, N. M., Müller, M. A., Li, W., Wang, C., GeurtsvanKessel, C. H., Corman, V. M., Sikkema, R.S., Bruin, E., Chandler, F.D., Yazdanpanah, Y., Hingrat, Q., Descamps, D., Houhou-Fidouh, N., Reusken, C.B.E.M., Bosch, B.J., Drosten, C., Koopmans, M.P.G., & Haagmans, B. L. (2020). Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2-specific antibody responses in coronavirus disease patients. *Emerging infectious diseases*, 26(7), 1478.

[93] Dong, Y., Mo, X., Hu, Y., Qi, X., Jiang, F., Jiang, Z., & Tong, S. (2020). Epidemiology of COVID-19 among children in China. *Pediatrics*, 145(6).

[94] Zohar, T., & Alter, G. (2020). Dissecting antibody-mediated protection against SARS-CoV-2. *Nature Reviews Immunology*, 20(7), 392-394.

[95] Lovato, A., de Filippis, C., & Marioni, G. (2020). Upper airway symptoms in coronavirus disease 2019 (COVID-19). *American journal of Otolaryngology*.

[96] Plaçais, L., & Richier, Q. (2020). COVID-19: caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques chez l'adulte, la femme enceinte et l'enfant. Une mise au point au cœur de la pandémie. *La Revue de médecine interne*, 41(5), 308-318.

[97] Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., & Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The lancet*, 395(10223), 497-506.

[98] Larsen, N. W., Stiles, L. E., & Miglis, M. G. (2021). Preparing for the long-haul: Autonomic complications of COVID-19. *Autonomic Neuroscience*, 235, 102841.

[99] Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., Han, Y., & Zhang, L. (2020). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The lancet*, 395(10223), 507-513.

[100] Spinato, G., Fabbris, C., Polesel, J., Cazzador, D., Borsetto, D., Hopkins, C., & Boscolo-Rizzo, P. (2020). Alterations in smell or taste in mildly symptomatic outpatients with SARS-CoV-2 infection. *Jama*, 323(20), 2089-2090.

[101] Giacomelli, A., Pezzati, L., Conti, F., Bernacchia, D., Siano, M., Oreni, L., & Galli, M. (2020). Self-reported olfactory and taste disorders in patients with severe acute respiratory coronavirus 2 infection: a cross-sectional study. *Clinical infectious diseases*, 71(15), 889-890.

- [102] **Tong, J. Y., Wong, A., Zhu, D., Fastenberg, J. H., & Tham, T.** (2020). The prevalence of olfactory and gustatory dysfunction in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*, 163(1), 3-11.
- [103] **Hentsch, L., Cocetta, S., Allali, G., Santana, I., Eason, R., Adam, E., & Janssens, J. P.** (2021). Breathlessness and COVID-19: A Call for Research. *Respiration*, 100(10), 1016-1026.
- [104] **Xu, T., Huang, R., Zhu, L., Wang, J., Cheng, J., Zhang, B., ... & Liu, L.** (2020). Epidemiological and clinical features of asymptomatic patients with SARS-CoV-2 infection. *Journal of medical virology*, 92(10), 1884-1889.
- [105] **Wang, Y. H., Wu, C. C., Bai, C. H., Lu, S. C., Yang, Y. P., Lin, Y. Y., ... & Chen, C. C.** (2021). Evaluation of the diagnostic accuracy of COVID-19 antigen tests: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the Chinese Medical Association*, 84(11), 1028-1037.
- [106] **Udugama, B., Kadhiresan, P., Kozłowski, H. N., Malekjahani, A., Osborne, M., Li, V., Chen, H., Mubareka, S., Gubbay, J. B., & Chan, W.** (2020). Diagnosing COVID-19: The Disease and Tools for Detection. *ACS nano*, 14(4), 3822–3835.
- [107] **Green, K., Winter, A., Dickinson, R., Graziadio, S., Wolff, R., Mallett, S., ... & Park, E. B.** (2020). What tests could potentially be used for the screening, diagnosis and monitoring of COVID-19 and what are their advantages and disadvantages. *CEBM2020*, 13.
- [108] **Poitras, E., & Houde, A.** (2002). La PCR en temps réel: principes et applications. *Reviews in biology and biotechnology*, 2(2), 2-11.
- [109] **Amir, I. J., & Lebar, Z.** (2020). Covid-19: virologie, épidémiologie et diagnostic biologique. *Option/Bio*, 31(619), 15.
- [110] **PRESSE, C., & Gustin, V.,** (2021). Covid-19: quels prélèvements pour quels tests? Avis de l'Académie nationale de médecine 17 février 2021 La politique gouvernementale de lutte contre l'épidémie de Covid-19 s' appuie sur le triptyque.
- [111] **Coulibaly, M.,** (2021). Issue des malades guéris du COVID-19 au centre de prise en charge Hospitalo-Universitaire du Point G et l'évaluation d'une possibilité de suivis à l'aide d'outils technologiques:(Application sur téléphone) (Doctoral dissertation, USTTB).
- [112] **Nolan, T., Hands, R.E., et Bustin, S.A.,** (2006). Quantification de l'ARNm par RT-PCR en temps réel. *Protocoles de la nature*, 1 (3), 1559-1582.

- [113] Zhang, Z., Bi, Q., Fang, S., Wei, L., Wang, X., He, J., Wu, Y., Liu, X., Gao, W., Zhang, R., Gong, W., Su, Q., Azman, A. S., Lessler, J., & Zou, X., (2021). Insight into the practical performance of RT-PCR testing for SARS-CoV-2 using serological data: a cohort study. *The Lancet. Microbe*, 2(2), e79–e87.
- [114] Touhamy, F. Z., (2015). Gestion d'une épidémie de Grippe A (H1N1): expérience de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat (Doctoral dissertation).
- [115] D'Cruz, R. J., Currier, A. W., & Sampson, V. B. (2020). Laboratory testing methods for novel severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2 (SARS-CoV-2). *Frontiers in cell and developmental biology*, 8, 468.
- [116] Friedberga, B., Royoa, J., Villieza, V., Daynieza, N., & Coudeneb, P. (2021). Réflexions sur la place du test antigénique Covid-19 à partir d'un résultat discordant. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2021(531), 67-69.
- [117] Nyabi, O., Bentahir, M., Ambroise, J., Bearzatto, B., Chibani, N., Smits, B., Durant, J. F., Vybornov, A., Thellin, O., El Moulaj, B., & Gala, J. L. (2021). Diagnostic Value of IgM and IgG Detection in COVID-19 Diagnosis by the Mobile Laboratory B-LiFE: A Massive Testing Strategy in the Piedmont Region. *International journal of environmental research and public health*, 18(7), 3372.
- [118] Sethuraman, N., Jeremiah, S. S., & Ryo, A. (2020). Interpreting diagnostic tests for SARS-CoV-2. *Jama*, 323(22), 2249-2251.
- [119] Lee, H. K., Lee, B. H., Seok, S. H., Baek, M. W., Lee, H. Y., Kim, D. J., ... & Park, J. H. (2010). Production of specific antibodies against SARS-coronavirus nucleocapsid protein without cross reactivity with human coronaviruses 229E and OC43. *Journal of veterinary science*, 11(2), 165-167.
- [120] Guevara-Hoyer, K., Fuentes-Antrás, J., la Fuente-Muñoz, D., Rodríguez de la Peña, A., Viñuela, M., Cabello-Clotet, N., Estrada, V., Culebras, E., Delgado-Iribarren, A., Martínez-Novillo, M., Torrejón ,M.J., Fernández-Arquero, M., Ocaña, A., Pérez-Segura, P., & Sánchez-Ramón, S. (2021). Serological tests in the detection of SARS-CoV-2 antibodies. *Diagnostics*, 11(4), 678.
- [121] Lou, B., Li, T. D., Zheng, S. F., Su, Y. Y., Li, Z. Y., Liu, W., Yu, F., Ge, S. X., Zou, Q. D., Yuan, Q., Lin, S., Hong, C. M., Yao, X. Y., Zhang, X. J., Wu, D. H., Zhou, G. L., Hou, W. H., Li, T. T., Zhang, Y. L., Zhang, S. Y., Chen, Y. (2020). Serology

characteristics of SARS-CoV-2 infection after exposure and post-symptom onset. *The European respiratory journal*, 56(2), 2000763.

