

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE ABOUBEKRBELKAÏD FACULTE D

MEDECINE



وزارة التعليم العالي
والبحرر العلمى

جامعة أبو بكر بلقايد
كلية الطب

د. ب. بن زرجب - تلمسان

DÉPARTEMENT DE PHARMACIE

MÉMOIRE DE FIN D'ÉTUDES POUR
L'OBTENTION DU DIPLÔME DE DOCTEUR EN PHARMACIE

THÈME :

La description des bilans biochimiques chez les patients covid19

Présenté et soutenu le 30 JUIN 2022

Présenté par :

BAHARI youcef

Dif Allah reda

Encadreur :

Dr. Benallal Bouchra Maître assistante en Biophysique au CHU de Tlemcen.

Le président de jury :

Dr. Brekci nigassa nawal chef service de biochimie - CHU de Tlemcen.

Les Membres de jury :

Dr. Baouch Ahmed médecin spécialiste en Biochimie au – CHU de Tlemcen.

Dr. Sour Nassima médecin spécialiste en infectiologie – CHU de Tlemcen.

Remerciements

« Nous tenons tout d'abord à remercier dieu le tout puissant et miséricordieux, qui nous a donné la force et la patience d'accomplir ce modeste travail »

À notre encadrante et directrice de mémoire

Dr Benassal Bouchra Maître assistante en Biophysique au CHU de Tlemcen Nous vous remercions infiniment de l'honneur que vous nous faites en acceptant d'encadrer et de guider notre travail, Par ce modeste travail, veuillez recevoir le signe de la grande estime et du profond respect que nous vous témoignons.

À notre présidente de jury Dr Brekci nigassa nawal chef service de biochimie CHU de Tlemcen Pour nous faire l'honneur de présider le jury de notre mémoire. Veuillez trouver ici le témoignage de notre respectueuse reconnaissance et nos Remerciements bien sincères.

À Dr Baouchi Ahmed médecin spécialiste en Biochimie au - CHU de Tlemcen Nous vous remercions d'avoir bien accepté de siéger dans ce jury. Veuillez accepter tous nos respects et haute considération

À Dr Sour Nassima médecin spécialiste en infectiologie - CHU de Tlemcen Nous vous remercions d'avoir bien voulu nous faire l'immense honneur de siéger dans ce jury Veuillez trouver ici l'expression de notre haute considération et soyez assuré de notre sincère gratitude et notre profonde admiration.

A Dr besstaoui médecin spécialiste en médecine intern.
MERCI infiniment pour votre aide à la réalisation de ce mémoire.

Dédicace

الحمد لله ما تنهى درب ولا ختم جهد ولا تم سعي الا بفضلته الحمد لله على البلوغ ثم الحمد لله
على التمام

On dédie ce mémoire à...

*A ma chère grande-mère tounsi zana, mon chère grand-père difallah
ahmed et ma chère notre encadrante Haddou Marwa*

وسال الله سبحانه وتعالى ان يجردو عليكم الرحمات وان يجعل الجنة مثواكم بجوار سيدنا النبي صلى الله عليه وسلم

Mes parents, ma mère Khadra et mon père Abdelaziz

*Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel
et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour
mon instruction et mon éducation.*

*Merci d'être mes parents Qu'Allah vous bénisse, vous accorde longue
vie dans la santé.*

*A mes chères sœurs Safaa, Marwa, Malak et notre ptite princesse
Israa Bissan*

*Que dieu vous comble de bonheur, de santé, de succès et de prospérité
dans votre vie et vous protège.*

Je vous adore mes chères sœurs

A mon cher oncle et grand frère Difallah Mohammed

*Un grand merci pour votre soutien, vos encouragements, votre aide et
Et tout ce que vous m'avez donné.*

*A mon oncle Abderahman et sa femme ma chère tante Hamlili Talia
et ses enfants Abdellah, Djawed, Oussama et notre princesse Ghofrane*

*A mon oncle Abdelghani et sa femme Zineb et ses filles nos princesses
Alaa, Rital et Kawther*

A ma chère grande-mère Hlima et mon chère grand-père Mani

*A toutes mes tantes Zahra, Mahdjouba, Rokia, Noria, Fadila, Milouda,
Fatima*

*A ma tante Samira et son mari mon professeur Salhi Mourad et ses
filles*

A mes oncles khaled, Hocine et Omar

A Mon cousin Mohammed Allah yarahmek

A mes cousines Loubna, Nesrine, Lamia

Mes cousins *Badie, Adel, Miloud, Houcin, Ahmed, Iyad, Amira, Farah*
ET Nadjiya

A toutes les familles Difallah, Hamlili, Tounsi, Belhadj et Ghrib
A lakhal monir et sa famille.

A Mes amis de l'accident : riadh, madjid, mohammed, chafik
Mes amis de lhalka : kamel, hamouda, youcef, hako, anes, fouad
à tous mes amis : khaldi, imad, adel, kadour, djalil, abdelhadi,
abderahman, mounir, yahya, ghazali, mounir, houcine, krimo
naïma, sidahmed, bahaa, rachwan, hamdi, ahmed, abdi bilal, toufik,
aniche, idriss, elhbib, aïssa, walid, oussama, moustapha, brahim,
abdeli, reda le président, abdelmadjid elmekki, larbi, wahid, hamid,
adel, aïssa, moulay, mouad.

Et tous mes très chers et meilleurs amis qu'avec eux j'ai passé des
Meilleurs moments inoubliables.

...

Un grand merci pour votre soutien, vos encouragements, votre aide.
En souvenir des moments merveilleux que nous avons passés et aux
liens solides qui nous unissent.

Avec toute mon affection et estime, je vous souhaite beaucoup de
réussite et de bonheur dans votre Vie professionnelle et privée. Je prie
dieu pour que notre amitié et fraternité soient éternelle.....

Spécial dédicace à : talb smahi, talb faradji, talb youcef, talb abbas
et sheikh el-akhdari حفظه الله.

Special dedicace à : madame barka, madame boucheta, la mère de
zar hamouda, la mère de khaldi, monsieur et madame djelil.

Réda difallah

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

أولاد الهدى هذا العمل المتواضع إلى خير نبي بعث للعالمين، أعلم الخلق بالله وأقرهم منه

منزلة صلى الله عليه وسلم، ثم إلى من تبعه بإحسان إلى يوم الدين

أما بعد:

Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut..... Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, le respect, La reconnaissance.....

Aussi, c'est tout simplement que.....

On dédie ce mémoire. à..

A

Mon très cher père BAHARI Mohammed

Je pense que ce diplôme te revient aujourd'hui plus qu'à quiconque.

Tu m'as destiné à cette voie, ne voyant aucune autre carrière correspondre à ma manière d'être ni à l'estime que tu as pour moi. Je n'oublierai jamais l'expression de fierté que j'ai pu lire à tes yeux. A chacune des étapes que je franchissais, à chaque examen que je Réussissais.

Tu m'as encouragé et soutenu à chaque obstacle, me rassurant du bel Avenir qui m'attendait.

En espérant te rendre ne serait-ce qu'une fraction de l'amour et l'intérêt que tu me témoignes, je te promets de faire de mon mieux Pour continuer à susciter ta fierté.

Merci pour tout.

Je t'aime papa.....

A ma très chère mère BOUMENAD Zahra

Tu as contribué de la manière la plus douce à faire de moi la personne, Le pharmacien que je suis aujourd'hui, tu as partagé mes joies et tristesses, mes moments de folie et mes périodes noires; en accordant beaucoup d'intérêt aux détails les plus stupides.

Ta faculté à axer ta vie sur notre réussite, mes frères et moi, m'étonne et me laisse sans voix. Notre confort t'importait tellement que tu en

Oubliais souvent le tien.

Voilà l'occasion de te dire que tu es la meilleure maman qui soit.

Je t'aime maman.....

A mes frères AHMED et IBRAHIM et mes chères sœurs

KHADIDJA, FATIMA EL ASMAA,.....

et ses enfants :

RANIM, RIAD, MARAM, MOUAD, CHIFAA, ISHAK, ANES,

YASSER, LOKMAN, IHSEN, NIDHAL.

*Pour votre soutien et vos encouragements, puisse ce travail être le
témoignage de ma profonde affection.*

Que dieu vous comble de bonheur, de santé, de succès et de prospérité

Dans votre vie et vous protège.

Je vous adore mes chers frères

A tous les membres de ma famille, petits et grands

A toutes les familles :

Bahari, Boumenad, Khoualef, Cheraka, Lakhdari et Bouaklech

....

Mes chères amies :

REDA, KAMEL, ZAR, ABD EL HAK,

*ANES, ILYES, TOUFIK, IMADE, RIADH, KHALDI, HENOUN,
DJELOUL, RACHWEN, HAMDI, BAHAE, AHMED, TAKI, MOUNIR,
GHAZALI, HAFID, FAROUK, KRIMO, NADIR, HAMADA, ACHRAF,*

ILYES, BOURAEDA, SADEK, DJALIL, NASRO, CHIRIF

*SALIM, SOFIAN, ZINO, FAROUK, REDHOUAN, ABDI BILAL,
MOUAD, BIDJAD, ADEL, MES AMIS A JIL TARHIF AKADEMIE,*

et tous mes très chers et meilleurs amis qu'avec eux j'ai passé des

Meilleurs moments inoubliables.

Un grand merci pour votre soutien, vos encouragements, votre aide.

*En souvenir des moments merveilleux que nous avons passés et aux
liens solides qui nous unissent.*

*Avec toute mon affection et estime, je vous souhaite beaucoup de
réussite et de bonheur dans votre Vie professionnelle et privée. Je prie
dieu pour que notre amitié et fraternité soient éternelle.....*

"BAHARI youcef"

Table des matières

Remerciements	1
Dédicace	2
Table des matières	6
Liste des tableaux :	12
Liste des figures	13
Introduction	16
Chapitre 01 :	17
Rappel sur le covid19 :	17
I. Généralité :	17
1. L'agent pathogène :	17
2. Taxonomie :	19
Phylogénétique du SARS CoV2	19
3. Variants du SARS-CoV2 :	20
Variants préoccupants :	20
4. Physiopathologie	21
4.1 La réplication virale du SARS COV2 et son cycle de vie :	21
4.2 La réponse immunitaire après une infection à SARS-COV2 :	22
4.2.1 L'immunité humorale :	23
4.2.2 L'immunité à médiation cellulaire :	23
5. Epidémiologie :	23
5.1 Comparaison avec d'autres virus :	25
5.2 Mode de transmission :	25
5.2.1 Transmission respiratoire :	25
5.2.2 Contamination de l'environnement :	26
5.2.3 Risque de contact avec les animaux :	26
5.2.4 Risque de réinfection :	26
6. La clinique :	27
6.1 Période d'incubation :	27
6.2 Le spectre de gravité de la maladie :	27
6.3 L'âge touché :	27
6.4 Symptômes :	27
6.5 Complications :	28
6.6 Diagnostic différentiel :	29

7.	Diagnostic :	29
7.1	Tests de diagnostic du COVID-19 :	29
7.1.1	Test moléculaire :	29
7.1.2	Test sérologique :	30
7.2	Modalités d'imagerie :	30
7.2.1	Radiographie du thorax :	30
7.2.2	Tomodensitométrie thoracique (TDM) :	31
7.2.3	Échographie pulmonaire :	31
8.	Traitement :	32
8.1	Le traitement symptomatique :	32
8.2	L'oxygénothérapie :	32
8.3	Les corticoïdes :	33
8.4	Les anticoagulants :	33
8.5	Traitement antiviral :	34
8.5.1	Le molnupiravir :	34
8.5.2	Le Paxlovid (ritonavir en association avec le nirmatrelvir) :	34
8.5.3	Le remdesivir :	35
8.5.4	Le lopinavir/ritonavir :	35
8.5.5	L'ivermectine :	35
8.6	Produits d'anticorps neutralisants anti-SARS-CoV-2 :	35
8.6.1	Plasma convalescent :	35
8.6.2	REGN-COV2 (Casirivimab et Imdevimab) :	36
8.6.3	Le bamlanivimab et l'etesevimab (LY-CoV555 ou LY3819253 et LY-CoV016 ou LY3832479) :	36
8.7	Agents immunomodulateurs :	37
	Interféron- β -1a (IFN- β -1a):	37
8.7.1	Antagonistes de l'interleukine (IL)-1 :	37
8.7.2	Anticorps monoclonal anti-récepteur IL-6 :	37
8.8	Inhibiteurs de la kinase Janus (JAK) :	37
8.8.1	Le baricitinib :	37
8.8.2	Le ruxolitinib :	38
8.8.3	Les inhibiteurs de tyrosine kinase de Bruton tels que l'acalabrutinib, l'ibrutinib, le rilzabrutinib :	38
9.	Prévention du COVID-19 :	38
9.1	Vaccin BNT162b2 :	39
9.2	Le vaccin mRNA-1273 :	39

9.3	Le vaccin Ad26.COV2.S:.....	39
9.4	Vaccin ChAdOx1 nCoV-19 :.....	39
9.5	Vaccin NVX-CoV2373 :.....	39
10.	Les stratégies préventives :	40
10.1	Directives de sécurité quotidiennes:.....	40
10.2	Adoption de mesures préventives selon le groupe d'âge :.....	40
10.3	Dépistage lors des voyages et dans les aéroports:.....	41
	Chapitre 2 :	42
	Partie Biochimique :	42
I	Généralité :.....	42
1	Définition de la biochimie:	42
2	Histoire de la biochimie :.....	42
3	Intérêt des analyses biochimique dans la prise en charge de covid19 :	43
4	Prise en charge clinique :(PROTOCOLE OMS)	43
4.1	Diagnostic biologique :	43
4.2	Précautions à prendre:	44
II	Protocoles des dosages biochimiques :	45
1	Triglycérides :	45
1.1	Résumé :.....	45
1.2	Principes de la méthode :	46
1.3	Valeurs attendues :	47
2	Cholestérol :.....	48
2.1	Résumé :.....	48
2.2	Principes de la méthode :	48
2.3	Valeurs attendues :	49
3	Protéine C-réactive avec domaine étendu (RCRP) :.....	49
3.1	Utilisation :.....	49
3.2	Résumé :.....	49
3.3	Principes de la méthode :	49
3.4	Concentration ET :	50
3.5	Valeurs attendues :	51
3.6	Interprétation des résultats :	51
4	γ -Glutamyl transférase :.....	51
4.1	Utilisation :.....	51
4.2	Résumé :.....	52
4.3	Principes de la méthode :	52