[122] **Mekonnen, D., Mengist, H. M., Derby, A., Nibret, E., Munshea, A., He, H., et al.** (2020). Diagnostic Accuracy of Serological Tests and Kinetics of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Antibody: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Rev. Med. Virol.* 31, e2181.

[123] **Lebuisson, A.** (2021). Difficultés d'interprétation de sérologie COVID-19, à propos d'un cas [Challenge in interpreting COVID-19 serology. Case report]. *Archives Des Maladies Professionnelles et De L'Environnement*, 82(3), 313–317.

[124] **Blanchard, M., & Roussel, S.** (2021). Mission AFIB 2021 : conférence en ligne IFCC « Le rôle essentiel des laboratoires de biologie médicale dans la pandémie de COVID-19 ». *Irbm News*, 42(3), 100324.

[125] **Osman, J., Lambert, J., Templé, M., Devaux, F., Favre, R., Flaujac, C., ... & Manéglier, B.** (2020). Rapid screening of COVID-19 patients using white blood cell scattergrams, a study on 381 patients. *British Journal of Haematology*, 190(5), 718-722.

[126] **Yip, C. Y., Yap, E. S., De Mel, S., Teo, W. Z., Lee, C. T., Kan, S., & Lee, S. Y.** (2020). Temporal changes in immune blood cell parameters in COVID-19 infection and recovery from severe infection. *British Journal of Haematology*.

[127] **Amir, I. J., & Lebar, Z.** (2020). Covid-19: virologie, épidémiologie et diagnostic biologique. *Option/Bio*, 31(619), 15.

[128] **Bounds, E.J., Kok ,S.J.** (2022) . D Dimer. [Updated 2021 Jul 14]. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.

[129] **Weitz, J. I., Fredenburgh, J. C., & Eikelboom, J. W.** (2017). A test in context: D-dimer. *Journal of the American College of Cardiology*, 70(19), 2411-2420.

[130] **Nehring, S. M., Goyal, A., Bansal, P., & Patel, B. C.** (2021). C Reactive Protein. *StatPearls*. Treasure Island (FL).

[131] **Black, S., Kushner, I., & Samols, D.** (2004). C-reactive protein. *Journal of Biological Chemistry*, 279(47), 48487-48490.

- [132] Salehi, S., Abedi, A., Balakrishnan, S., & Gholamrezanezhad, A. (2020). Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review of imaging findings in 919 patients. *Ajr Am J Roentgenol*, 215(1), 87-93.
- [133] Farhana, A., & Lappin, S. L. (2022). Biochemistry, lactate dehydrogenase. In StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing.
- [134] Hsu, P. P., & Sabatini, D. M. (2008). Cancer cell metabolism: Warburg and beyond. *Cell*, 134(5), 703-707.
- [135] Knovich, M. A., Storey, J. A., Coffman, L. G., Torti, S. V., & Torti, F. M. (2009). Ferritin for the clinician. *Blood reviews*, 23(3), 95-104.
- [136] Monique, R. Méthodes en immunologie Des principes aux bonnes applications en recherche, en industrie ASSIM ISBN 9782294762161
- [137] Monnier-Cholley, L., & Arrivé, L. (2004). Tomodensitométrie du thorax. *EMC-Pneumologie*, 1(4), 187-212.
- [138] Cozzi, A., Schiaffino, S., Arpaia, F., Della Pepa, G., Tritella, S., Bertolotti, P., Menicagli, L., Monaco, C. G., Carbonaro, L. A., Spairani, R., Babaei Paskeh, B., & Sardanelli, F. (2020). Chest x-ray in the COVID-19 pandemic: Radiologists' real-world reader performance. *European journal of radiology*, 132, 109272.
- [139] Awulachew, E., Diriba, K., Anja, A., Getu, E., & Belayneh, F. (2020). Computed tomography (CT) imaging features of patients with COVID-19: systematic review and meta-analysis. *Radiology Research and Practice*, 2020.
- [140] European Society of Radiology (ESR) (2021). The role of lung ultrasound in COVID-19 disease. *Insights into imaging*, 12(1), 81. <https://doi.org/10.1186/s13244-021-01013-6>
- [141] Hadjadj, J., Yatim, N., Barnabei, L., Corneau, A., Boussier, J., Smith, N., Péré, H., Charbit, B., Bondet, V., Chenevier-Gobeaux, C., Breillat, P., Carlier, N., Gauzit, R., Morbieu, C., Pène, F., Marin, N., Roche, N., Szwebel, T.A., Merklings, S.H., Treluyer, J.M., Veyer, D., Mouthon, L., Blanc, C., Tharaux, P.L., Rozenberg, F., Fischer, A., Duffy, D., Rieux-Laucat, F., Kernéis, S., Terrier, B. (2020). Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science*. 2020 Aug 7;369(6504):718-724.
- [142] Lotfi, M., Hamblin, M. R., & Rezaei, N. (2020). COVID-19: Transmission, prevention, and potential therapeutic opportunities. *Clinica chimica acta*, 508, 254-266.

- [143] **Desai, A. N., & Patel, P.** (2020). Stopping the Spread of COVID-19. *JAMA*, 323(15), 1516.
- [144] **Wang, X., Pan, Z., & Cheng, Z.** (2020). Association between 2019-nCoV transmission and N95 respirator use. *The Journal of hospital infection*, 105(1), 104–105.
- [145] **Hermel, M., Sweeney, M., Ni, Y. M., Bonakdar, R., Triffon, D., Suhar, C., Mehta, S., Dalhoumi, S., & Gray, J.** (2021). Natural Supplements for COVID19-Background, Rationale, and Clinical Trials. *Journal of evidence-based integrative medicine*, 26, 2515690X211036875.
- [146] **Khadidja, H., & Sarah, M.** (2021). La phytothérapie et les produits naturels au secours de la médecine conventionnelle dans le traitement et la prévention de la COVID-19. *Algerian Journal of Health Sciences*, 79.
- [147] **Hossain, K. S., Hossain, M. G., Moni, A., Rahman, M. M., Rahman, U. H., Alam, M., Kundu, S., Rahman, M. M., Hannan, M. A., & Uddin, M. J.** (2020). Prospects of honey in fighting against COVID-19: pharmacological insights and therapeutic promises. *Heliyon*, 6(12), e05798.
- [148] **Sardari, S., Mobaiend, A., Ghassemifard, L., Kamali, K., & Khavasi, N.** (2021). Therapeutic effect of thyme (*Thymus vulgaris*) essential oil on patients with COVID19: a randomized clinical trial. *Journal of Advances in Medical and Biomedical Research*, 29(133), 83-91.
- [149] **Donma, M., Donma, O.**(2020). The effects of allium sativum on immunity within the scope of COVID-19 infection. *Medical hypotheses*, 144, 109934.
- [150] **Jafarzadeh, A., Jafarzadeh, S., & Nemati, M.** (2021). Therapeutic potential of ginger against COVID-19: Is there enough evidence?. *Journal of Traditional Chinese Medical Sciences*, 8(4), 267–279.
- [151] **Niranjan, A., & Prakash, D.** (2008). Chemical constituents and biological activities of turmeric (*Curcuma longa* L.)-a review. *Journal of Food Science and Technology*, 45(2), 109.
- [152] **Kunnumakkara, A. B., Rana, V., Parama, D., Banik, K., Girisa, S., Henamayee, S., Thakur, K. K., Dutta, U., Garodia, P., Gupta, S. C., & Aggarwal, B. B.** (2021). COVID-19, cytokines, inflammation, and spices: How are they related?. *Life sciences*, 284, 119201.

- [153] **Rajagopal, K., Byran, G., Jupudi, S., & Vadivelan, R.** (2020). Activity of phytochemical constituents of black pepper, ginger, and garlic against coronavirus (COVID-19): an in silico approach. *Int J Health Allied Sci*, 9(5), 43-50.
- [154] **Rattis, B., Ramos, S. G., & Celes, M.** (2021). Curcumin as a Potential Treatment for COVID-19. *Frontiers in pharmacology*, 12, 675287.
- [155] **Gyawali R, Paudel PN, Basyal D, Setzer WN, Lamichhane S, Paudel MK, et al.** A review on ayurvedic medicinal herbs as remedial perspective for COVID-19. *Journal of Karnali Academy of Health Sciences* 2020 May 26;3.
- [156] **Thota, S. M., Balan, V., & Sivaramakrishnan, V.** (2020). Natural products as home-based prophylactic and symptom management agents in the setting of COVID-19. *Phytotherapy Research*, 34(12), 3148-3167.
- [157] **Uddin, M. S., Millat, M. S., Baral, P. K., Ferdous, M., Uddin, M. G., Sarwar, M. S., & Islam, M. S.** (2021). The protective role of vitamin C in the management of COVID-19: A Review. *The Journal of the Egyptian Public Health Association*, 96(1), 33.
- [158] **Panikar, S., Shoba, G., Arun, M., Sahayarayan, J. J., Usha Raja Nanthini, A., Chinnathambi, A., Alharbi, S. A., Nasif, O., & Kim, H. J.** (2021). Essential oils as an effective alternative for the treatment of COVID-19: Molecular interaction analysis of protease (Mpro) with pharmacokinetics and toxicological properties. *Journal of infection and public health*, 14(5), 601–610.
- [159] **Detopoulou, P., Demopoulos, C. A., & Antonopoulou, S.** (2021). Micronutrients, Phytochemicals and Mediterranean Diet: A Potential Protective Role against COVID-19 through Modulation of PAF Actions and Metabolism. *Nutrients*, 13(2), 462.
- [160] **Vicidomini, C., Roviello, V., & Roviello, G. N.** (2021). Molecular Basis of the Therapeutical Potential of Clove (*Syzygium aromaticum* L.) and Clues to Its Anti-COVID-19 Utility. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 26(7), 1880.
- [161] **Coopersmith, C. M., Antonelli, M., Bauer, S. R., Deutschman, C. S., Evans, L. E., Ferrer, R., & De Backer, D.** (2021). The surviving sepsis campaign: research priorities for coronavirus disease 2019 in critical illness. *Critical care medicine*, 49(4), 598-622.
- [162] **Okoli, G. N., Rabbani, R., Al-Juboori, A., Copstein, L., Askin, N., & Abou-Setta, A. M.** (2022). Antiviral drugs for coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review with network meta-analysis. *Expert review of anti-infective therapy*, 20(2), 267–278.

- [163] **Ali, M. J., Hanif, M., Haider, M. A., Ahmed, M. U., Sundas, F., Hirani, A., Khan, I. A., Anis, K., & Karim, A. H.** (2020). Treatment Options for COVID-19: A Review. *Frontiers in medicine*, 7, 480.
- [164] **Brobst, B., & Borger, J.** (2021). Benefits And Risks Of Administering Monoclonal Antibody Therapy For Coronavirus (COVID-19).In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-
- [166] **Burrage, D. R., Koushesh, S., & Sofat, N.** (2020). Immunomodulatory Drugs in the Management of SARS-CoV-2. *Frontiers in immunology*, 11, 1844.
- [167] **Rommasi, F., Nasiri, M. J., & Mirsaedi, M.** (2022). Immunomodulatory agents for COVID-19 treatment: possible mechanism of action and immunopathology features. *Molecular and cellular biochemistry*, 477(3), 711–726.
- [168] **Cascella, M., Rajnik, M., Aleem, A., Dulebohn, S. C., & Di Napoli, R.** (2022). Features, evaluation, and treatment of coronavirus (COVID-19).In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-
- [169] **Kermali, M., Khalsa, R. K., Pillai, K., Ismail, Z., & Harky, A.** (2020). The role of biomarkers in diagnosis of COVID-19 - A systematic review. *Life sciences*, 254, 117788.
- [170] **Palladino, M.** (2021). Complete blood count alterations in COVID-19 patients: A narrative review. *Biochimica medica*, 31(3), 030501
- [171] **Denzel, A., Maus, U. A., Rodriguez Gomez, M., Moll, C., Niedermeier, M., Winter, C., Maus, R., Hollingshead, S., Briles, D. E., Kunz-Schughart, L. A., Talke, Y., & Mack, M.** (2008). Basophils enhance immunological memory responses. *Nature immunology*, 9(7), 733–742.
- [172] **Zhou, Y., Li, B., Liu, J., & Chen, D.** (2020). The Predictive Effectiveness of Blood Biochemical Indexes for the Severity of COVID-19. *The Canadian journal of infectious diseases & medical microbiology = Journal canadien des maladies infectieuses et de la microbiologie medicale*, 2020, 7320813.
- [173] **Wade, R. G., Robinson, A. V., Lo, M., Keeble, C., Marples, M., Dewar, D. J., Moncrieff, M., & Peach, H.** (2018). Baseline Neutrophil-Lymphocyte and Platelet-Lymphocyte Ratios as Biomarkers of Survival in Cutaneous Melanoma: A Multicenter Cohort Study. *Annals of surgical oncology*, 25(11), 3341–3349.

- [174] **Gao, Y., Li, T., Han, M., Li, X., Wu, D., Xu, Y., Zhu, Y., Liu, Y., Wang, X., & Wang, L.** (2020). Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *Journal of medical virology*, 92(7), 791–796.
- [175] **Deng, Y., Liu, W., Liu, K., Fang, Y. Y., Shang, J., Zhou, L., & Liu, H. G.** (2020). Clinical characteristics of fatal and recovered cases of coronavirus disease 2019 in Wuhan, China: a retrospective study. *Chinese medical journal*, 133(11), 1261-1267.
- [176] **Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., Han, Y., Qiu, Y., Wang, J., Liu, Y., Wei, Y., Xia, J., Yu, T., Zhang, X., & Zhang, L.** (2020). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet (London, England)*, 395(10223), 507–513.
- [177] **Gabay, C., & Kushner, I.** (1999). Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *New England journal of medicine*, 340(6), 448-454.
- [178] **Huang, K. J., Su, I. J., Theron, M., Wu, Y. C., Lai, S. K., Liu, C. C., & Lei, H. Y.** (2005). An interferon- γ -related cytokine storm in SARS patients. *Journal of medical virology*, 75(2), 185-194.
- [179] **Zhang, J., Zhou, L., Yang, Y., Peng, W., Wang, W., & Chen, X.** (2020). Therapeutic and triage strategies for 2019 novel coronavirus disease in fever clinics. *The Lancet Respiratory Medicine*, 8(3), e11-e12.
- [180] **Santa Cruz, A., Mendes-Frias, A., Oliveira, A. I., Dias, L., Matos, A. R., Carvalho, A., Capela, C., Pedrosa, J., Castro, A. G., & Silvestre, R.** (2021). Interleukin-6 Is a Biomarker for the Development of Fatal Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Pneumonia. *Frontiers in immunology*, 12, 613422.
- [181] **Tang, J., Lin, J., Zhang, E., Zhong, M., Luo, Y., Fu, Y., & Yang, Y.** (2021). Serum IL-6 and procalcitonin are two promising novel biomarkers for evaluating the severity of COVID-19 patients. *Medicine*, 100(22), e26131.
- [182] **Ruan, Q., Yang, K., Wang, W., Jiang, L., Song, J.,** Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020 Mar 3.
- [183] **Alroomi, M., Rajan, R., Omar, A. A., Alsaber, A., Pan, J., Fatemi, M., Zhanna, K. D., Aboelhassan, W., Almutairi, F., Alotaibi, N., Saleh, M. A., AlNasrallah, N., Al-Bader, B., Malhas, H., Ramadhan, M., Abdullah, M., & Abdelnaby, H.** (2021). Ferritin level: A

predictor of severity and mortality in hospitalized COVID-19 patients. *Immunity, inflammation and disease*, 9(4), 1648–1655.

[184] Helms, J., Tacquard, C., Severac, F., Leonard-Lorant, I., Ohana, M., Delabranche, X., & Meziani, F. (2020). High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive care medicine*, 46(6), 1089-1098.

[185] Tang, N., Li, D., Wang, X., & Sun, Z. (2020). Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of thrombosis and haemostasis*, 18(4), 844-847.

[186] Sottiaux, J. Y., Favresse, J., Douxfils, J., Chatelain, B., Jacqmin, H., & Mullier, F. (2019). " Dosage des D-dimères: variables pré-analytiques, analytiques, post-analytiques et applications cliniques. *La Revue Tribune'k Hémostase*, 1.