4.4	Valeurs attendues :	52
5	Fer :	52
5.1	Utilisation :	52
5.2	Résumé :	53
5.3	Principes de la méthode :	53
5.4	Valeurs attendues :	54
6	Glucose :	54
6.1	Utilisation :	54
6.2	Résumé :	54
6.3	Principes de la méthode :	54
6.4	Valeurs attendues :	55
7	Alanine Aminotransférases :	55
7.1	Résumé :	55
7.2	Principes de la méthode :	56
7.3	Valeurs attendues :	57
8	Aspartate aminotransférase :	57
8.1	Résumé :	57
8.2	Principes de la méthode :	57
8.3	Valeurs attendues :	58
9	Azote uréique :	58
9.1	Résumé :	58
9.2	Principes de la méthode :	58
9.3	Valeurs attendues :	59
10	Créatinine :	59
10.1	Résumé :	59
10.2	Principes de la méthode :	60
10.3	Valeurs attendues :	60
Chapitre3	Erreur ! Signet non défini.
Partie Pratique	61
Matériel et méthodes	61
1.	Problématique :	61
2.	Objectif principal :	61
3.	Objectif secondaire :	61
4.	Type, lieu et période de l'étude :	61
5.	La population de l'étude :	61
6.	Critères d'inclusion :	62

7.	Critères d'exclusion :	62
8.	Déroulement de l'étude :	62
8.1	Recueil et saisie des données :	62
8.2	Traitement et analyse des données :	62
	Résultat :	63
I	Les caractéristiques sociodémographiques de notre population :	63
1	L'âge :	63
2	Le sexe :	64
3	L'hospitalisation :	65
II	Les paramètres biochimiques :	65
1	La glycémie :	65
2	La créatinémie :	66
3	L'urée :	66
4	Cholestérol :	67
5	Triglycérides :	67
6	ASAT :	68
7	L'ALAT :	68
8	GGT :	69
9	Bilirubine total :	69
10	Fer :	70
11	HsCRP :	70
12	LDH :	71
13	La natrémie :	71
14	La kaliémie :	72
III	Résultat de la comparaison entre les deux vagues de covid19 :	72
1	La saturation :	73
2	CRP:	74
3	Kaliémie :	75
	Discussion :	75
I	Les caractéristiques sociodémographiques de notre population :	76
1	Le sexe :	76
2	L'âge :	76
II	Les paramètres biochimiques :	76
1	Crp :	76
2	Glycémie :	77
3	Les marqueurs hépatiques (ASAT, ALAT, GGT et Bilirubine) :	77

4	LDH	78
5	Fer :	78
6	Cholestérol :	79
7	Triglycérides :	80
8	Les marqueurs rénal :	80
8.1	Créatinine et Urée :	80
8.2	La natrémie :	81
8.3	La kaliémie	82
III	La comparaison entre vague 2020 / vague 2021 :	82
1	La saturation :	82
2	CRP :	83
	La kaliémie :	83
	Conclusion :	84
	Limite de l'étude :	84
	Les perspectives :	84
	Résumé :	85
	Abstract	86
	الملخص	87
	Références bibliographique:	88

Liste des tableaux :

Tableau 1 : Les variantes préoccupantes	20
Tableau 2:La comparaison de mortalité du SARS-COV-2 avec d'autre virus (13).	25
Tableau 3:les réactifs de dosage des Triglycérides	47
Tableau 4:1.4 Valeurs attendues des Triglycérides	47
Tableau 6:les réactifs de dosage de cholestérol	48
Tableau 8:les réactifs de dosage de CRP	50
Tableau 9:les réactifs de dosage de GGT	52
Tableau 11:les réactifs de dosage de Fer	53
Tableau 13:les réactifs de dosage d'ALAT	56
Tableau 16:les réactifs de dosage d'Azote Uréique	59
Tableau 18:les réactifs de dosage de Créatinine	60
Tableau 19 : La comparaison de moyenne de CRP entre les deux vagues 2020/2021 :	74

Liste des figures

Figure 1: Structure de base de corona virus.(2).....	17
Figure 2: Représentation schématique de la structure du SARS-CoV-2.....	18
Figure 3: L'ultra structure de la protéine spike S qui est la protéine la plus importante du SARS-COV-2.....	18
Figure 4: Arbre phylogénétique des séquences génomiques complètes du SARS-CoV-2(4).....	19
Figure 5: La structure cristalline du domaine C-terminal de la protéine de pointe du SRAS-CoV-2en complexe avec l'ACE2 humaine (7).....	21
Figure 6: Réplication du SARS-CoV-2 et son cycle de vie.	22
Figure 7: Total des cas dus au COVID-19 selon l'OMS.	24
Figure 8: Total des décès dus au COVID-19 selon l'OMS.....	24
Figure 9 : la répartition de la population de l'étude selon l'âge	63
Figure 10: la répartition de la population de l'étude selon le sexe	64
Figure 11: La répartition de la population de l'étude selon l'hospitalisation.	65
Figure 12: La répartition de la population selon la glycémie.	65
Figure 13: La répartition de la population de l'étude selon la créatinémie.	66
Figure 14: La répartition de la population de l'étude selon l'urémie.	66
Figure 15: la répartition de la population de l'étude selon le cholestérol.....	67
Figure 16: la répartition de la population de l'étude selon les triglycérides.....	67
Figure 17: La répartition de la population de l'étude selon l'ASAT.....	68
Figure 18 : la répartition de la population de l'étude selon l'ALAT.....	68
Figure 19: la répartition de la population de l'étude selon le GGT.....	69
Figure 20: la répartition de la population d'étude selon la Bilirubine total.....	69
Figure 21: la répartition de la population d'étude selon la variation du fer.	70
Figure 22: la répartition de la population d'étude selon la variation de CRP.....	70
Figure 23: La répartition de la population d'étude selon la variation de LDH.....	71
Figure 24: La répartition de la population d'étude selon la natrémie.....	71
Figure 25: La répartition de la population d'étude selon la kaliémie.....	72
Figure 26: La répartition de saturation en oxygène selon la vague de covid	73
Figure 27: La répartition des valeurs CRP selon la vague covid.....	74
Figure 28: La répartition de la kaliémie selon la vague covid.....	75

Table d'abréviation :

AbPR : particules de synthèse recouvertes d'anticorps
ACE2 : l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2
ADA : L'Association américaine du diabète
AHA/CDC : l'American Heart Association et des Centers for Disease Control
AIFA : Agenzia Italiana del Farmaco
AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens
ALAT : 7 Alanine Aminotransferase
ARN : acide ribonucléique
AST : 8 Aspartate aminotransférase
ATP : l'adénosine-5-triphosphate
BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive
BTK : tyrosine kinase de bruton
CDC : Centers for Disease Control and Prevention
CE : cholestérol estérase
CHOL : Cholestérol
CIVD : coagulation intravasculaire disséminée
CMV : cytomégalovirus
CO : cholestérol oxydase
COVID-19 : La maladie à coronavirus 2019
CRP : Protéine C-réactive
ELISA : enzyme linked immuno assay
EUA : autorisations d'utilisation d'urgence
FDA : Food and Drug Administration
GCNA : γ -glutamyl-3-carboxy-4-nitranilide
GGT : γ -Glutamyl transferase
GK : glycérol kinase
GLDH : enzyme glutamate deshydrogenase
GVHD : graft versus host disease
H1N1 : virus de la grippe A
HBPM : héparine de bas poids moléculaire
HE : l'hémagglutinine-esterase
HK : hexokinase
HmPV : Métapneumovirus humain
HPO : peroxydase de raifort
HRCT : tomographie à haute résolution
IFCC : Federation internationale de chimie clinique
IFG : glycémie à jeun
IgG : immunoglobulines G
IgM : immunoglobulines M
IL : interleukine
JAK : Janus kinase
AVC : accident vasculaire cérébral
LBA : lavage broncho-alvéolaire
LDH : lactate deshydrogenase
l'EP : embolie pulmonaire
l'IFN : interféron

LPL : lipoprotéine lipase
MERS : Coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient
MERS-CoV : le coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient
MRC : maladies renales chroniques
NADH : nicotinamide-adenine dinucleotide
NCEP-ATP III : Le National Cholestérol Education Program Adult Treatment Panel III
NT-pro BNP : fragment du peptide natriurétique
OMS : Organisation mondiale de la Santé
P5P : pyridoxal-5-phosphate
PCR : Réaction en chaîne par polymérase
PETIA : d'immunodosage turbidimétrique améliorée de particules
POD : peroxydase
PR : polyarthrite rhumatoïde
RBD : Domaine de liaison des récepteurs
SpO2 : saturation en oxygène
SRAS-CoV-2 : coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère 2
SRMO : syndrome respiratoire du Moyen-Orient
TAAN : tests d'amplification des acides nucléiques
TDM : tomodensitométrie
TGL : Triglycérides
TMPRSS2 : Protéase transmembranaire à sérine 2
TVP : thrombose veineuse profonde
VIH : Virus de l'immunodéficience humaine
VLDL : lipoprotéines de très faible densité
VRS : Virus respiratoire syncytial
 α -KG : α -ketoglutarate

Introduction

La maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) est la maladie causée par le coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère 2 (SRAS-CoV-2), un coronavirus découvert récemment. Les coronavirus sont génétiquement différents des virus causant la grippe : ce sont des virus à ARN monocaténaire dont l'enveloppe est entourée de spicules formant une couronne, d'où « corona ». D'autres virus de cette famille ont été associés à des épidémies mortelles dans les 20 dernières années, soit le SRAS-CoV-1 et le CoV-SRMO, respectivement responsables du SRAS et du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (SRMO).

La gravité de la maladie varie d'une personne à l'autre. Certaines personnes atteintes de la COVID-19 ne présentent aucun symptôme et, dans bien d'autres cas, les symptômes sont légers. Environ 15 % des cas symptomatiques doivent être hospitalisés, près du tiers d'entre eux aux soins intensifs (1).

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. La majorité des analyses étudiées sont associées à la fonction des organes plutôt qu'à l'inflammation spécifiquement.

Le but de notre travail est de décrire les différents paramètres biochimique dosés pour les patients atteints de COVID-19 au sein du laboratoire de Biochimie lors de deux vagues de contamination à variant prédominant alpha et delta

Chapitre 01

Rappel sur le covid19 :

I. Généralité :

1. L'agent pathogène :

Le coronavirus est un virus enveloppé et non segmenté qui possède un large génome viral à acide ribonucléique (ARN) simple brin de sens positif (27-32 kb), coiffé et polyadénylé.

Le coronavirus possède également des pointes en forme de couronne qui dépassent de sa surface (d'une taille de 80 à 160 nm), d'où son nom.

La glycoprotéine Spike (S) du CoV se fixe aux récepteurs cellulaires de la cellule hôte et facilite l'entrée virale conduisant à la transmission de la pathogénie et la pathogenèse. Le virion se compose de : l'ARN génomique et une capside protéique d'emballage formant une nucléocapside.

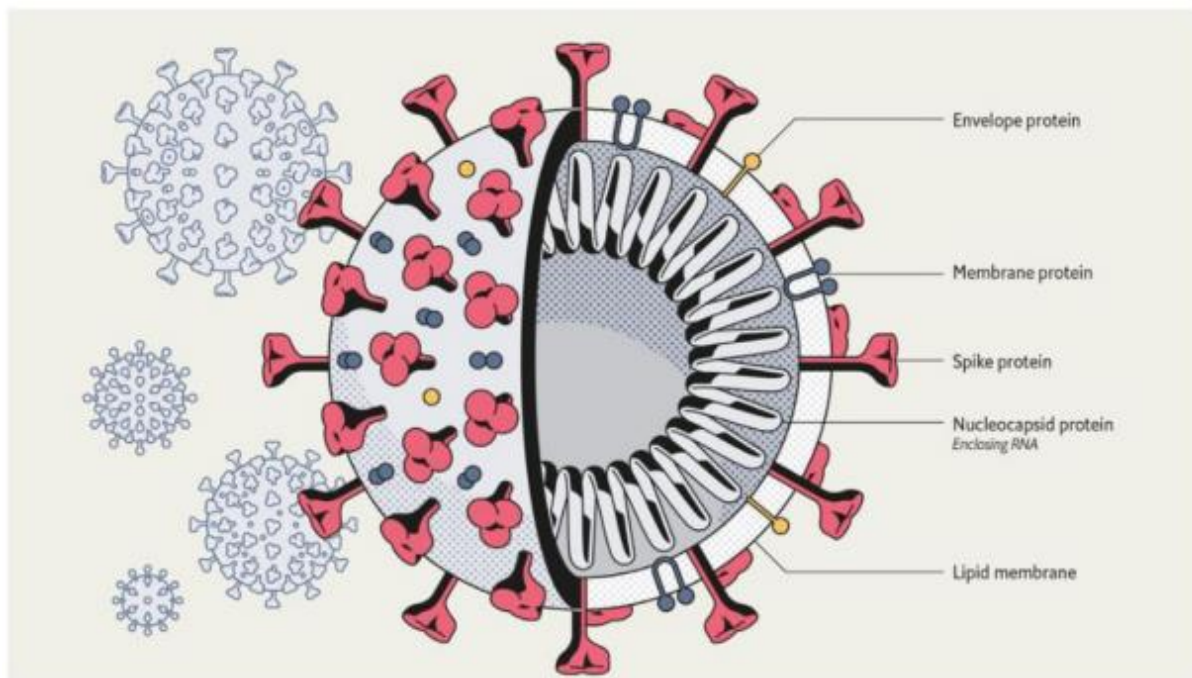


Figure 1: Structure de base de corona virus.(2)

La nucléocapside est entourée d'une bicouche phospholipidique, composée de la glycoprotéine trimère (S) de la pointe et l'hémagglutinine-estérase (HE). Tous les virus ont une nucléocapside (N), Spike (S), Enveloppe (E) et Membrane (M) des

protéines structurales. En outre, ils possèdent également plusieurs protéines non structurales et accessoires (3).