[187] Antovic, J. P., & Blombäck, M. (2013). *Essential guide to blood coagulation*. John Wiley & Sons.

[188] Gomez, V., de Miguel-Diez, J., Portillo, A. K., Nieto, R., Garcia, L., & Castro, D. J. (2014). D-dimer specificity for the diagnosis of acute symptomatic pulmonary embolism. *Journal of Hematology & Thromboembolic Diseases*.

[189] Quartuccio, L., Semerano, L., Benucci, M., Boissier, M. C., & De Vita, S. (2020). Pistes urgentes dans le traitement de l'infection par le COVID-19: cibler l'inflammation en aval pour prévenir un syndrome catastrophique. *Revue du Rhumatisme (Ed. Française: 1993)*, 87(3), 146.

[190] Rostami, M., & Mansouritorghabeh, H. (2020). D-dimer level in COVID-19 infection: a systematic review. *Expert review of hematology*, 13(11), 1265–1275.

[191] Chapman, A. R., Adamson, P. D., Shah, A., Anand, A., Strachan, F. E., Ferry, A. V., Lee, K. K., Berry, C., Findlay, I., Cruikshank, A., Reid, A., Gray, A., Collinson, P. O., Apple, F., McAllister, D. A., Maguire, D., Fox, K., Vallejos, C. A., Keerie, C., Weir, C. J., High-STEACS Investigators (2020). High-Sensitivity Cardiac Troponin and the Universal Definition of Myocardial Infarction. *Circulation*, 141(3), 161–171.

[192] Hu, H., Ma, F., Wei, X., Fang, Y., Coronavirus fulminant myocarditis saved with glucocorticoid and human immunoglobulin. *Eur Heart J*. 2020 Mar 16.

[193] Bartziokas, K., & Kostikas, K. (2021). Lactate dehydrogenase, COVID-19 and mortality. *Lactato deshidrogenasa, COVID-19 y mortalidad. Medicina clinica*, 156(1), 37.

- [194] **Henry, B. M., Aggarwal, G., Wong, J., Benoit, S., Vikse, J., Plebani, M., & Lippi, G.** (2020). Lactate dehydrogenase levels predict coronavirus disease 2019 (COVID-19) severity and mortality: A pooled analysis. *The American journal of emergency medicine*, 38(9), 1722–1726.
- [195] **Bartziokas, K., & Kostikas, K.** (2021). Lactate dehydrogenase, COVID-19 and mortality. *Lactato deshidrogenasa, COVID-19 y mortalidad. Medicina clinica*, 156(1), 37.
- [196] **Watkins J.** (2020). Preventing a covid-19 pandemic. *BMJ (Clinical research ed.)*, 368, m810.
- [197] **Morell-Garcia, D., Ramos-Chavarino, D., Bauça, J. M., Argente Del Castillo, P., Ballesteros-Vizoso, M. A., García de Gadiana-Romualdo, L., Gómez-Cobo, C., Pou, J. A., Amezaga-Menéndez, R., Alonso-Fernández, A., Llompарт, I., & García-Raja, A.** (2021). Urine biomarkers for the prediction of mortality in COVID-19 hospitalized patients. *Scientific reports*, 11(1), 11134.
- [198] **Weidmann, M. D., Ofori, K., & Rai, A. J.** (2021). Laboratory Biomarkers in the Management of Patients With COVID-19. *American journal of clinical pathology*, 155(3), 333–342.
- [199] **Zhao, W., Zhang, X., Zhu, F., & Jiang, X.** (2022). Dynamic Changes of Liver Function Indexes in Patients with Different Clinical Types of COVID-19. *International journal of general medicine*, 15, 877–884.
- [200] **Liu, Z., Hu, D., Li, J., Xia, Q., Gong, Y., Li, Z., Wu, Q., Yi, M., Huang, Y., Wu, M., Guo, L., & Wu, X.** (2021). Prognostic Potential of Liver Enzymes in Patients With COVID-19 at the Leishenshan Hospital in Wuhan. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 11, 636999.
- [201] **Medetalibeyoglu, A., Catma, Y., Senkal, N., Ormeci, A., Cavus, B., Kose, M., Bayramlar, O. F., Yildiz, G., Akyuz, F., Kaymakoglu, S., & Tukek, T.** (2020). The effect of liver test abnormalities on the prognosis of COVID-19. *Annals of hepatology*, 19(6), 614–621.
- [202] **Ni, W., Yang, X., Yang, D., Bao, J., Li, R., Xiao, Y., Hou, C., Wang, H., Liu, J., Yang, D., Xu, Y., Cao, Z., & Gao, Z.** (2020). Role of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in COVID-19. *Critical care (London, England)*, 24(1), 422.

- [203] **Fagyas, M., Fejes, Z., Sütő, R., Nagy, Z., Székely, B., Pócsi, M., Ivády, G., Bíró, E., Bekő, G., Nagy, A., Kerekes, G., Szentkereszty, Z., Papp, Z., Tóth, A., Kappelmayer, J., & Nagy, B., Jr** (2022). Circulating ACE2 activity predicts mortality and disease severity in hospitalized COVID-19 patients. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*, 115, 8–16.
- [204] **Zhu L, She ZG, Cheng X, Qin JJ, Zhang XJ, Cai J, Lei F, Wang H, Xie J, Wang W, Li H, Zhang P, Song X, Chen X, Xiang M, Zhang C, Bai L, Xiang D, Chen MM, Liu Y, Yan Y, Liu M, Mao W, Zou J, Liu L, Chen G, Luo P, Xiao B, Zhang C, Zhang Z, Lu Z, Wang J, Lu H, Xia X, Wang D, Liao X, Peng G, Ye P, Yang J, Yuan Y, Huang X, Guo J, Zhang BH, Li H.** Association of Blood Glucose Control and Outcomes in Patients with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes. *Cell Metab.* 2020 Jun 2;31(6):1068-1077.e3.
- [205] **Lebrazi, J., Samama, M. M., & Bachmann, F.** (2003). Système du plasminogène et son exploration. *EMC Hématologie*, 13-019.
- [206] **Velissaris, D., Lagadinou, M., Paraskevas, T., Oikonomou, E., Karamouzos, V., Karteri, S., Bousis, D., Pantzaris, N., Tsiotsios, K., & Marangos, M.** (2021). Evaluation of Plasma Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor Levels in Patients With COVID-19 and Non-COVID-19 Pneumonia: An Observational Cohort Study. *Journal of clinical medicine research*, 13(9), 474–478.
- [207] **Della-Morte, D., Pacifici, F., Ricordi, C., Massoud, R., Rovella, V., Proietti, S., Iozzo, M., Lauro, D., Bernardini, S., Bonassi, S., & Di Daniele, N.** (2021). Low level of plasminogen increases risk for mortality in COVID-19 patients. *Cell death & disease*, 12(8), 773.
- [208] **Bossuyt, X., Boeynaems, J. M.** (2001). Repres en diagnostic de laboratoire. *Garant*.
- [209] **Colas, L., Andrejak, M., Colas, B., & Tribouilloy, C.** (2000). Fibrinogène: nouveau facteur de risque cardiovasculaire. *Act. Méd. Int.-Hypertension*.
- [210] **Sui, J., Noubouossie, D. F., Gandotra, S., & Cao, L.** (2021). Elevated Plasma Fibrinogen Is Associated With Excessive Inflammation and Disease Severity in COVID-19 Patients. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 11, 734005.
- [211] **Alyammahi, S. K., Abdin, S. M., Alhamad, D. W., Elgendy, S. M., Altell, A. T., & Omar, H. A.** (2021). The dynamic association between COVID-19 and chronic disorders: An

updated insight into prevalence, mechanisms and therapeutic modalities. *Infection, genetics and evolution : journal of molecular epidemiology and evolutionary genetics in infectious diseases*, 87, 104647.

[212] Wang, B., Li, R., Lu, Z., & Huang, Y. (2020). Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: evidence from meta-analysis. *Aging*, 12(7), 6049–6057.

[213] Paquot, N., & Radermecker, R. (2020). Covid-19 et diabète. *Revue medicale de Liege*, 75, 138-145.

[214] Ji, H. L., Zhao, R., Matalon, S., & Matthay, M. A. (2020). Elevated plasmin (ogen) as a common risk factor for COVID-19 susceptibility. *Physiological reviews* 100(3), 1065–1075.

[215] Guo, W., Li, M., Dong, Y., Zhou, H., Zhang, Z., Tian, C., & Hu, D. (2020). Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 36(7), e3319.

[216] Fang, L., Karakiulakis, G., & Roth, M. (2020). Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection?. *The lancet respiratory medicine*, 8(4), e21.

[217] Gupta, R., Hussain, A., & Misra, A. (2020). Diabetes and COVID-19: evidence, current status and unanswered research questions. *European journal of clinical nutrition*, 74(6), 864-870.

[218] Bornstein, S. R., Rubino, F., Khunti, K., Mingrone, G., Hopkins, D., Birkenfeld, A. L., & Ludwig, B. (2020). Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. *The lancet Diabetes & endocrinology*, 8(6), 546-550.

[219] Meyer, E. J., Gabb, G., & Jesudason, D. (2018). SGLT2 inhibitor–associated euglycemic diabetic ketoacidosis: a South Australian clinical case series and Australian spontaneous adverse event notifications. *Diabetes Care*, 41(4), e47-e49.

[220] Chen, D., Li, X., Song, Q., Hu, C., Su, F., Dai, J., Ye, Y., Huang, J., & Zhang, X. (2020). Assessment of Hypokalemia and Clinical Characteristics in Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wenzhou, China. *JAMA network open*, 3(6), e2011122.

[221] Cinaud, A., Sorbets, E., Blachier, V., Vallee, A., Kretz, S., Lelong, H., & Blacher, J. (2021). Hypertension artérielle et COVID-19 [High blood pressure and COVID-19]. *La Presse Médicale Formation*, 2(1), 25–32.

- [222] **Kulkarni, S., Jenner, B. L., & Wilkinson, I.** (2020). COVID-19 and hypertension. *Journal of the renin-angiotensin-aldosterone system : JRAAS*, 21(2), 1470320320927851.
- [223] **Puelles, V. G., Lütgehetmann, M., Lindenmeyer, M. T., Sperhake, J. P., Wong, M. N., Allweiss, L., & Huber, T. B.** (2020). Multiorgan and renal tropism of SARS-CoV-2. *New England Journal of Medicine*, 383(6), 590-592.
- [224] **Varga, Z., Flammer, A. J., Steiger, P., Haberecker, M., Andermatt, R., Zinkernagel, A. S., & Moch, H.** (2020). Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet*, 395(10234), 1417-1418.
- [225] **Su, H., Yang, M., Wan, C., Yi, L. X., Tang, F., Zhu, H. Y., Yi, F., Yang, H. C., Fogo, A. B., Nie, X., & Zhang, C.** (2020). Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney international*, 98(1), 219–227.
- [226] **Farkash, E. A., Wilson, A. M., & Jentzen, J. M.** (2020). Ultrastructural evidence for direct renal infection with SARS-CoV-2. *Journal of the American Society of Nephrology*, 31(8), 1683-1687.
- [227] **Ronco, C., Reis, T., & Husain-Syed, F.** (2020). Management of acute kidney injury in patients with COVID-19. *The Lancet Respiratory Medicine*, 8(7), 738-742.
- [228] **Kellum, J. A., Lameire, N., Aspelin, P., Barsoum, R. S., Burdmann, E. A., Goldstein, S. L., & Uchino, S.** (2012). Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney international supplements*, 2(1), 1-138.
- [229] **Neelapu, S. S., Tummala, S., Kebriaei, P., Wierda, W., Gutierrez, C., Locke, F. L., & Shpall, E. J.** (2018). Chimeric antigen receptor T-cell therapy—assessment and management of toxicities. *Nature reviews Clinical oncology*, 15(1), 47-62.
- [230] **Pennell, N. A., Dillmon, M., Levit, L. A., Moushey, E. A., Alva, A. S., Blau, S., Cannon, T. L., Dickson, N. R., Diehn, M., Gonen, M., Gonzalez, M. M., Hensold, J. O., Hinyard, L. J., King, T., Lindsey, S. C., Magnuson, A., Marron, J., McAneny, B. L., McDonnell, T. M., Mileham, K. F., Burris, H. A., 3rd** (2021). American Society of Clinical Oncology Road to Recovery Report: Learning From the COVID-19 Experience to Improve Clinical Research and Cancer Care. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 39(2), 155–169.

- [231] **Filippetti, L., Selton-Suty, C., Huttin, O., Pace, N., Marie, P. Y., & Juillière, Y.** (2020). Myocardite et COVID-19, mythe ou réalité?. *Archives des Maladies du Coeur et des vaisseaux. Pratique*, 2020(291), 5.
- [232] **Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., Han, Y., & Zhang, L.** (2020). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The lancet*, 395(10223), 507-513..
- [233] **Kang, Y., Chen, T., Mui, D., Ferrari, V., Jagasia, D., Scherrer-Crosbie, M., Chen, Y., & Han, Y.** (2020). Cardiovascular manifestations and treatment considerations in COVID-19. *Heart (British Cardiac Society)*, 106(15), 1132–1141.
- [234] **Xie, Y., Xu, E., Bowe, B., & Al-Aly, Z.** (2022). Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nature medicine*, 28(3), 583-590.
- [235] **Lippi, G., Sanchis-Gomar, F., Henry, B. M., & Lavie, C. J.** (2021). Cardiac Biomarkers in COVID-19: A Narrative Review. *EJIFCC*, 32(3), 337–346.
- [236] **Bhutani, M., Hernandez, P., Bourbeau, J., Dechman, G., Penz, E., Acheron, R., ... & Goodridge, D.** (2020). Addressing therapeutic questions to help Canadian health care professionals optimize COPD management for their patients during the COVID-19 pandemic. *Canadian Journal of Respiratory, Critical Care, and Sleep Medicine*, 4(2), 77-80.
- [237] **Fidan, C., & Aydoğdu, A.** (2020). As a potential treatment of COVID-19: Montelukast. *Medical hypotheses*, 142, 109828.
- [238] **Morais-Almeida, M., Aguiar, R., Martin, B., Ansotegui, I. J., Ebisawa, M., Arruda, L. K., & Bleecker, E. R.** (2020). COVID-19, asthma, and biological therapies: what we need to know. *World Allergy Organization Journal*, 13(5), 100126.
- [239] **Hasan, S. S., Capstick, T., Zaidi, S. T. R., Kow, C. S., & Merchant, H. A.** (2020). Use of corticosteroids in asthma and COPD patients with or without COVID-19. *Respiratory medicine*, 170, 106045.
- [240] **Picard, C., Bobby Gaspar, H., Al-Herz, W., Bousfiha, A., Casanova, J. L., Chatila, T., & Sullivan, K. E.** (2018). International union of immunological societies: 2017 primary immunodeficiency diseases committee report on inborn errors of immunity. *Journal of clinical immunology*, 38(1), 96-128.