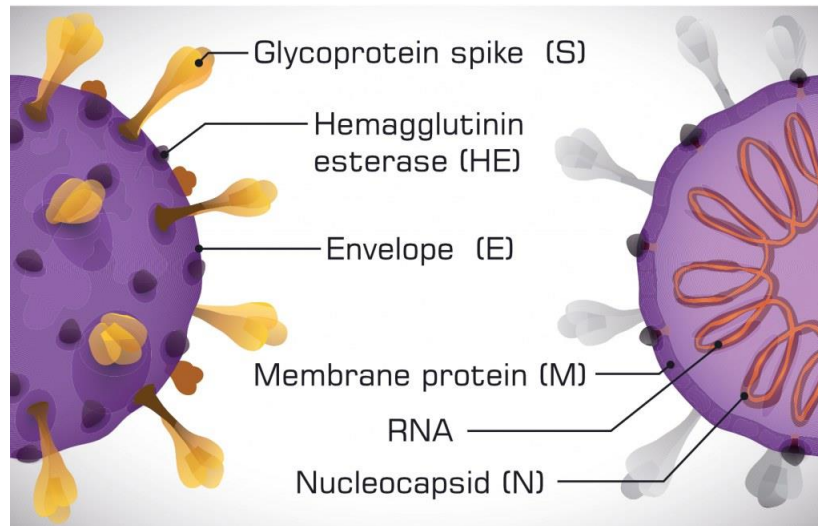


Figure 2: Représentation schématique de la structure du SARS-CoV-2.

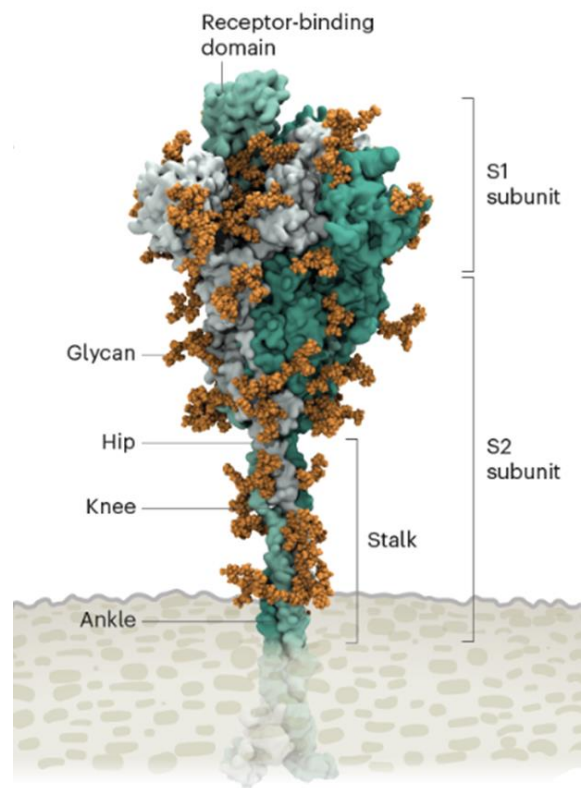


Figure 3: L'ultra structure de la protéine spike S qui est la protéine la plus importante du SARS-COV-2.

2. Taxonomie :

Phylogénétique du SARS CoV2

La famille des Coronaviridae, qui comprend deux sous-familles, à savoir Orthocoronavirinae et Letovirinae (Comité International sur la Taxonomie des virus) (3).

- **Catégorie: Coronavirus**
- **Realm : Riboviria**
- **Ordre: Nidovirales**
- **Sous ordre : Comidovirineae**
- **Famille : Coronaviridae**
- **Sous-famille : Orthocoronavirinae**
- **Genre : Beta coronavirus**
- **Sous genre: Sarbecovirus**
- **Espèce : Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus**
- **Individus : SARS-CoV-2**

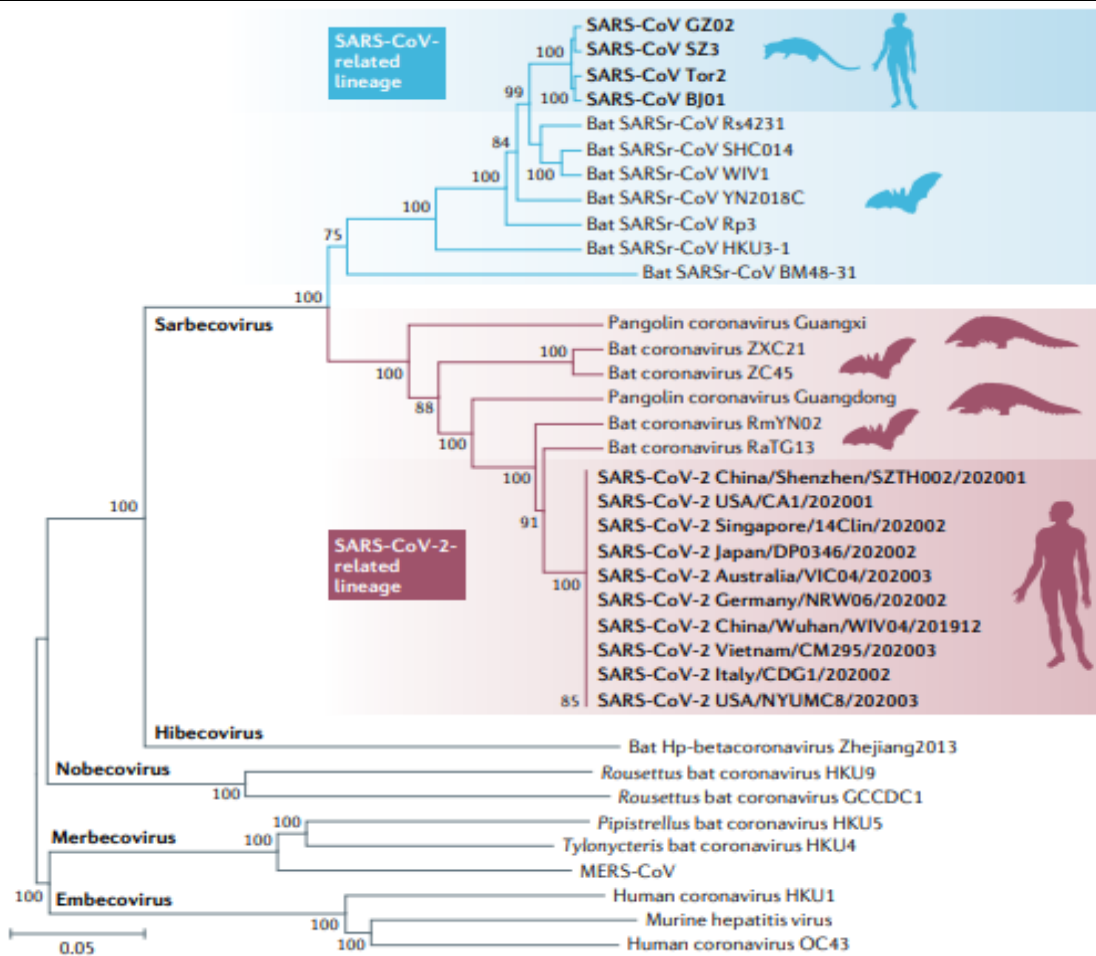


Figure 4: Arbre phylogénétique des séquences génomiques complètes du SARS-CoV-2(4).

3. Variants du SARS-CoV2 :

Il est normal que les virus changent et évoluent à mesure qu'ils se propagent parmi les personnes au fil du temps. Lorsque les virus deviennent significativement différents du virus d'origine, ils sont appelés « variants ». Pour identifier les variants, les scientifiques cartographient le matériel génétique des virus (ce que l'on appelle le séquençage), puis recherchent les différences entre eux pour voir s'ils ont changé.

Depuis que le SARS-CoV-2, le virus responsable de la COVID-19, se propage à l'échelle mondiale, des variants sont apparus et ont été identifiés dans de nombreux pays du monde (5).

Variants préoccupants :

Un variant à suivre devient un variant préoccupant s'il se propage plus facilement, provoque une maladie plus grave, échappe à la réponse immunitaire de l'organisme, modifie le tableau clinique ou diminue l'efficacité des outils connus – tels que les mesures de santé publique, les produits de diagnostic, les traitements et les vaccins (5).

Tableau 1 : Les variantes préoccupantes

Label de l'OMS	Pango lineage	GISAID clade	Nextstrain clade	Additional amino acid changes monitored ^o	Première détection	Date of designation
Alpha	B.1.1.7	GRY	20I (V1)	+S:484K +S:452R	United Kingdom, Sep-2020	18-Dec-2020
Beta	B.1.351	GH/501Y.V2	20H (V2)	+S:L18F	South Africa, May-2020	18-Dec-2020
Gamma	P.1	GR/501Y.V3	20J (V3)	+S:681H	Brazil, Nov.-2020	11-Jan-2021
Delta	B.1.617.2	GK	21A, 21I, 21J	+S:417N +S:484K	India, Oct-2020	VOI: 4-Apr-2021 VOC: 11-May-2021
Omicron*	B.1.1.529	GRA	21K, 21L 21M	+S:R346K	Multiple countries, Nov.-2021	VUM: 24-Nov-2021 VOC: 26-Nov-2021

4. Physiopathologie

4.1 La réplication virale du SARS COV2 et son cycle de vie :

Les infections virales commencent lorsque les particules virales se lient aux récepteurs cellulaires de la surface de l'hôte, la protéine spike du SARS-CoV-2 ont rapidement à une affinité suffisante avec le récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) sur les cellules humaines pour les utiliser comme mécanisme d'entrée dans les cellules (6).

Des études ont montré que le SARS-CoV-2 a une plus grande affinité pour l'ACE2 humain que le virus original du SARS. Le SARS-CoV-2 peut également utiliser la basigine pour faciliter l'entrée dans les cellules (7).

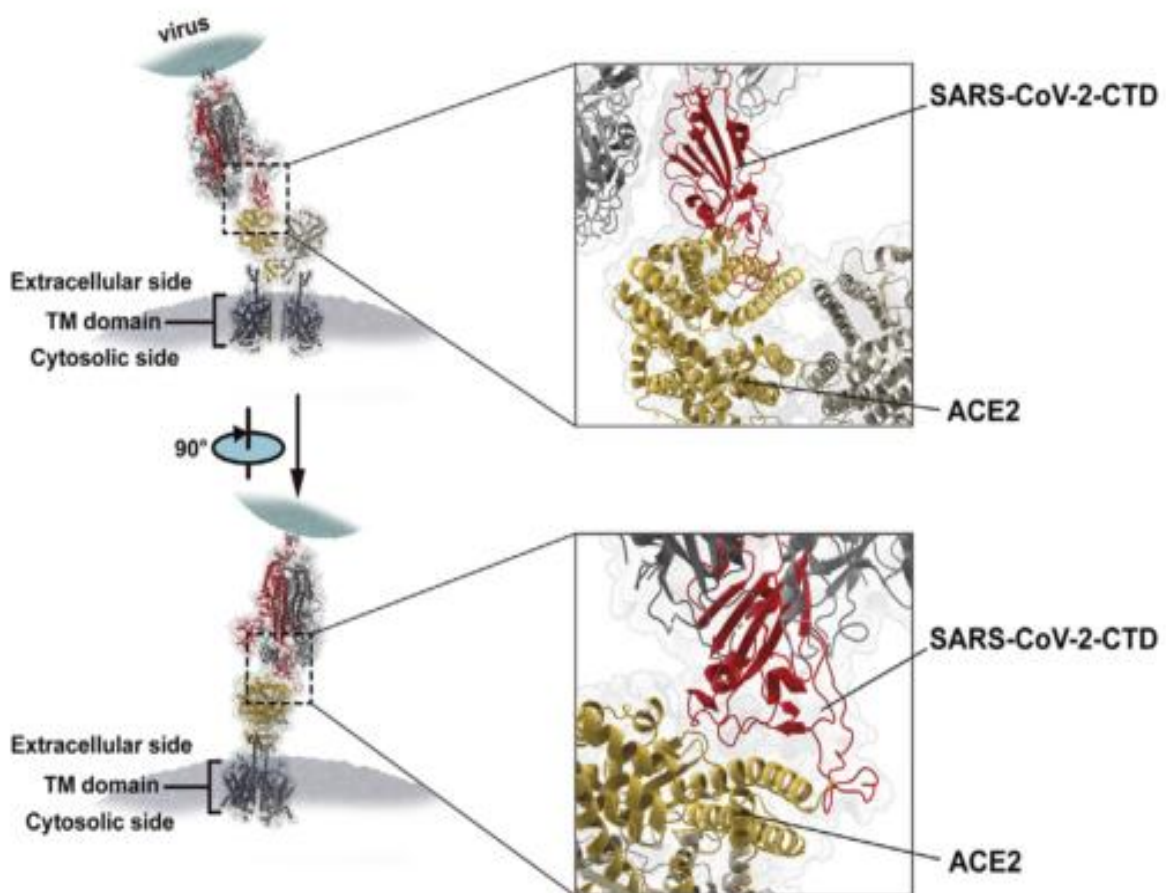


Figure 5: La structure cristalline du domaine C-terminal de la protéine de pointe du SRAS-CoV-2 en complexe avec l'ACE2 humaine (7).

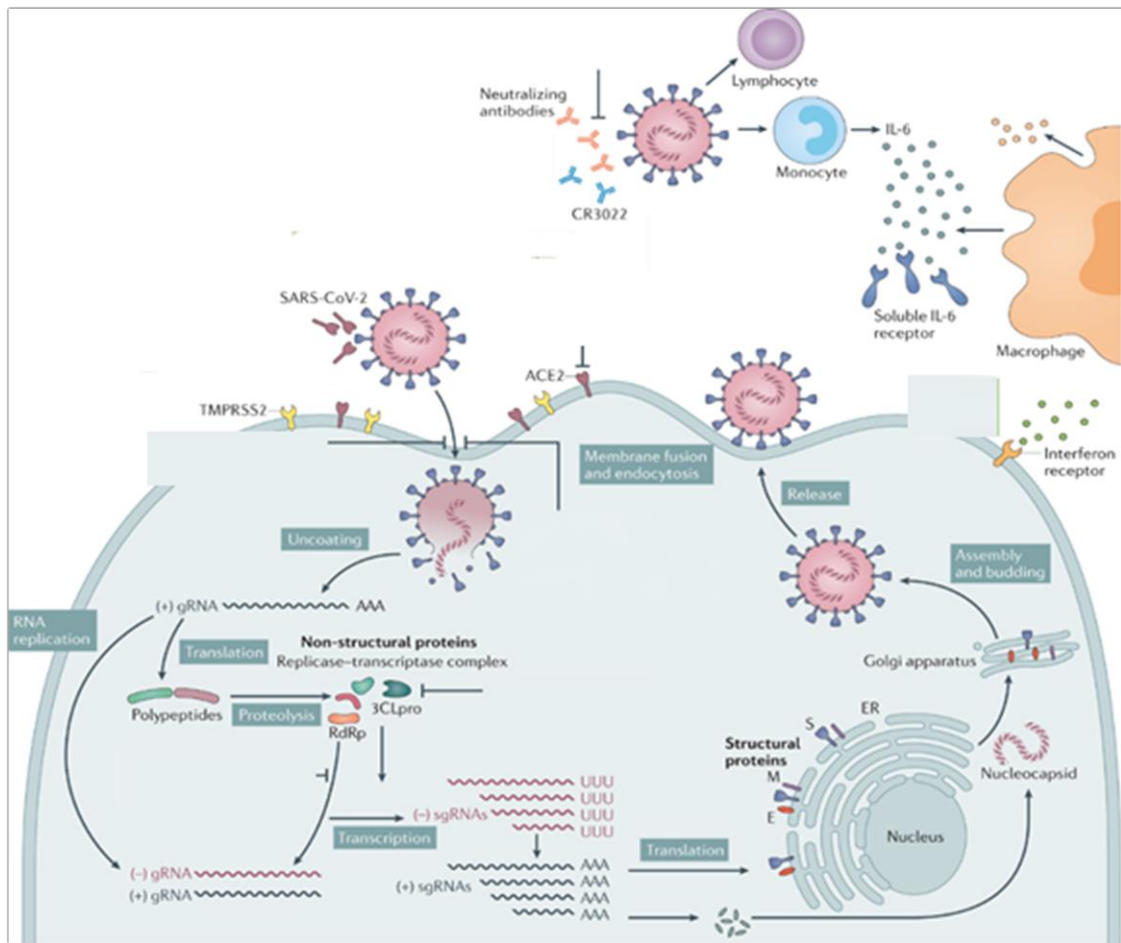


Figure 6: Réplication du SARS-CoV-2 et son cycle de vie.

L'amorçage initial de la protéine spike par la protéase transmembranaire, sérine 2 (TMPRSS2) est essentiel à l'entrée du SARS-CoV-2. La protéine hôte neuropiline 1 (NRP1) peut aider le virus à entrer dans la cellule hôte grâce à l'ACE2. Après qu'un virion SARS-CoV-2 se soit attaché à une cellule cible, le TMPRSS2 de la cellule coupe la protéine spike du virus, exposant un peptide de fusion dans la sous-unité S2, et le récepteur hôte ACE2. Après la fusion, un endosome se forme autour du virion, le séparant du reste de la cellule hôte. Le virion libère alors de l'ARN dans la cellule et force celle-ci à produire et à disséminer des copies du virus, qui infectent d'autres cellules (7).

Le SARS-CoV-2 produit au moins trois facteurs de virulence qui favorisent l'excrétion de nouveaux virions à partir des cellules hôtes et inhibent la réponse immunitaire (8).

4.2 La réponse immunitaire après une infection à SARS-COV2 :

Des anticorps spécifiques du SARS-CoV-2 et des réponses à médiation cellulaire sont induits après l'infection. Des données suggèrent que certaines de ces réponses sont protectrices et durent généralement au moins plusieurs mois. Cependant, on ne sait pas combien de temps durent les effets protecteurs au-delà des premiers mois après l'infection (9).

4.2.1 L'immunité humorale :

Après une infection par le SARS-CoV-2, la majorité des patients développent des anticorps sériques détectables dirigés contre le domaine de liaison au récepteur de la protéine de pointe virale et une activité neutralisante associée. Cependant, l'ampleur de la réponse anticorps peut être associée à la gravité de la maladie, et les patients atteints d'une infection légère peuvent ne pas présenter d'anticorps neutralisants détectables. Lorsque des anticorps neutralisants sont produits, ils diminuent généralement pendant plusieurs mois après l'infection, bien que la plupart des études suggèrent que l'activité neutralisante est maintenue jusqu'à six à huit mois (10).

4.2.2 L'immunité à médiation cellulaire :

Des études ont également identifié des réponses des lymphocytes T CD4 et CD8 spécifiques du SARS-CoV-2 chez des patients qui s'étaient rétablis du COVID-19 et, ce qui suggère une forte possibilité d'une réponse immunitaire durable des lymphocytes T (11).

5. Epidémiologie :

Le covid-19 est apparu d'abord à Wuhan, une ville de la province chinoise du Hubei, puis, dans les premiers mois, des cas ont été signalés sur tous les continents. Au niveau mondial, plus de 442 millions de cas confirmés de COVID-19 et 6 millions de décès ont été signalés jusqu'au 4 mars 2022 (12).

Le taux de mortalité à Wuhan et dans la province du Hubei était estimé au début de la pandémie à 4,9 % et 3,1 % respectivement. Le taux de mortalité à l'échelle nationale est actuellement de 2,1 %.

Le nombre de cas signalés sous-estime la charge globale du COVID-19, car seule une fraction des infections aiguës est diagnostiquée et signalée. Des enquêtes de séroprévalence menées aux États-Unis et en Europe ont suggéré qu'après prise en compte des faux positifs ou négatifs potentiels, le taux d'exposition antérieure au SARS-CoV-2, tel qu'il est reflété par la séropositivité, dépasse l'incidence des cas déclarés d'environ 10 fois ou plus. Dans les illustrations suivantes on voit l'évolution mondiale de la pandémie.

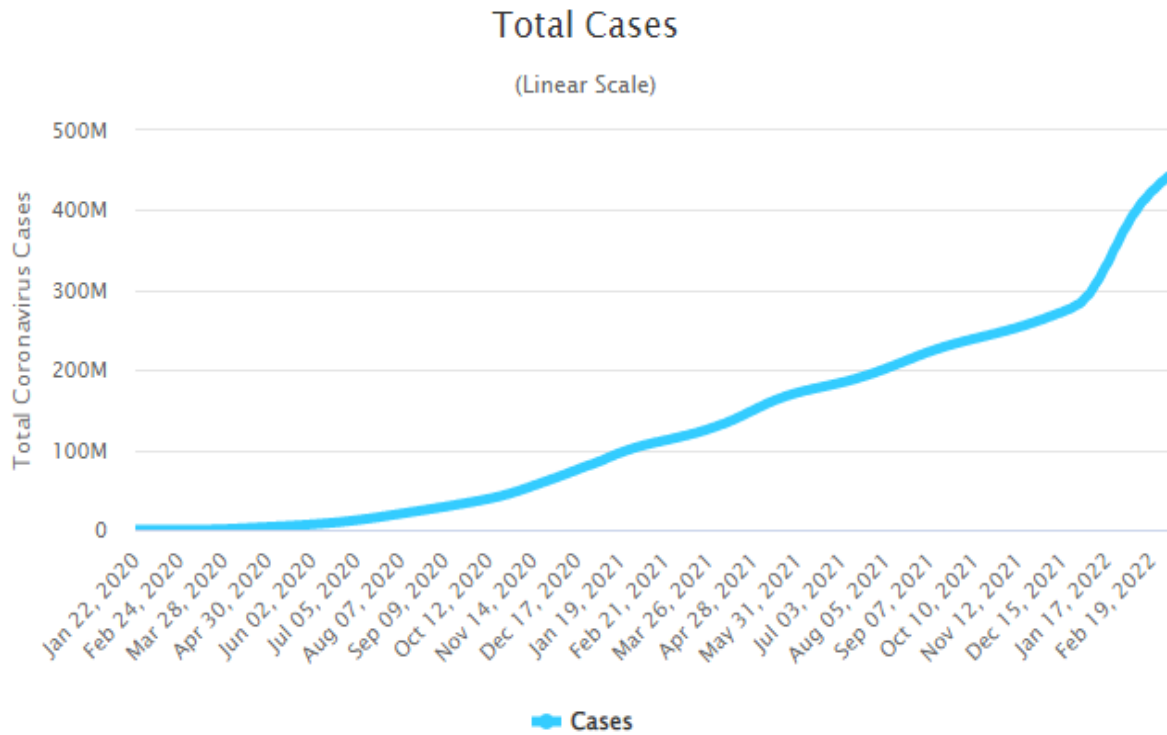


Figure 7: Total des cas dus au COVID-19 selon l'OMS.

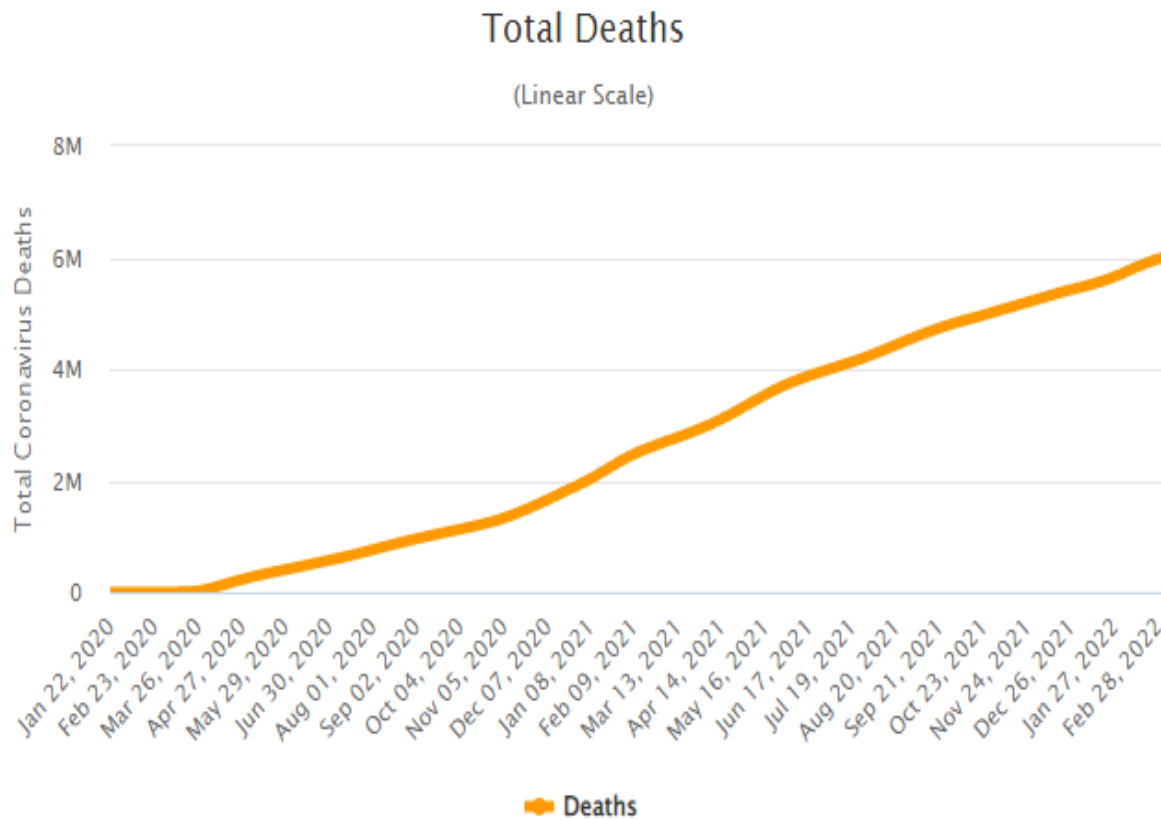


Figure 8: Total des décès dus au COVID-19 selon l'OMS.

5.1 Comparaison avec d'autres virus :

Tableau 2:La comparaison de mortalité du SARS-COV-2 avec d'autre virus (13).

Virus	Taux de mortalité
Nouveau coronavirus de Wuhan (2019-nCoV)	2.1%
SARS	9.6%
MERS	34%
Grippe porcine	0.02%

COVID-19 est la pire pandémie de ce siècle par son ampleur et sa rapidité, associée au plus grand nombre de décès dans le monde, Les facteurs de risque tels que l'augmentation de l'âge, l'obésité et les comorbidités, notamment les maladies pulmonaires, le diabète, le cancer et les maladies neurologiques, déterminent le taux de létalité de l'infection. Bien que le taux de létalité de l'infection soit beaucoup plus faible que celui d'autres maladies infectieuses émergentes telles que l'Ebola, la fièvre jaune, le SARS ou le MERS ,le bilan mondial en termes de décès est beaucoup plus élevé en raison de la propagation à des taux d'attaque secondaires élevés avec un taux de reproduction de base élevé (14).

5.2 Mode de transmission :

À ce jour, il existe des preuves concluantes de la respiratoire du SRAS-CoV-2 et de sa transmission à certains et entre certains animaux domestiques et d'élevage.

Une rare transmission verticale. La transmission par contact direct ou fomite est soupçonnée et peut se produire dans certains cas. La transmission sexuelle, fécale-orale et hématogène est théorisée mais n'a pas été documentée (15).