- [241] **Babaha, F., & Rezaei, N.** (2020). Primary immunodeficiency diseases in COVID-19 pandemic: a predisposing or protective factor?. *The American journal of the medical sciences*, 360(6), 740.
- [242] **Shaker, M. S., Oppenheimer, J., Grayson, M., Stukus, D., Hartog, N., Hsieh, E. W., & Greenhawt, M.** (2020). COVID-19: pandemic contingency planning for the allergy and immunology clinic. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 8(5), 1477-1488.
- [243] **Ho, H. E., Mathew, S., Peluso, M. J., & Cunningham-Rundles, C.** (2021). Clinical outcomes and features of COVID-19 in patients with primary immunodeficiencies in New York City. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 9(1), 490-493
- [244] **Meyts, I., Bucciol, G., Quinti, I., Neven, B., Fischer, A., Seoane, E., Lopez-Granados, E., Gianelli, C., Robles-Marhuenda, A., Jeandel, P. Y., Paillard, C., Sankaran, V. G., Demirdag, Y. Y., Lougaris, V., Aiuti, A., Plebani, A., Milito, C., Dalm, V. A., Guevara-Hoyer, K., Sánchez-Ramón, S., Tangye, S. G.** (2021). Coronavirus disease 2019 in patients with inborn errors of immunity: An international study. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 147(2), 520–531.
- [245] **Bucciol, G., Tangye, S. G., & Meyts, I.** (2021). Coronavirus disease 2019 in patients with inborn errors of immunity: lessons learned. *Current opinion in pediatrics*, 33(6), 648–656.
- [246] **Huttunen, R., & Syrjänen, J.** (2013). Obesity and the risk and outcome of infection. *International journal of obesity*, 37(3), 333-340.
- [247] **Almond, M. H., Edwards, M. R., Barclay, W. S., & Johnston, S. L.** (2013). Obesity and susceptibility to severe outcomes following respiratory viral infection. *Thorax*, 68(7), 684-686.
- [248] **Al-Benna, S.** (2020). Association of high level gene expression of ACE2 in adipose tissue with mortality of COVID-19 infection in obese patients. *Obesity medicine*, 19, 100283.
- [249] **Post, A., Bakker, S. J., & Dullaart, R. P.** (2020). Obesity, adipokines and COVID-19. *European Journal of Clinical Investigation*.
- [250] **Pons, S., Fodil, S., Azoulay, E., & Zafrani, L.** (2020). The vascular endothelium: the cornerstone of organ dysfunction in severe SARS-CoV-2 infection. *Critical care*, 24(1), 1-8.
- [251] **Lim, S., Shin, S. M., Nam, G. E., Jung, C. H., & Koo, B. K.** (2020). Proper

Management of People with Obesity during the COVID-19 Pandemic. *Journal of obesity & metabolic syndrome*, 29(2), 84–98.

[252] **Velavan, T. P., & Meyer, C. G.** (2020). The COVID-19 epidemic. *Tropical medicine & international health*, 25(3), 278.

[253] **Ding, Y., Wang, H., Shen, H., Li, Z., Geng, J., Han, H., Cai, J., Li, X., Kang, W., Weng, D., Lu, Y., Wu, D., He, L., Yao, K.** (2003) the clinical pathology of severe acute respiratory syndrome (SARS): a report from China. *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland*, 200(3), 282-289.

[254] **Hussain, A., Via, G., Melniker, L., Goffi, A., Tavazzi, G., Neri, L., & Arabi, Y.** (2020). Multi-organ point-of-care ultrasound for COVID-19 (PoCUS4COVID): international expert consensus. *Critical care*, 24(1), 1-18.

[255] **Topol, E. J.** (2020). COVID-19 can affect the heart. *Science*, 370(6515), 408-409..

[256] **Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., & Cao, B.** (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The lancet*, 395(10223), 497-506.

[257] **Zheng, Y. Y., Ma, Y. T., Zhang, J. Y., & Xie, X.** (2020). COVID-19 and the cardiovascular system. *Nature reviews cardiology*, 17(5), 259-260..

[258] **Turner, A. J., Hiscox, J. A., & Hooper, N. M.** (2004). ACE2: from vasopeptidase to SARS virus receptor. *Trends in pharmacological sciences*, 25(6), 291-294.

[259] **Wong, C. K., Lam, C. W. K., Wu, A. K. L., Ip, W. K., Lee, N. L. S., Chan, I. H. S., ... & Sung, J. J. Y.** (2004). Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome. *Clinical & Experimental Immunology*, 136(1), 95-103.

[260] **Agarwal, A., Chen, A., Ravindran, N., To, C., & Thuluvath, P. J.** (2020). Gastrointestinal and liver manifestations of COVID-19. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, 10(3), 263-265.

[261] **Hundt, M. A., Deng, Y., Ciarleglio, M. M., Nathanson, M. H., & Lim, J. K.** (2020). Abnormal liver tests in COVID-19: a retrospective observational cohort study of 1,827 patients in a major US hospital network. *Hepatology*, 72(4), 1169-1176.

[262] **Cai, Q., Huang, D., Yu, H., Zhu, Z., Xia, Z., Su, Y., Xu, L.** (2020). COVID-19: Abnormal liver function tests. *Journal of hepatology*, 73(3), 566-574.

- [263] **Chai, X., Hu, L., Zhang, Y., Han, W., Lu, Z., Ke, A., Lan, F.** (2020). Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection. *bioRxiv*.
- [264] **Ungaro, R. C., Sullivan, T., Colombel, J. F., & Patel, G.** (2020). What should gastroenterologists and patients know about COVID-19?. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 18(7), 1409-1411.
- [265] **Pan, L., Mu, M. I., Yang, P., Sun, Y., Wang, R., Yan, J., & Tu, L.** (2020). Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: a descriptive, cross-sectional, multicenter study. *The American journal of gastroenterology*, 115.
- [266] **Lee, I. C., Huo, T. I., & Huang, Y. H.** (2020). Gastrointestinal and liver manifestations in patients with COVID-19. *Journal of the Chinese Medical Association*.
- [267] **Liang, W., Feng, Z., Rao, S., Xiao, C., Xue, X., Lin, Z., & Qi, W.** (2020). Diarrhoea may be underestimated: a missing link in 2019 novel coronavirus. *Gut*, 69(6), 1141-1143.
- [268] **Zhang, J., Wang, S., & Xue, Y.** (2020). Fecal specimen diagnosis 2019 novel coronavirus–infected pneumonia. *Journal of medical virology*, 92(6), 680-682.
- [269] **Gameiro, J., Fonseca, J. A., Oliveira, J., Marques, F., Bernardo, J., Costa, C., ... & Lopes, J. A.** (2020). Acute kidney injury in hospitalized patients with COVID-19.
- [270] **Kolhe, N. V., Fluck, R. J., Selby, N. M., & Taal, M. W.** (2020). Acute kidney injury associated with COVID-19: a retrospective cohort study. *PLoS medicine*, 17(10), e1003406.
- [271] **Lin, W., Hu, L., Zhang, Y., Ooi, J. D., Meng, T., Jin, P., ... & Zhong, Y.** (2020). Single-cell analysis of ACE2 expression in human kidneys and bladders reveals a potential route of 2019-nCoV infection. *BioRxiv*.
- [272] **Rismanbaf, A., & Zarei, S.** (2020). Liver and kidney injuries in COVID-19 and their effects on drug therapy; a letter to editor. *Archives of academic emergency medicine*, 8(1), e17-e17.
- [273] **Liotta, E. M., Batra, A., Clark, J. R., Shlobin, N. A., Hoffman, S. C., Orban, Z. S., & Koralnik, I. J.** (2020). Frequent neurologic manifestations and encephalopathy-associated morbidity in Covid-19 patients. *Annals of clinical and translational neurology*, 7(11), 2221-2230.
- [274] **Orsucci, D., Ienco, E. C., Nocita, G., Napolitano, A., & Vista, M.** (2020). Neurological features of COVID-19 and their treatment: a review. *Drugs in context*, 9.

- [275] Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Krüger, N., Herrler, T., Erichsen, S., & Pöhlmann, S. (2020). SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *cell*, 181(2), 271-280.
- [276] Hamming, I., Timens, W., Bulthuis, M. L. C., Lely, A. T., Navis, G. V., & van Goor, H. (2004). Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland*, 203(2), 631-637.
- [277] Chen, R., Wang, K., Yu, J., Howard, D., French, L., Chen, Z., & Xu, Z. (2021). The spatial and cell-type distribution of SARS-CoV-2 receptor ACE2 in the human and mouse brains. *Frontiers in neurology*, 11, 1860.
- [278] Cantuti-Castelvetri, L., Ojha, R., Pedro, L. D., Djannatian, M., Franz, J., Kuivanen, S., & Simons, M. (2020). Neuropilin-1 facilitates SARS-CoV-2 cell entry and infectivity. *Science*, 370(6518), 856-860
- [279] Wang, K., Chen, W., Zhou, Y. S., Lian, J. Q., Zhang, Z., Du, P., Chen, Z. N. (2020). SARS-CoV-2 invades host cells via a novel route: CD147-spike protein. *bioRxiv*.
- [280] Shang, J., Wan, Y., Luo, C., Ye, G., Geng, Q., Auerbach, A., Li, F. (2020). Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 117(21), 11727-11734.
- [281] Mebius, R. E., & Kraal, G. (2005). Structure and function of the spleen. *Nature reviews immunology*, 5(8), 606-616.
- [282] Zhan, J., Deng, R., Tang, J., Zhang, B., Tang, Y., Wang, J. K., Anderson, V.M., McNutt, M.A., Gu, J. (2006). The spleen as a target in severe acute respiratory syndrome. *The FASEB journal*, 20(13), 2321-2328.
- [283] Feng, Z., Diao, B., Wang, R., Wang, G., Wang, C., Tan, Y., & Chen, Y. (2020). The novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) directly decimates human spleens and lymph nodes. *MedRxiv*.
- [284] Ihlow, J., Michaelis, E., Greuel, S., Heynol, V., Lehmann, A., Radbruch, H., & Elezkurta, S. (2021). B cell depletion and signs of sepsis-acquired immunodeficiency in bone marrow and spleen of COVID-19 deceased. *International Journal of Infectious Diseases*, 103, 628-635.