5.2.1 Transmission respiratoire :

La transmission respiratoire directe de personne à personne est le principal mode de transmission du SARS-CoV-2. On pense qu'elle se produit principalement par contact rapproché (c'est-à-dire à moins de deux mètres environ) par l'intermédiaire de particules respiratoires ; le virus libéré dans les sécrétions respiratoires lorsqu'une personne infectée tousse, éternue ou parle peut infecter une autre personne s'il est inhalé ou entre en contact direct avec les muqueuses. L'infection peut également se produire si les mains d'une personne sont contaminées par ces sécrétions ou si elle touche des surfaces contaminées et se touche ensuite les yeux, le nez ou la bouche, bien que les surfaces contaminées ne soient pas considérées comme une voie de transmission majeure.

Le SARS-CoV-2 a été détecté dans des spécimens non respiratoires, notamment les selles, le sang, les sécrétions oculaires et le sperme, mais le rôle de ces sites dans la transmission est incertain.

La détection de l'ARN du SARS-CoV-2 dans le sang a également été signalée dans certaines études, aucune infection transmise par transfusion n'a été signalée pour le SARS-CoV-2 ou pour le coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV). Rien ne prouve non plus que le SARS-CoV-2 puisse être transmis par contact avec des sites non muqueux (p. ex., peau abrasée).(15)

5.2.2 Contamination de l'environnement :

Le virus présent sur des surfaces contaminées peut être une autre source d'infection si des personnes sensibles touchent ces surfaces et transfèrent ensuite le virus infectieux aux muqueuses de la bouche, des yeux ou du nez. La fréquence et l'importance relative de ce type de transmission sont incertaines, bien que les surfaces contaminées ne soient pas considérées comme une source majeure de transmission. Il pourrait s'agir d'une source potentielle d'infection plus probable dans les milieux où la contamination virale est importante (par exemple, dans le foyer d'une personne infectée ou dans les établissements de soins de santé)

5.2.3 Risque de contact avec les animaux :

On pense que l'infection par le SARS-CoV-2 a été initialement transmise à l'homme à partir d'un hôte animal, mais le risque actuel de transmission par contact animal est incertain. Rien ne permet de penser que les animaux (y compris les animaux domestiques) constituent une source majeure d'infection chez l'homme (16).

5.2.4 Risque de réinfection :

Le risque de réinfection à court terme (par exemple, dans les premiers mois suivant l'infection initiale) est 7%. Une infection antérieure réduit de 80 à 85 % le risque d'infection au cours des six ou sept mois suivants(17).

Le simple fait d'avoir un test viral positif pour le SARS-CoV-2 après la guérison n'indique pas nécessairement une réinfection ; le séquençage qui démontre une souche différente au moment de la réinfection présumée est nécessaire pour faire la distinction entre une réinfection et une excrétion d'ARN viral prolongée ou intermittente après une infection initiale.

La réinfection par le SRAS-CoV-2 est peu fréquente dans certains de ces cas, la deuxième infection était asymptomatique ou plus bénigne que la première, les réinfections suspectées étant plus probables chez les femmes, les adultes, les sujets immunodéprimés et les personnes précédemment hospitalisées pour un coronavirus 2019 (COVID-19). Cela suggère la nécessité de maintenir les précautions et la vaccination chez les patients atteints du COVID-19 pour prévenir la réinfection (18).

6. La clinique :

6.1 Période d'incubation :

La période d'incubation exacte n'est pas connue. On suppose qu'elle se situe entre 2 et 14 jours après l'exposition. la plupart des cas se produisant dans les 5 jours suivant l'exposition (19).

6.2 Le spectre de gravité de la maladie :

La plupart des infections sont auto limitatives. COVID-19 tend à provoquer une maladie plus grave chez les personnes âgées ou chez les patients présentant des problèmes médicaux sous-jacents. D'après le rapport du centre chinois de contrôle et de prévention des maladies, qui incluait environ 44 500 infections confirmées avec une estimation de la gravité de la maladie :

- ✓ Une maladie légère a été signalée chez 81 % des patients.
- ✓ Une maladie grave (hypoxémie, atteinte pulmonaire) chez 14% des patients.
- ✓ Maladie critique (insuffisance respiratoire, choc, syndrome de dysfonctionnement multi-organique) a été signalée dans 5 % des cas.

Dans cette pandémie, par rapport aux cas adultes, il y a relativement moins de cas d'enfants, Des symptômes plus légers et un meilleur pronostic. De plus, les enfants sont moins fréquemment exposés aux principales sources de transmission. La plupart des enfants infectés se rétablissent une à deux semaines après l'apparition des symptômes. L'apparition des symptômes, et aucun décès n'avait été signalé en février 2020. Selon le rapport récent du groupe d'experts de la mission conjointe Chine-OMS.

6.3 L'âge touché :

- ✓ Principalement les personnes d'âge moyen (>30 ans) et les personnes âgées.
- ✓ L'infection symptomatique chez les enfants semble peu fréquente, et lorsqu'elle se produit, elle est généralement légère (20).

6.4 Symptômes :

Les caractéristiques cliniques les plus courantes au début de la maladie étaient les suivantes :

- ✓ Fièvre dans 88 % des cas.
- ✓ Fatigue dans 38 % des cas.
- ✓ Toux sèche dans 67% des cas.
- ✓ Myalgies dans 14,9 % des cas.
- ✓ Dyspnée dans 18,7 % des cas.

La pneumonie semble être la manifestation la plus fréquente et la plus grave de l'infection. Dans ce groupe de patients, les difficultés respiratoires se sont développées après une médiane

de cinq jours de maladie. Le syndrome de détresse respiratoire aiguë s'est développé chez 3,4 % des patients (14).

6.5 Complications :

Le COVID-19 peut être considéré comme une maladie virale systémique en raison de son implication dans plusieurs systèmes organiques majeurs.

Les patients d'un âge avancé et souffrant d'affections comorbidés telles que l'obésité, le diabète sucré, les maladies pulmonaires chroniques, les maladies cardiovasculaires, les maladies rénales chroniques, les maladies hépatiques chroniques et les affections néoplasiques risquent de développer un COVID-19 sévère et les complications qui y sont associées. La complication la plus courante de la maladie sévère à COVID-19 est une détérioration clinique progressive ou soudaine conduisant à une insuffisance respiratoire aiguë et à un SDRA et/ou à une défaillance multi-organique conduisant au décès.

Les patients atteints de la maladie COVID-19 ont également un risque accru de développer des complications prothrombotiques telles que l'EP, la TVP, l'IM, l'AVC ischémique et la thrombose artérielle (21).

L'atteinte du système cardiovasculaire entraîne des arythmies malignes, une cardiomyopathie et un choc cardiogénique.

Les complications gastro-intestinales telles que l'ischémie intestinale, la transaminite, les hémorragies gastro-intestinales, la pancréatite, le syndrome d'Ogilvie, l'ischémie mésentérique et l'iléus sévère sont souvent observées chez les patients gravement malades atteints de COVID-19 (22).

L'insuffisance rénale aiguë est la manifestation extrapulmonaire la plus fréquente du COVID-19 et est associée à un risque accru de mortalité (23).

Une méta-analyse de 14 études évaluant la prévalence de la coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) chez les patients hospitalisés atteints de COVID-19 a rapporté que la CIVD était observée chez 3 % (95 % : 1 %-5 %, $P < 0,001$) des patients inclus. De plus, on a constaté que la CIVD était associée à une maladie grave et constituait un indicateur de mauvais pronostic (24).

Des données plus récentes sont apparues concernant les symptômes prolongés chez les patients qui se sont rétablis de l'infection par le COVID-19, appelés "syndrome post-aigu du COVID-19". Une vaste étude de cohorte de 1 773 patients réalisée 6 mois après une hospitalisation pour une infection à COVID-19 a révélé que la plupart d'entre eux présentaient au moins un symptôme persistant : fatigue, faiblesse musculaire, difficultés de sommeil ou anxiété. Les patients souffrant d'une maladie grave présentaient également un risque accru de problèmes pulmonaires chroniques (25).

Une étude de cohorte rétrospective incluant 236 379 patients a fait état d'une morbidité neurologique (hémorragie intracrânienne, accident vasculaire cérébral ischémique) et psychiatrique (trouble anxieux, trouble psychotique) substantielle 6 mois après le diagnostic de COVID-19 (26).

Les infections fongiques invasives secondaires, telles que l'aspergillose pulmonaire associée au COVID-19 et la mucormycose rhino-cérébro-orbitaire, sont de plus en plus souvent signalées comme une complication chez les patients se remettant du COVID-19. Les facteurs de risque pour le développement d'une infection fongique secondaire incluent des conditions colombidés telles qu'un diabète non contrôlé, une lymphopénie associée, une utilisation excessive de corticostéroïdes.

6.6 Diagnostic différentiel :

Les symptômes des premiers stades de la maladie ne sont pas spécifiques. Le diagnostic différentiel doit inclure la possibilité d'un large éventail de troubles respiratoires infectieux et non infectieux (par exemple, vasculite, dermatomyosite).

- Adénovirus.
- Influenza.
- Métapneumovirus humain (HmPV).
- Parainfluenza.
- Virus respiratoire syncytial (VRS).
- Rhinovirus (rhume).

Pour les cas suspects, la détection rapide d'antigènes et d'autres investigations doivent être adoptées pour évaluer les agents pathogènes respiratoires communs et les conditions non infectieuses (27).

7. Diagnostic :

7.1 Tests de diagnostic du COVID-19 :

7.1.1 Test moléculaire :

Le mode de diagnostic standard consiste à tester un écouvillon nasopharyngé pour détecter l'acide nucléique du SRAS-CoV-2 à l'aide d'un test PCR en temps réel. Les tests PCR commerciaux ont été validés par la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis avec des autorisations d'utilisation d'urgence (EUA) pour la détection qualitative de l'acide nucléique du SRAS-CoV-2 à partir d'échantillons obtenus à partir d'écouvillons nasopharyngés ainsi que d'autres sites tels que les écouvillons oropharyngés, nasaux antérieurs/moyens, les aspirats nasopharyngés, le lavage broncho-alvéolaire (LBA) et la salive. Le prélèvement d'échantillons de LBA ne doit être effectué que chez les patients sous ventilation mécanique, car les échantillons des voies respiratoires inférieures semblent rester positifs pendant une période plus longue.

La sensibilité du test PCR dépend de multiples facteurs, dont l'adéquation de l'échantillon, la technique de prélèvement, le temps écoulé depuis l'exposition et la source de l'échantillon

(28). Cependant, la spécificité de la plupart des tests PCR SARS-CoV-2 commerciaux approuvés par la FDA est proche de 100 %, à condition qu'il n'y ait pas de contamination croisée pendant le traitement de l'échantillon.

Les tests de détection de l'antigène du SRAS-CoV-2 sont moins sensibles, mais leur délai d'exécution est plus rapide que celui des tests PCR moléculaires (29). Il convient également d'envisager un dépistage complet d'autres agents pathogènes viraux respiratoires chez les patients appropriés.

7.1.2 Test sérologique :

Dans de telles situations, les tests sérologiques conventionnels, comme le test immunoenzymatique (ELISA) qui sont spécifiques aux anticorps IGM et IgG du COVID-19 peuvent être utilisés comme une alternative à haut débit (30). À l'heure actuelle, il n'existe pas de trousse de diagnostic pour la détection de l'anticorps du SRAS-CoV-2 (31). Les profils d'anticorps spécifiques des patients de l'étude COVID-19 ont été analysés, et il a été constaté que le taux d'IGM durait plus d'un mois, ce qui indique une phase prolongée de réplication du virus chez les patients infectés par le SRAS-CoV-2. Les taux d'IGG n'ont augmenté que dans les derniers stades de la maladie. Ces résultats indiquent que les profils d'anticorps spécifiques du SRAS-CoV-2 et du SRAS-CoV étaient similaires (32). Ces résultats peuvent être utilisés pour le développement de tests de diagnostic spécifiques contre le COVID-19 et peuvent être utilisés pour un dépistage rapide. Même s'il existe déjà des kits de tests de diagnostic capables de détecter les séquences génétiques du SRAS-CoV-2 (33), leur disponibilité est préoccupante, car le nombre de cas de COVID-19 monte en flèche (34, 35). Un problème majeur associé à ce kit de diagnostic est qu'il ne fonctionne que lorsque le sujet testé présente une infection active, ce qui limite son utilisation aux premiers stades de l'infection. Plusieurs laboratoires dans le monde développent actuellement des tests de diagnostic à base d'anticorps contre le SRAS-CoV-2 (35).

7.2 Modalités d'imagerie :

Étant donné que cette maladie virale se manifeste généralement par une pneumonie, l'imagerie radiologique joue un rôle fondamental dans le processus de diagnostic, la prise en charge et le suivi. Les études d'imagerie peuvent comprendre une radiographie du thorax, une échographie pulmonaire ou une tomodensitométrie (TDM) du thorax. Il n'existe pas de directives concernant le moment et le choix des études d'imagerie pulmonaire chez les patients atteints de COVID-19, et le type d'imagerie doit être envisagé en fonction de l'évaluation clinique.

7.2.1 Radiographie du thorax :

L'examen radiographique standard (radiographie du thorax) a une faible sensibilité dans l'identification des changements pulmonaires précoces ; il peut être complètement normal dans les premiers stades de la maladie.

Aux stades plus avancés de l'infection, l'examen radiographique du thorax montre couramment des opacités alvéolaires multifocales bilatérales, qui ont tendance à confluer jusqu'à l'opacité complète du poumon. Un épanchement pleural peut également être mis en évidence (27).

7.2.2 Tomodensitométrie thoracique (TDM) :

L'American College of Radiology recommande de ne pas utiliser systématiquement la tomodensitométrie thoracique comme examen d'imagerie initial ou de dépistage.

Compte tenu de sa grande sensibilité, la tomographie thoracique, en particulier la tomographie à haute résolution (HRCT) est la méthode de diagnostic de choix pour évaluer la pneumonie COVID-19, notamment lorsqu'elle est associée à la progression de la maladie.

La tomographie thoracique permet d'obtenir plusieurs résultats et profils radiologiques non spécifiques. La plupart de ces résultats peuvent également être observés dans d'autres infections pulmonaires, telles que la grippe A (H1N1) le CMV, le SRAS, le MERS, les streptocoques, la chlamydia et les mycoplasmes. Les résultats les plus fréquents de la tomodensitométrie dans le COVID-19 sont des zones multifocales bilatérales de " sol ou verre dépoli " (GG) associées à des zones de consolidation avec une distribution parcellaire, principalement périphérique/sub-pleurale, et une plus grande implication des régions postérieures des lobes inférieurs. On peut également observer un motif de " pavage fou ". Cette dernière observation est caractérisée par des zones GG avec un épaississement septal interlobulaire et un épaississement septal intralobulaire superposés. Il s'agit d'une observation non spécifique qui peut être détectée dans différentes conditions. Parmi les autres observations notables, citons le " signe du halo inversé ", une zone focale de GG délimitée par un anneau périphérique avec consolidation, ainsi que la présence de cavitations, de calcifications, d'adénopathies et d'épanchement pleural. (27)

7.2.3 Échographie pulmonaire :

L'examen échographique du poumon permet d'évaluer l'évolution de la maladie, depuis un aspect interstitiel focal jusqu'à un "poumon blanc" avec des signes de consolidations sous-pleurales. Compte tenu de son caractère non invasif et de l'absence de risque d'irradiation, il s'agit d'une modalité diagnostique utile pour le suivi des patients et qui aide à déterminer la mise en place d'une ventilation mécanique et d'une position couchée. Les principales caractéristiques échographiques sont les suivantes :

- Lignes pleurales : apparaissent souvent épaissies, irrégulières et discontinues jusqu'à sembler presque erratiques ; les lésions sous-pleurales peuvent être vues comme de petites consolidations ou nodules parcellaires.
- Lignes B : Elles sont souvent immobiles, coalescentes et en cascade et peuvent s'écouler jusqu'au carré de "poumon blanc".
- Épaississements : Ils sont plus évidents dans les champs postérieurs et bilatéraux, surtout dans les champs inférieurs ; le bronchogramme aérien dynamique au sein de la consolidation est une manifestation de l'évolution de la maladie.

- Épanchement pleural périlésionnel.

En résumé, au cours de la maladie, il est possible d'identifier une première phase avec des zones focales de lignes B fixes, suivie d'une phase d'augmentation numérique des lignes B jusqu'au poumon blanc avec de petits épaississements sous-pleuraux, qui progresse encore jusqu'à la mise en évidence de consolidations postérieures (27).

8. Traitement :

Au début de la pandémie, la compréhension du COVID-19 et de sa prise en charge thérapeutique était limitée, d'où l'urgence d'atténuer cette nouvelle maladie virale par des thérapies expérimentales et la réorientation des médicaments. Depuis, grâce aux efforts intenses des chercheurs cliniques du monde entier, des progrès significatifs ont été réalisés, ce qui a permis non seulement de mieux comprendre le COVID-19 et sa gestion, mais aussi de développer de nouvelles thérapies et des vaccins à une vitesse sans précédent (27).

La prise en charge des infections au sévère acute respiratory syndrome coronavirus 2 repose sur des traitements non spécifiques (symptomatiques) ou spécifiques (curatifs) expérimentaux. Le vaccin sera la clé d'une immunisation sur le long terme (36).

8.1 Le traitement symptomatique :

Repose tout d'abord sur la prise en charge de l'hyperthermie par du paracétamol et sur une surveillance de l'hydratation. Une récente synthèse des données de pharmacovigilance a mis en évidence que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) pourraient aggraver les atteintes infectieuses et provoquer des complications graves, notamment dans le cadre d'infections respiratoires. Rien n'est démontré pour le sévère acute respiratory syndrome coronavirus 2 (Sars-CoV-2), mais le principe de précaution s'applique : les AINS doivent être évités (en dehors de ceux utilisés dans le traitement d'une maladie chronique dont il convient de rediscuter le rapport bénéfice-risque) (36).

8.2 L'oxygénothérapie :

Les patients COVID-19 présentant une insuffisance respiratoire associée doivent être surveillés étroitement par oxymétrie de pouls continue. Une supplémentation en oxygène via une canule nasale ou un masque Venturi doit être administrée pour maintenir la saturation en oxygène (SpO₂) entre 92 et 96% (< 88-90% si BPCO). 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 ou la ventilation par pression positive non invasive sont recommandés (27).

8.3 Les corticoïdes :

Le COVID-19 sévère est associé à des lésions pulmonaires liées à l'inflammation, entraînées par la libération de cytokines et caractérisées par une élévation des marqueurs inflammatoires. Au début de la pandémie, l'efficacité des glucocorticoïdes chez les patients atteints de COVID-19 n'était pas bien décrite. L'essai RECOVERY (Randomized Evaluation of Covid-19 Therapy), qui incluait des patients hospitalisés présentant un SRAS-CoV-2 cliniquement suspecté ou confirmé en laboratoire et qui ont été répartis de manière aléatoire pour recevoir de la dexaméthasone (n=2104) ou des soins habituels (n=4321), a montré que l'utilisation de la dexaméthasone entraînait une mortalité plus faible à 28 jours chez les patients qui étaient sous ventilation mécanique invasive ou sous assistance en oxygène, mais pas chez les patients qui ne recevaient aucune assistance respiratoire. D'après les résultats de cet essai historique, la dexaméthasone est actuellement considérée comme la norme de soins, seule ou en association avec le remdesivir, en fonction de la gravité de la maladie, chez les patients hospitalisés qui ont besoin d'oxygène supplémentaire ou d'une ventilation mécanique invasive ou non (37).

8.4 Les anticoagulants :

Au stade avancé du COVID-19, on observe une altération progressive de certains paramètres inflammatoires et coagulatifs, notamment une augmentation des taux de fragments de dégradation de la fibrine tels que les D-dimères, une consommation de facteurs de coagulation, une thrombocytopenie, etc. Par conséquent, à ce stade, l'objectif doit être de contenir l'hyperinflammation et ses conséquences (par exemple avec des médicaments biologiques) et d'administrer des doses thérapeutiques d'HBPM non fractionnées ou d'héparines, connues pour leurs propriétés anticoagulantes (38).

Bien qu'il ne s'agisse pas d'un médicament spécifique pour le traitement des patients atteints de COVID-19, sur la base des résultats mis en évidence dans certaines études scientifiques, l'AIFA a inclus les héparines de bas poids moléculaire parmi les médicaments pouvant être utilisés dans le traitement de cette pathologie, fournissant ainsi des éléments utiles pour guider les cliniciens lors de leur prescription (38).

Une analyse rétrospective de 415 cas consécutifs de pneumonie COVID-19 sévère à l'hôpital de Wuhan suggère que chez les patients chez qui une activation de la coagulation est démontrée, l'administration d'héparine pendant au moins 7 jours peut entraîner un avantage en termes de survie. L'HBPM peut être utilisée au stade initial de la maladie, lorsque la pneumonie est présente et que le patient souffre d'hypomobilité au coucher, comme prophylaxie de la thromboembolie veineuse, ou au stade plus avancé, chez les patients hospitalisés présentant des phénomènes thrombotiques partant de la circulation pulmonaire comme conséquence de l'hyperinflammation (39).

8.5 Traitement antiviral :

Plusieurs inhibiteurs de protéase (par exemple, le darunavir, l'atazanavir) actuellement utilisés pour traiter le VIH pourraient inhiber la réplication virale du SRAS-CoV-2 en désactivant les protéases, qui sont fondamentales pour la réplication. L'Agence italienne des médicaments (Agenzia Italiana del Farmaco - AIFA) a approuvé l'étude ARCO-Home qui vise à tester l'efficacité du darunavir-cobicistat, du lopinavir-ritonavir, du favipiravir et de l'hydroxychloroquine en tant que thérapies à domicile dans une population COVID-19 précoce pour prévenir la progression de l'infection vers des formes cliniques graves ou critiques avec la nécessité de recourir à une hospitalisation et à des procédures invasives telles que l'intubation (40).

Nous passerons en revue ici certaines des données probantes sur le traitement par les inhibiteurs de protéase, les analogues nucléotidiques et les nouveaux agents antiviraux dans le traitement des différents stades du COVID-19 :

8.5.1 Le molnupiravir :

C'est un agent antiviral oral à large spectre et à action directe agissant sur l'enzyme RdRp. Il a été initialement développé comme traitement antiviral possible de la grippe, des alphavirus, y compris les virus encéphaliques équinaux orientaux, occidentaux et vénézuéliens. D'après une méta-analyse des études de phase 1-3 disponibles, le molnupiravir a démontré une réduction significative des hospitalisations et des décès dans le cas d'une maladie COVID-19 légère (41). Les résultats d'un essai de phase 3 en double aveugle, randomisé et contrôlé par placebo, ont indiqué qu'un traitement précoce par le molnupiravir réduisait le risque d'hospitalisation ou de décès chez les adultes à risque non vaccinés atteints d'une maladie Covid-19 légère à modérée, confirmée en laboratoire. Les résultats d'un essai de phase 3 en double aveugle, randomisé et contrôlé par placebo, ont montré que le traitement précoce par le molnupiravir réduisait le risque d'hospitalisation ou de décès chez les adultes à risque, non vaccinés, présentant une Covid-19 légère à modérée, confirmée en laboratoire (42).

8.5.2 Le Paxlovid (ritonavir en association avec le nirmatrelvir) :

C'est un comprimé oral associant deux agents antiviraux qui, selon une analyse intermédiaire des données de phase 2-3 (rapportée par communiqué de presse) incluant 1219 patients, a permis de constater que le risque d'admission à l'hôpital ou de mortalité toutes causes confondues lié au COVID-19 était 89 % plus faible dans le groupe paxlovid que dans le groupe placebo lorsque le traitement était commencé dans les trois jours suivant l'apparition des symptômes. D'autres études sont en cours pour établir l'efficacité rapportée (43). Le 22 décembre 2021, la FDA a émis une EUA autorisant l'utilisation de Paxlovid pour les patients atteints de COVID-19 léger à modéré.

8.5.3 Le remdesivir :

C'est un agent antiviral à large spectre qui a déjà démontré une activité antivirale contre le SRAS-CoV-2 in vitro (44). Sur la base des résultats de trois essais cliniques randomisés et contrôlés qui ont montré que le remdesivir était supérieur au placebo pour réduire le temps de rétablissement chez les adultes hospitalisés pour un COVID-19 léger à sévère, la U. La Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis a approuvé l'utilisation clinique du remdesivir chez les adultes et les enfants (âgés de plus de 12 ans et pesant au moins 40 kilogrammes) pour traiter les patients hospitalisés atteints du COVID-19 (45-47).

8.5.4 Le lopinavir/ritonavir :

Le lopinavir/ritonavir est une thérapie combinée approuvée par la FDA pour le traitement du VIH et a été proposé comme thérapie antivirale contre le COVID-19 au début de la pandémie. Les données d'un essai de contrôle randomisé qui a rapporté qu'aucun bénéfice n'a été observé avec le traitement par lopinavir-ritonavir par rapport aux soins standards chez les patients hospitalisés avec un COVID-19 sévère (48). Le lopinavir/ritonavir n'est actuellement pas indiqué pour le traitement du COVID-19 chez les patients hospitalisés et non-hospitalisés.

8.5.5 L'ivermectine :

L'ivermectine est un médicament antiparasitaire approuvé par la FDA et utilisé dans le monde entier dans le traitement du COVID-19 sur la base d'une étude in vitro qui a montré une inhibition de la réplication du SRAS-CoV-2 (49). [Un essai de contrôle randomisé, en double aveugle, mené dans un seul centre auprès de 476 patients adultes souffrant d'une maladie légère liée au COVID-19 et répartis au hasard pour recevoir de l'ivermectine à raison de 300 mg/kg de poids corporel pendant cinq jours ou un placebo n'a pas permis d'obtenir une amélioration significative ou une résolution des symptômes(50). L'ivermectine n'est actuellement pas indiquée pour le traitement du COVID-19 chez les patients hospitalisés et non hospitalisés.

8.6 Produits d'anticorps neutralisants anti-SARS-CoV-2 :

Les personnes qui se remettent du COVID-19 développent des anticorps neutralisants contre le SRAS-CoV-2, et la durée de cette immunité n'est pas claire. Néanmoins, leur rôle en tant qu'agents thérapeutiques dans la prise en charge du COVID-19 fait l'objet de nombreux essais cliniques en cours.

8.6.1 Plasma convalescent :

Le traitement par plasma convalescent a été évalué pendant les épidémies de SRAS, de MERS et d'Ebola, mais il n'y a pas eu d'essais contrôlés randomisés pour étayer son efficacité réelle. La FDA a approuvé le traitement par plasma convalescent dans le cadre d'un EUA pour les patients atteints de COVID-19 grave menaçant le pronostic vital (51, 52). Bien qu'il semble

prometteur, les données de multiples études évaluant l'utilisation du plasma convalescent dans les cas de COVID-19 menaçant le pronostic vital ont donné des résultats mitigés. Une étude rétrospective basée sur un registre national américain a rapporté que parmi les patients hospitalisés avec un COVID-19, non sous ventilation mécanique, il y avait un risque de décès plus faible chez les patients ayant reçu une transfusion de plasma convalescent avec des anticorps IgG anti-SARS-CoV-2 plus élevés que chez les patients ayant reçu une transfusion de plasma convalescent avec des niveaux d'anticorps faibles. Les données de trois petits essais contrôlés randomisés n'ont montré aucune différence significative en termes d'amélioration clinique ou de mortalité globale chez les patients traités avec du plasma convalescent par rapport au traitement standard.(53-55). Une analyse in vitro du plasma convalescent obtenu de personnes précédemment infectées par les souches ancestrales de SRAS-CoV-2 a démontré une neutralisation significativement réduite contre la variante B.1.351/ 501Y.V2 du SRAS-CoV-2 (56). Une autre étude in vitro a indiqué que la variante B.1.351 présentait une résistance nettement plus élevée à la neutralisation par le plasma de convalescence obtenu de personnes précédemment infectées par les souches ancestrales de SRAS-CoV-2, par rapport à la variante B.1.1.7, qui n'était pas plus résistante à la neutralisation (57).