Sites web

- (1) **Blaize, A.,** (2020) «C'est quoi un coronavirus : origine, nom, mutation, symptômes» sep 2020 Disponible sur : <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-maladies/2607859-definition-signification-famille-coronavirus-origine-nom-virus-symptome-incubation-traitement-transmission/>
- (2) **Kern, J.,** (2020) « Covid-19 : qu'est-ce que c'est ? Disponible sur : <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/coronavirus-covid-19-18585/>(consulté le 01 mars, 2022).
- (3) **Gouilh, M.,** (2020) «Chapitre 38 coronavirus». Disponible sur: https://www.sfm-microbiologie.org/wpcontent/uploads/2020/04/CHAPITRE38_CORONAVIRUSTVM2019.pdf
- (4) «Morpho genome cycle de vie virus Article 3Cap et Morello-JP280620.pdf». Disponible sur:
<https://www.museum.toulouse.fr/documents/10180/175430362/morpho+genome+cycle+de+vie+virus+Article+3Cap+et+Morello-JP280620.pdf>(consulté le 01 mars, 2022)
- (5) **Lelièvre, JD., Gautheret-Dejean, A., Petitprez, K., Tchakamian., S** (2020) « Aspects immunologiques et virologiques de l'infect. ». Disponible sur:
https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-11/rapport_-_immunit%C3%A9_au_cours_de_linfection_par_le_sars-cov-2_2020-11-30_17-25-10_860.pdf
- (6) «SARS-CoV-2 - Protéine de nucléocapside N - Antigènes (Protéines et peptides)» (consulté le 25 février, 2022) Disponible sur:<https://www.clinisciences.com/achat/cat-sars-cov-2-proteine-de-nucleocapside-5135.html>
- (7) «SARS-CoV-2 - Protéine d'enveloppe E - Antigènes (Protéines et peptides)» Disponible sur: <https://www.clinisciences.com/achat/cat-sars-cov-2-proteine-d-enveloppe-5138.html>
- (8) «SARS-CoV-2 - Protéine de membrane M - Antigènes (Protéines et peptides)» Disponible sur: <https://www.clinisciences.com/achat/cat-sars-cov-2-proteine-de-membrane-5136.html>
- (9) «Suivi des variants du SARS-CoV-2» organisation mondiale de la santé Disponible sur: <https://www.who.int/fr/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>

- (10) (2020) «V is for Variants: The Alpha and Omicron of Covid-19's journey so far» (consulté le 25 février, 2022) Disponible sur: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/novel-coronavirus-2019-ncov>
- (11) «Tracking SARS-CoV-2 variants» Disponible sur: <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>
- (12) Duchemin, D., (2020) «Variant brésilien (Gamma) : en France, vaccin, symptômes» novembre 2021 Disponible sur: sante.journaldesfemmes.fr/fiches-maladies/2695025-variant-bresilien-covid-19-gamma-france-contagion-dangereux-vaccins-transmission-symptomes-dangereux/
- (13) «SARS-CoV-2 S protein» Disponible sur: <https://www.acrobiosystems.com/P3699-SARS-CoV-2-S-protein-%28L18F-T20N-P26S-D138Y-R190S-K417T-E484K-N501Y-D614G-H655Y-T1027I-V1176F%29-His-Tag-%28MALS-.html>
- (14) **Le Page, M.**, (2021) «Delta covid-19 variant (B.1.617)» Disponible sur: <https://www.newscientist.com/definition/indian-covid-19-variant-b-1-617/>
- (15) «Delta B.1.617.2» Disponible sur: <https://gvn.org/covid-19/delta-b-1-617-2/>
- (16) «Omicron-B.1.1.529» Disponible sur: <https://gvn.org/covid-19/omicron-b-1-1-529/>
- (17) **Wild, S.**, (2020) «How the Omicron Variant Got So Many Scary Mutations so quickly» December 2021 Disponible sur: <https://www.scientificamerican.com/article/how-the-omicron-variant-got-so-many-scary-mutations-so-quickly/>
- (18) **Skydsgaard, N., Potter, M.**, (2022) «Omicron evades immunity better than Delta, Danish study finds» Disponible sur: <https://www.reuters.com/business/healthcare-pharmaceuticals/omicron-evades-immunity-better-than-delta-danish-study-finds-2022-01-03/>
- (19) «COVID-19 situation updates» (consulté le 27 février, 2022) Disponible sur: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/situation-updates>
- (20) «SARS-CoV-2 Variants» (consulté le 28 février, 2022) Disponible sur: <https://covdb.stanford.edu/page/mutation-viewer/>
- (21) (2021) «Knowledge: Learn about various COVID-19 mutants from Alpha to Lambda» Disponible sur: <https://medicaltrend.org/2021/08/20/knowledge-learn-about-various-covid-19-mutants-from-alpha-to-lambda/>

- (22) «Tracking SARS-CoV-2 variants» Disponible sur: <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>
- (23) « Suivez la propagation de la COVID-19 à travers le monde ».(Consulté le 2 Mars, 2022) Disponible sur: https://www.ledevoir.com/documents/special/20-03_covid19-carte-dynamique/index.html
- (24) (2021) « Bulletin d'information N° 21» Disponible sur: https://www.afro.who.int/sites/default/files/2021-07/Burundi_Bulletin%20Hebdomadaire%20COVID-19%20Num%C3%A9ro%2021.pdf
- (25) L'équipe Caducee (2020) « COVID-19 : le point de situation épidémiologique sur le coronavirus SARS-CoV-2 ». Disponible sur: <https://www.caducee.net/actualite-medicale/14761/covid-19-le-point-de-situation-epidemiologique-sur-le-coronavirus-sars-cov-2.html>
- (26) (2020) « Algerie : Rapport de situation sur l'epidemie du COVID-19 596 ». (Consulté le 03 mars, 2022) Disponible sur: https://www.afro.who.int/sites/default/files/2021-11/Sitrep%20596_15112021.pdf
- (27) «Compilation des rapports de situation du mois de novembre 2020.pdf». (Consulté le 03 mars, 2022) Disponible sur: <https://www.afro.who.int/sites/default/files/2020-12/compilation%20des%20rapports%20de%20situation%20du%20mois%20de%20novembre%202020.pdf>
- (28) N. Smail , D.Hannoun , A.Boughoufalah , K.Meziani , N.Aouchar ,D.Hannoun , A.boughoufalah , K.Meziani , H.Hellal , A.LaziziAttig , K.AitOubilli , N.Aouchar (2020) «Bulletin epidemiologique N 158 du 12 decembre. Institut National de Santé Publique Disponible sur: <https://www.insp.dz/images/evenements/Coronavirus/Bulletin%20epidemiologique%20N%20158%20du%2012%20decembre.pdf>
- (29) (2021) «Algérie : Rapport de situation sur l'épidémie du COVID-19 #616 (du 6 décembre 2021)» Disponible sur: <https://reliefweb.int/report/algeria/alg-rie-rapport-de-situation-sur-l-epid-mie-du-covid-19-616-du-6-d-cembre-2021>
- (30) (2022) «RAPPORT DE SITUATION SUR L'EPIDEMIE DU COVID-19 EN ALGERIE N° 529 ». Disponible sur: https://www.afro.who.int/sites/default/files/2021-09/Sitrep%20529_08092021.pdf