8.6.2 REGN-COV2 (Casirivimab et Imdevimab) :

REGN-COV2 est un cocktail d'anticorps contenant deux anticorps IgG1 non concurrents (casirivimab et imdevimab) qui ciblent la RBD sur la protéine de pointe du SRAS-CoV-2, dont il a été démontré qu'elle diminue la charge virale in vivo, prévenant ainsi les séquelles pathologiques induites par le virus lorsqu'elle est administrée à titre prophylactique ou thérapeutique chez les primates non humains (58). Les résultats d'une analyse intermédiaire de 275 patients d'un essai en double aveugle en cours impliquant des patients non hospitalisés atteints de COVID-19 qui ont été randomisés pour recevoir un placebo, 2,4 g de REGN-COV2 (casirivimab 1 200 mg et imdevimab 1 200 mg) ou 8 g de REGN-COV2 (casirivimab 2 400 mg et imdevimab 2 400 mg) ont indiqué que le cocktail d'anticorps REGN-COV2 a réduit la charge virale par rapport au placebo. Cette analyse intermédiaire a également établi le profil de sécurité de ce cocktail d'anticorps, similaire à celui du groupe placebo (59). Les données préliminaires d'un essai de phase 3 de REGN-COV (casirivimab/imdevimab) ont révélé une réduction de 70 % des hospitalisations ou des décès chez les patients non hospitalisés atteints de COVID-19.

8.6.3 Le bamlanivimab et l'etesevimab (LY-CoV555 ou LY3819253 et LY-CoV016 ou LY3832479) :

Sont de puissants anticorps monoclonaux neutralisant les spikes. Le bamlanivimab est un anticorps monoclonal neutralisant dérivé du plasma de convalescence obtenu d'un patient atteint de COVID-19. Comme REGN-COV2, il cible également le RBD de la protéine spike du SRAS-CoV-2 et il a été démontré qu'il neutralise le SRAS-CoV-2 et réduit la réplication virale chez les primates non humains (47).

8.7 Agents immunomodulateurs :

Interféron- β -1a (IFN- β -1a):

Les interférons sont des cytokines essentielles au montage d'une réponse immunitaire à une infection virale, et le SRAS-CoV-2 supprime sa libération in vitro (60). Cependant, les expériences antérieures avec l'IFN- β -1a dans le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) n'ont pas été bénéfiques (61). Les résultats d'un petit essai randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo, ont montré que l'utilisation de l'IFN- β -1a inhalé avait de plus grandes chances d'amélioration clinique et de récupération par rapport au placebo (62). Compte tenu de l'insuffisance et du faible nombre de données concernant l'utilisation de cet agent et du potentiel relatif de toxicité, ce traitement n'est pas recommandé pour traiter l'infection par le COVID-19.

8.7.1 Antagonistes de l'interleukine (IL)-1 :

L'anakinra est un antagoniste des récepteurs de l'interleukine-1 qui est approuvé par la FDA pour traiter la polyarthrite rhumatoïde. Son utilisation hors AMM dans le COVID-19 sévère a été évaluée dans un petit essai d'étude cas-témoins basé sur le raisonnement selon lequel le COVID-19 sévère est entraîné par la production de cytokines, y compris l'interleukine (IL)-1 β . Cet essai a révélé que sur les 52 patients qui ont reçu l'anakinra et les 44 patients qui ont reçu les soins standard, l'anakinra a réduit le besoin de ventilation mécanique invasive et la mortalité chez les patients atteints de COVID-19 sévère(63). Compte tenu des données insuffisantes concernant ce traitement basé uniquement sur des séries de cas, il n'est pas recommandé actuellement de traiter l'infection par le COVID-19.

8.7.2 Anticorps monoclonal anti-récepteur IL-6 :

L'interleukine-6 (IL-6) est une cytokine pro-inflammatoire qui est considérée comme le principal moteur de l'état hyperinflammatoire associé au COVID-19. Cibler cette cytokine avec un inhibiteur du récepteur de l'IL-6 pourrait ralentir le processus d'inflammation, d'après les rapports de cas qui ont montré des résultats favorables chez les patients atteints de COVID-19 sévère (64-66). La FDA a approuvé trois types différents d'inhibiteurs du récepteur de l'IL-6 pour diverses conditions rhumatologiques (Tocilizumab, Sarilumab) et une maladie rare appelée syndrome de Castleman (Siltuximab).

8.8 Inhibiteurs de la kinase Janus (JAK) :

8.8.1 Le baricitinib :

C'est un inhibiteur sélectif oral de la Janus kinase (JAK) 1 et de la JAK 2 actuellement indiqué pour les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR) modérée à sévèrement active. Le baricitinib a été considéré comme un traitement potentiel pour le COVID-19 en raison de son effet inhibiteur sur l'endocytose du SRAS-CoV-2 in vitro et sur la voie de signalisation

intracellulaire des cytokines à l'origine de l'état hyperinflammatoire tardif qui entraîne une maladie grave (67, 68). Ce double effet inhibiteur en fait un médicament thérapeutique prometteur contre tous les stades du COVID-19.

8.8.2 Le ruxolitinib :

C'est un autre inhibiteur sélectif oral des JAK 1 et 2 qui est indiqué pour les troubles myéloprolifératifs, la polyglobulie vera et la GVHD résistante aux stéroïdes. Comme le baricitinib, il a été supposé avoir un effet inhibiteur sur la voie de signalisation intracellulaire des cytokines, ce qui en fait un traitement potentiel contre le COVID-19. Les résultats d'un petit essai prospectif multicentrique randomisé et contrôlé de phase 2 évaluant l'efficacité et la sécurité du ruxolitinib n'ont pas fait état de différence statistique par rapport au traitement standard. Cependant, la plupart des patients ont montré une récupération plus rapide de la lymphopénie (69).

8.8.3 Les inhibiteurs de tyrosine kinase de Bruton tels que l'acalabrutinib, l'ibrutinib, le rilzabrutinib :

Sont des inhibiteurs de tyrosine kinase qui régulent la signalisation et l'activation des macrophages actuellement approuvés par la FDA pour certaines hémopathies malignes. Il est proposé que l'activation des macrophages se produise pendant la réponse immunitaire hyperinflammatoire observée dans les cas graves de COVID-19. Les résultats d'une petite étude non autorisée portant sur 19 patients hospitalisés atteints de COVID-19 sévère et ayant reçu de l'acalabrutinib ont mis en évidence le bénéfice clinique potentiel de l'inhibition des BTK (70). Des essais cliniques sont en cours pour valider l'efficacité réelle de ces médicaments dans les maladies graves du COVID-19.

9. Prévention du COVID-19 :

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. Les efforts extraordinaires déployés par les chercheurs cliniques du monde entier au cours de cette pandémie ont permis de mettre au point de nouveaux vaccins contre le SRAS-CoV-2 à une vitesse sans précédent afin de contenir cette maladie virale qui a dévasté des communautés dans le monde entier. La vaccination déclenche le système immunitaire, ce qui entraîne la production d'anticorps neutralisants contre le SRAS-CoV-2. Selon le tableau de bord de l'OMS sur le coronavirus (COVID-19), plus de 2,4 milliards de doses de vaccin ont été administrées au 22 juin 2021, et environ 22 % de la population mondiale a reçu au moins une dose du vaccin.

9.1 Vaccin BNT162b2 :

Les résultats d'un essai d'efficacité pivotale multinational en cours, contrôlé par placebo, en aveugle par rapport à l'observateur, ont rapporté que les personnes âgées de 16 ans ou plus recevant deux doses du vaccin d'essai BNT162b2 (basé sur l'ARNm, BioNTech/Pfizer), lorsqu'elles sont administrées à 21 jours d'intervalle, confèrent une protection de 95 % contre le COVID-19 avec un profil de sécurité similaire à celui d'autres vaccins viraux (71). Sur la base des résultats de cet essai d'efficacité vaccinale, la FDA a délivré une EUA le 11 décembre 2020, autorisant l'utilisation du vaccin BNT162b2 pour la prévention du COVID-19.

9.2 Le vaccin mRNA-1273 :

Les résultats d'un autre essai multicentrique de phase 3, randomisé, en aveugle, contrôlé par placebo, ont démontré que les personnes qui ont été randomisées pour recevoir deux doses de vaccin mRNA-1273 (à base de mRNA, Moderna) administrées à 28 jours d'intervalle ont montré une efficacité de 94 (72). Sur la base des résultats de cet essai d'efficacité vaccinale, la FDA a délivré une autorisation européenne de mise sur le marché le 18 décembre 2020, autorisant l'utilisation du vaccin mRNA-1273 pour la prévention de la maladie COVID-19.

9.3 Le vaccin Ad26.COV2.S:

Un troisième vaccin Ad26.COV2.S pour la prévention du COVID-19 a reçu l'EUA de la FDA le 27 février 2021, sur la base des résultats d'un essai international multicentrique, randomisé, contrôlé par placebo, de phase 3, qui a montré qu'une dose unique de vaccin Ad26.COV2.S a conféré une efficacité de 73,1% dans la prévention du COVID-19 chez les participants adultes qui ont été randomisés pour recevoir le vaccin (73).

9.4 Vaccin ChAdOx1 nCoV-19 :

L'analyse intermédiaire d'un essai de contrôle randomisé multicentrique en cours a démontré un profil de sécurité acceptable et une efficacité clinique de 70,4 % contre le COVID-19 symptomatique après deux doses et une protection de 64 % contre le COVID-19 après au moins une dose standard (74). Le vaccin ChAdOx1 nCoV-19 a été approuvé ou a reçu une autorisation d'utilisation d'urgence pour prévenir le COVID-19 dans de nombreux pays à travers le monde mais n'a pas encore reçu d'EUA ou d'approbation de la FDA pour une utilisation aux États-Unis.

9.5 Vaccin NVX-CoV2373 :

Les résultats préliminaires d'un essai de phase 2 randomisé, en aveugle, contre placebo, mené en Afrique du Sud pour évaluer l'efficacité et l'innocuité du NVX-CoV2373 (Novavax), un vaccin recombinant à base de nanoparticules génétiquement modifiées contre le SRAS-CoV-2, ont montré que le vaccin NVX-CoV2373 était efficace pour la prévention du COVID-19(75).

Une dose unique de NVX-CoV2373, vaccin adjuvanté à base de nanoparticules de protéines de pointe recombinantes, a démontré une efficacité vaccinale de 92,6 % (IC 95 %, 83,6 à 96,7) contre toute variante préoccupante, d'après les résultats d'un essai randomisé en aveugle contre placebo mené aux États-Unis et au Mexique auprès de plus de 29 000 participants (76).

En plus des vaccins mentionnés ci-dessus, pas moins de sept autres vaccins, y compris des vaccins à base de protéines et des vaccins inactivés, ont été développés en Inde (Covaxin), en Russie (Sputnik V) et en Chine (CoronaVac) et ont été approuvés ou ont reçu une autorisation d'utilisation d'urgence pour prévenir le COVID-19 dans de nombreux pays du monde.

Une troisième dose (dose de rappel) a été incluse dans le calendrier de vaccination de plusieurs pays. Des études ont montré une certaine diminution de l'immunité après deux doses, et une troisième dose offrant des niveaux de protection plus élevés(77).Un essai contrôlé randomisé de phase 2 mené au Royaume-Uni, qui a comparé diverses combinaisons de régimes de renforcement, a conclu que le mélange de types de vaccins renforçait les réponses en anticorps et en neutralisation pour les sept vaccins étudiés, dont la plupart des principaux vaccins disponibles dans le commerce (78).

10. Les stratégies préventives :

10.1 Directives de sécurité quotidiennes:

Le CDC a publié des consignes de sécurité qui pourraient contribuer à la prévention des infections dans le public. Ce guide recommande notamment d'éviter les contacts étroits avec les personnes infectées, de rester chez soi si l'on présente des symptômes de la maladie, de désinfecter fréquemment la maison et les objets utilisés régulièrement et de se laver fréquemment les mains. Bien qu'à l'origine le port du masque n'ait été recommandé que pour les personnes présentant des symptômes du COVID-19, les travailleurs de la santé et les personnes en contact étroit avec des patients infectés, il est désormais suggéré que le port du masque en public peut réduire efficacement le risque de transmission du COVID-19. L'OMS a également fourni des recommandations pour la prévention de l'infection, y compris des informations de base sur la cuisson complète de la viande et des œufs, le lavage des mains et le recouvrement de la bouche et du nez en cas d'éternuement ou de toux.

10.2 Adoption de mesures préventives selon le groupe d'âge :

On a signalé que le SRAS-CoV-2 pouvait infecter des individus de tous les groupes d'âge ; toutefois, le taux de mortalité est plus élevé chez les personnes âgées (individus de plus de 50 ans) et chez celles qui présentent des complications de santé antérieures. Selon une étude de Daoust (2020) (79), les personnes âgées sont plus vulnérables au COVID-19 et sont touchées de manière disproportionnée. Il est conseillé aux personnes âgées de minimiser les contacts avec les personnes extérieures à leur foyer et de rester à la maison afin de réduire le risque d'infection par le SRAS-COV-2. En outre, il est suggéré que les efforts du gouvernement pour vaincre la pandémie et réduire les taux de mortalité associés au COVID-19 soient efficacement

orientés vers la protection des personnes âgées (79). On a également signalé que les nourrissons étaient capables de contracter le SRAS-CoV-2 (80). Une patiente âgée de 3 mois a été diagnostiquée positive au SRAS-CoV-2 début février 2020, après un contact étroit avec sa grand-mère qui a été confirmée positive au SRAS-CoV-2. Un autre cas positif chez un nouveau-né était un homme de 17 jours, qui a contracté la maladie par contact étroit avec ses parents séropositifs pour le SRAS-CoV-2 (81). Cependant, les recherches suggèrent que seuls 2 à 5 % des nourrissons nés de femmes positives au COVID-19 pendant l'accouchement présentent un résultat positif au virus après la naissance (82, 83). Par conséquent, l'adoption des directives générales de protection contre le COVID-19 décrites par le CDC devrait suffire à protéger le nouveau-né. Les taux d'infection des enfants signalés pour le COVID-19 sont beaucoup plus faibles que ceux des adultes, et seuls des symptômes légers ou nuls ont été signalés chez les enfants (84). Il a été démontré que les enfants âgés de moins de 14 ans sont moins sensibles à l'infection par le SRAS-CoV-2 que les adultes de plus de 20 ans (85). Par conséquent, le respect des consignes de sécurité quotidiennes définies par les CDC devrait contribuer à atténuer la propagation du COVID-19 chez les enfants, tandis que des précautions supplémentaires, telles que celles recommandées pour les personnes âgées, devraient être adoptées par les adultes pour se protéger contre l'infection.