- (31) (2022) «RAPPORT DE SITUATION SUR L'ÉPIDÉMIE DU COVID-19 EN ALGÉRIE N° 653» Disponible sur: https://www.afro.who.int/sites/default/files/2022-01/Sitrep%20653_13012022.pdf
- (32) (2020) Pandémie de Covid-19 en Algérie. Disponible sur : https://fr.wikipedia.org/wiki/Pand%C3%A9mie_de_Covid-19_en_Alg%C3%A9rie
- (33) Coronaviruse (covid19) disponible sur <https://news.google.com/covid19/map?hl=en-US&mid=%2Fm%2F015fr&gl=US&ceid=US%3Aen>
- (34) **Thiébaux, A.**, (2022) «COVID-19 : Modes de transmission et mesures de prévention et de protection contre les risques, incluant le rôle de la ventilation» Disponible sur: <https://www.inspq.qc.ca/covid-19/environnement/modes-transmission>
- (35) **Priam, E.**, (2020) « Covid-19 : qu'est-ce que l'orage de cytokines responsable des formes graves ?» (Consulté le 24 février, 2022) Disponible sur: <https://www.doctissimo.fr/sante/news/Orage-cytokine-piste-predire-cas-graves-Covid-19>
- (36) Fourati, S., Audureau, E., Chevaliez, S., & Pawlotsky, J. M. (2020). Évaluation de la performance diagnostique des tests rapides d'orientation diagnostique antigéniques COVID-19. Laboratoire de Virologie et le Service de Santé Publique des Hôpitaux Universitaires Henri-Mondor (AP-HP, Université Paris-est-Créteil, et INSERM). Disponible sur: <https://www.sfm-microbiologie.org/covid-19-reactifs-evaluations/>
- (37) PRIMACOVID® Antigen Rapid Test. Rapid test for the qualitative detection of SARS-CoV-2 antigens in human nasopharyngeal specimens. For professional in-vitro diagnostic use only. Ref. 200063-20 Disponible sur: <https://primalabsa.ch/en/professional/covid-19-professional/primacovid-antigen-rapid-test/>
- (38) **Falgarone, Z.**, • Rédactrice web santé • Mis à jour le 24 novembre 2021 <https://www.qare.fr/sante/coronavirus/test/serologique/>
- (39) Pourquoi un autotest sérologique? Disponible sur : <https://omedicis.com/produit/kit-test-rapide-serologique-covid-19-1-test/>
- (40) Test sérologique pour la COVID-19. Disponible sur : <https://www.biron.com/fr/glossaire/test-serologique-pour-la-covid-19/>

- (41) **Territo, M.** (2021). Hyperlymphocytose. Disponible sur : <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles-du-sang/maladies-des-globules-blancs/hyperlymphocytose>
- (42) Rédigé par des auteurs spécialisés Ooreka santé. nfsNumération formule sanguine (NFS). Disponible sur : <https://leucemie.ooreka.fr/astuce/voir/400413/numeration-formule-sanguine->
- (43) **Isabelle V.** (2018) Analyse de sang : l'hémogramme ou numération formule sanguine (NFS). Disponible sur : <https://www.sante-sur-le-net.com/maladies/examens-medicaux/hemogramme-nfs/>
- (44) **Guérin, M.** (2019) NFS : quelles sont les valeurs normales ? Disponible sur : <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-anatomie-et-examens/2521355-hemogramme-nfs-valeurs-normales-interpretation/>
- (45) **Mandal, A.** (2019). What is Glycemia?. News-Medical. Retrieved on April 23, 2022 from <https://www.news-medical.net/health/What-is-Glycemia.aspx>.
- (46) Metronic. Le diagnostic du diabete.2015 disponible sur : <https://parlonsdiabete.com/parlons-diabete/le-diagnostic?>
- (47) **Nadège, M.**, (2016) HEDJI, étude comparative de l'ionogramme sanguin sur tube sec et tube a heparinate de lithium au laboratoire du centre hospitalier et universitaire de zone de suru-lere. 2016 Disponible sur : <https://biblionumeric.epac-uac.org:9443/jspui/handle/123456789/802>
- (48) **Giorgetta .J** (2019) Ionogramme sanguin : savoir interpréter ses résultats. 2019 disponible sur : <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-anatomie-et-examens/2516325-ionogramme-sanguin-norme-interpreter-resultats/>
- (49) **Charline, D.**, (2019). Ionogramme. 2019 disponible sur <https://www.sante-sur-le-net.com/maladies/examens-medicaux/ionogramme/>
- (50) **L'équipe PasseportSanté** (2015). L'analyse de l'albumine. Disponible sur : <https://www.passeportsante.net/fr/Maux/analyses-medicales/Fiche.aspx?doc=albumine-analyse-sang>
- (51) **Biron.** Urée. Disponible sur : <https://www.biron.com/fr/glossaire/uree/>

- (52) **Valle, D.**, (2019) Urée haute, urée basse : quelles sont les normes ? Disponible sur : <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-anatomie-et-examens/2493432-uree-haute-uree-basse-queelles-sont-les-normes/>
- (53) **L'équipe PasseportSanté (2015)**. Dosage des troponines dans le sang. Disponible sur : <https://www.passeportsante.net/fr/Maux/analyses-medicales/Fiche.aspx?doc=analyse-troponine-sang>
- (54) National Library of Medicine. MedlinePlus. Disponible sur : <https://medlineplus.gov/lab-tests/alt-blood-test/>
- (55) National Library of Medicine. MedlinePlus. Disponible sur : <https://medlineplus.gov/lab-tests/ast-test>
- (56) **Dezube, R.**, (2021). Imagerie thoracique. MD, MHS, Johns Hopkins University mai 2021 disponible sur <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-pulmonaires-et-des-voies-a%C3%A9riennes/sympt%C3%B4mes-et-diagnostic-des-maladies-pulmonaires/imagerie-thoracique>
- (57) **Monique, R.**, (2019) COVID-19 Diagnostic et Prise en charge thérapeutique. Le nouveau chapitre du Méga-guide pratique des urgences. disponible sur : <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/aru/covid-19-diagnostic-therapeutique-urgences?>
- (58) Organization WH. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020 2020March 11 [Available from: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>].
- (59) **Escalón, S.**, (2021) Traitements contre le Covid-19 : les scientifiques affûtent leurs armes. disponible sur : <https://lejournel.cnr.fr/articles/traitements-contre-le-covid-19-les-scientifiques-affutent-leurs-armes>
- (60) Mayo Clinic Staff. COVID-19: Who's at higher risk of serious symptoms? Disponible sur : <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/coronavirus/in-depth/coronavirus-who-is-at-risk/art-20483301>
- (61) COVID-19 Treatment Guidelines. Clinical Spectrum of SARS-CoV-2 Infection. Disponible sur : <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/clinical-spectrum/>

- (62) **Thiébaux, A.**, (2022) Protéine C-réactive (CRP) : norme, élevée, quand s'inquiéter ? Disponible sur : <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-anatomie-et-examens/2506230-proteine-c-reactive-crp-elevee-basse-norme-pourquoi-quand-s-inquieter/>
- (63) Présidente France Fer Hémochromatose. (2020) Fer et Covid-19 disponible sur : <https://www.hemochromatose.org/fer-et-covid-19-septembre-2020/>
- (64) ALAT & ASAT – Part of COVID-19 ManagementDiaSys Parameters in COVID-19 Monitoring. Disponible sur : <https://www.diasys-diagnostics.com/blog/alat-asat-part-of-covid-19-management/>
- (65) **Thiébaux, A.**, (2022) Glycémie à jeun : élevée, basse, taux normal, prise de sang. Disponible sur : <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-anatomie-et-examens/2423998-glycemie-a-jeun-elevee-basse-normal-taux-faire-baisser-test/>
- (66) **Paitraud, D.** COVID-19 et continuité des soins : focus sur l'hypertension artérielle. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/actualites/24934-covid-19-et-continuite-des-soins-focus-sur-l-hypertension-arterielle.html>
- (67) Institut National Du Cancer (2022). COVID-19 : les réponses à vos questions. 2022 disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Coronavirus-COVID-19/Les-reponses-a-vos-questions>
- (68) Association pulmonaire du Canada. (2020) COVID-19 - Coronavirus (fr).. Disponible sur : <https://www.poumon.ca/sant%C3%A9-pulmonaire/maladies-pulmonaires/covid-19-coronavirus-fr/faqs>