10.3 Dépistage lors des voyages et dans les aéroports:

Pour aider à prévenir la propagation du nouveau coronavirus, des avis décrivant des mesures spécifiques pour les voyages ont été mis en œuvre dans le monde entier. De nombreux aéroports ont mis en place des stations de dépistage afin de détecter les voyageurs symptomatiques. Dans certains pays, comme le Japon, des points de contrôle de quarantaine ont été mis en place dans les aéroports et aux autres points d'entrée dans le pays. Les compagnies aériennes ont publié des mesures préventives à l'intention des passagers voyageant à destination et en provenance de la Chine à l'heure actuelle. Une étude récente de Quilty et al a été publiée (86), détaillant l'efficacité des contrôles dans les aéroports pour détecter les voyageurs infectés par le COVID-19. La plupart des pays ont mis en place des opérations de contrôle des mouvements et de confinement afin de minimiser l'exposition du grand public aux porteurs potentiels du COVID-19. Ces opérations visaient à réduire le nombre d'infections au sein de la population générale afin de contrôler la propagation du COVID-19 au niveau régional et mondial (87).

Chapitre 2

Partie Biochimique :

I Généralité :

1 Définition de la biochimie:

La biochimie est la discipline scientifique qui tente d'expliquer la vie au niveau moléculaire. Elle utilise les outils et la terminologie de la chimie pour décrire les divers attributs des organismes vivants.

La biochimie répond souvent à des questions fondamentales du type: « De quoi sommes nous fait ? » et «< Comment fonctionnons-nous ? ». La biochimie est aussi une science pratique : elle est à l'origine de techniques puissantes qui sous-tendent des progrès dans autres domaines comme la génétique, la biologie cellulaire et l'immunologie, elle offre des perspectives dans le traitement des maladies comme le cancer et le diabète et améliore l'efficacité de domaines industriels comme le traitement des eaux usées, la production de nourriture et la fabrication de médicaments. Certains aspects de la biochimie peuvent être abordés par l'étude de molécules individuelles isolées à partir de cellules. Une compréhension approfondie de la structure physique et de la réactivité chimique de chacune des molécules aide à comprendre la façon dont les molécules coopèrent et se combinent pour former des unités fonctionnelles plus grandes et en fin de compte l'organisme dans sa totalité (Fig. 1.1). Cependant, de même qu'une pendule complètement désossée ne ressemble plus à une pendule, l'information concernant une multitude de molécules biologiques ne révèle pas forcément la façon dont un organisme vit. Les biochimistes doivent donc étudier le comportement des organismes dans différentes conditions ou lorsqu'une molécule particulière est modifiée ou absente. Ils collectent de plus, de vastes quantités d'informations sur les structures et les fonctions moléculaires, cette information est stockée et analysée par des ordinateurs, ce champ d'étude porte le nom de bioinformatique. Un laboratoire de biochimie devra donc être équipé à la fois de batteries de tubes à essais, de boîtes de culture de bactéries, et d'ordinateurs (88).

2 Histoire de la biochimie :

On peut dire que l'histoire de la biochimie a commencé avec les anciens Grecs qui s'intéressaient à la composition et aux processus de la vie, bien que la biochimie en tant que discipline scientifique spécifique ait commencé vers le début du 19^{ème} siècle.(89) Certains ont fait valoir que le début de la biochimie peut avoir été la découverte de la première enzyme, la diastase (aujourd'hui appelée amylase), en 1833 par Anselme Payen, tandis que d'autres considéraient la première démonstration d'Eduard Buchner d'un processus biochimique complexe fermentation alcoolique dans la cellule- extraits libres d'être la naissance de la biochimie.(90) Certains pourraient également citer les travaux influents de Justus von Liebig de 1842, la chimie animale,

ou, la chimie organique dans ses applications à la physiologie et à la pathologie, qui a présenté une théorie chimique du métabolisme [1], ou même plus tôt aux études du 18ème siècle sur fermentation et respiration par Antoine Lavoisier (90, 91).

Le terme « biochimie » lui-même est dérivé de la forme combinant bio-, qui signifie « vie », et chimie. Le mot est enregistré pour la première fois en anglais en 1848, tandis qu'en 1877, Felix Hoppe-Seyler a utilisé le terme (Biochimie en allemand) dans l'avant-propos du premier numéro de *Zeitschrift für Physiologische Chemie* (Journal of Physiological Chemistry) comme synonyme pour la chimie physiologique et a plaidé pour la création d'instituts dédiés à ses études. Néanmoins, plusieurs sources citent le chimiste allemand Carl Neuberg comme ayant inventé le terme pour la nouvelle discipline en 1903, (92) (93) et certains l'attribuent à Franz Hofmeister (94).

3 Intérêt des analyses biochimique dans la prise en charge de covid19 :

La COVID-19, une maladie virale et émergente dont la physiopathologie n'est pas complètement élucidée et dont le tableau clinique reste très hétérogène avec une grande variabilité interindividuelle.

C'est dans ce contexte qu'on essaye de situer la place de certains paramètres biochimiques malgré l'absence de consensus international.

Dans tous les cas, notre revue de littérature a montré l'importance de la CRP, de la ferritine, des D-dimères, du bilan hépatique, rénal, et hydro-électrolytique lors de la prise en charge des patients atteints des formes sévères de la COVID-19 ayant un risque d'évolution vers les formes critiques. D'autres paramètres peuvent également être prescrit et ce en fonction du jugement clinique tel que la procalcitonine, la troponine, le NT-pro BNP et l'interleukine-6.

La validation des scores clinico-biologiques permettrait donc une standardisation des pratiques avec une juste prescription des analyses biologiques (95).

4 Prise en charge clinique :(PROTOCOLE OMS)

L'OMS continue à surveiller étroitement l'évolution de la situation et son impact potentiel sur ces orientations provisoires. Si certains facteurs devaient évoluer, l'OMS publierait une nouvelle mise à jour. Dans le cas contraire, ces orientations provisoires arriveront à échéance deux ans après la date de publication.

4.1 Diagnostic biologique :

Pour plus d'informations sur le prélèvement d'échantillons, leur traitement et leur analyse en laboratoire et sur l'algorithme de diagnostic, se reporter aux orientations de l'OMS *Tests diagnostiques pour le dépistage du SARS-CoV-2*.

Pour tous les cas suspects de COVID-19, Il est recommandé de de prélever des échantillons respiratoires en vue des tests d'amplification des acides nucléiques (TAAN), par exemple par transcription inverse suivie d'une amplification en chaîne par polymérase (RT-PCR). Des

analyses répétées d'échantillons prélevés dans les voies respiratoires hautes et/ou basses pourraient être nécessaires pour établir un diagnostic. Les échantillons de selles font partie des autres prélèvements susceptibles de faciliter le diagnostic de la COVID-19 (sous réserve de validation par le laboratoire destinataire). Si la personne est décédée, un prélèvement d'échantillons post mortem peut être envisagé. La recherche d'autres virus respiratoires et bactéries doit également être envisagée selon les indications cliniques, conformément aux lignes directrices locales.

Les tests de recherche des anticorps dirigés contre le SARS-CoV-2 ne sont pas recommandés à des fins diagnostiques dans le cadre de la flambée actuelle de COVID-19.

4.2 Précautions à prendre:

1. Utiliser un équipement de protection individuelle approprié pour la collecte des échantillons (précautions contre les gouttelettes et le contact pour les échantillons des voies respiratoires hautes ; précautions contre la transmission aérienne des agents pathogènes pour les échantillons des voies respiratoires basses). Voir les lignes directrices sur la lutte anti-infectieuse pour obtenir des recommandations actualisées.

2. Dans la semaine qui suit l'apparition des symptômes, des charges virales relativement élevées sont généralement retrouvées dans les échantillons prélevés dans les voies respiratoires hautes. Nous recommandons de prélever des échantillons nasopharyngés et oropharyngés. Pour cela, veiller à utiliser un écouvillon pour prélèvement viral (stérile, en Dacron ou en rayonne, et non en coton). Pour l'écouvillonnage nasopharyngé, utiliser un écouvillon spécial doté d'une longue tige souple. Pour connaître les méthodes appropriées de prélèvement dans les voies respiratoires hautes, se reporter au document (en anglais) Clinical care for severe acute respiratory infection toolkit: COVID-19 adaptation.

3. Par rapport aux échantillons des voies respiratoires hautes, les échantillons des voies respiratoires basses ont une plus grande probabilité de donner un résultat positif après la première semaine de maladie. Par conséquent, si les échantillons des voies respiratoires hautes sont négatifs et qu'une suspicion clinique persiste, recueillir également des échantillons issus des voies respiratoires basses lorsque ceux-ci sont facilement disponibles (expectorations ou produits d'aspiration endotrachéale/de lavage broncho alvéolaire chez les patients ventilés). Les cliniciens peuvent choisir de ne prélever que des échantillons des voies respiratoires basses lorsque ceux-ci sont facilement disponibles (par exemple, chez les patients sous ventilation mécanique). L'induction de l'expectoration doit être évitée en raison du risque accru de transmission par aérosols. Chez un patient qui présente une suspicion de COVID-19, en particulier en cas de pneumonie ou de maladie sévère, l'obtention d'un résultat négatif sur un seul échantillon des voies respiratoires hautes n'est pas suffisante pour écarter ce diagnostic. Il est donc recommandé de prélever des échantillons supplémentaires des voies respiratoires hautes et basses. Chez les cas confirmés de COVID-19 hospitalisés, des échantillons des voies respiratoires hautes et basses peuvent être prélevés à plusieurs reprises, selon les indications cliniques, mais cela n'est plus indiqué pour la levée des précautions contre la COVID-19.

4. Le TAAN est le test recommandé pour diagnostiquer la COVID-19. Cependant, lorsque le TAAN n'est pas disponible ou lorsque les délais d'obtention des résultats remettent en cause l'utilité clinique, un test antigénique peut être inclus dans l'algorithme de diagnostic si les conditions adéquates sont réunies. Pour plus d'informations sur l'utilisation appropriée des tests antigéniques, voir les orientations provisoires Détection des antigènes à l'aide de tests immunologiques rapides pour le diagnostic de l'infection à SARS-CoV-2. Si des tests antigéniques sont utilisés, veiller à ce que la collecte d'échantillons et les tests soient réalisés conformément au mode d'emploi, à ce que le personnel reçoive une formation appropriée et à ce que des contrôles de qualité soient intégrés dans le système de qualité diagnostique et évalués à intervalles réguliers.

5. Si les TAAN ou les tests RT-PCR donnent à plusieurs reprises des résultats négatifs chez un patient pour lequel il y a une forte suspicion de COVID-19, un échantillon de sérum apparié pourra être prélevé, à savoir un échantillon au cours de la phase aiguë de la maladie et un autre pendant la convalescence, deux à quatre semaines plus tard. Ceci n'est applicable que si des dosages sérologiques (semi-)quantitatifs validés sont disponibles dans le laboratoire destinataire, ainsi que du personnel formé à l'interprétation des résultats. Ces échantillons appariés permettent d'effectuer une évaluation rétrospective de la séroconversion ou de l'augmentation des titres d'anticorps pour apporter des éléments supplémentaires à l'appui de la présence d'une COVID-19 chez cette personne malgré les TAAN négatifs.

II Protocoles des dosages biochimiques :

1 Triglycérides :

1.1 Résumé :

Les triglycérides sont des lipides non solubles dans l'eau constitués de trois acides gras liés à une molécule de glycérol. Les triglycérides sont transportés dans le sang en tant qu'éléments principaux de toutes les lipoprotéines, mais la plus grande concentration de ces molécules est transportée dans les chylomicrons et dans les lipoprotéines de très faible densité (VLDL) riches en triglycérides (96). Par l'action des lipases et des acides biliaires, les triglycérides sont hydrolysés en glycérol et en acides gras, absorbés par les tissus adipeux pour être stockés ou par d'autres tissus nécessitant une source d'énergie. La concentration des triglycérides associés aux chylomicrons est maximale entre 3 et 6 heures après l'ingestion d'un repas riche en graisses ; toutefois, le taux d'absorption des graisses est très variable, selon les personnes et la composition diététique des graisses. Une fois absorbés, les triglycérides sont resynthétisés dans les cellules épithéliales et associés au cholestérol et à de nombreuses Apo lipoprotéines pour former des chylomicrons (97).

1.2 Principes de la méthode :

La méthode des triglycérides se fonde sur une procédure enzymatique dans laquelle une association d'enzymes est utilisée pour la mesure des triglycérides du sérum ou du plasma. L'échantillon est incubé avec un réactif enzymatique, la lipoprotéine lipase (LPL), qui transforme les triglycérides en glycérol libre et en acides gras. Le glycérol kinase (GK) catalyse la phosphorylation du glycérol par l'adénosine-5-triphosphate (ATP) en glycérol-3-phosphate. La glycérol-3-phosphate-oxydase oxyde le glycérol-3-phosphate en dihydroxyacétone phosphate et en peroxyde d'hydrogène (H₂O₂). L'action catalytique de la peroxydase (POD) forme de la quinonéimine à partir de l'H₂O₂, de l'aminopyrine et du 4-chlorophénol. Le changement d'absorbance dû à la formation de quinonéimine est directement proportionnel à la quantité totale de glycérol et de ses précurseurs dans l'échantillon et se mesure grâce à une technique cinétique bichromatique (510, 700 nm) en point final.

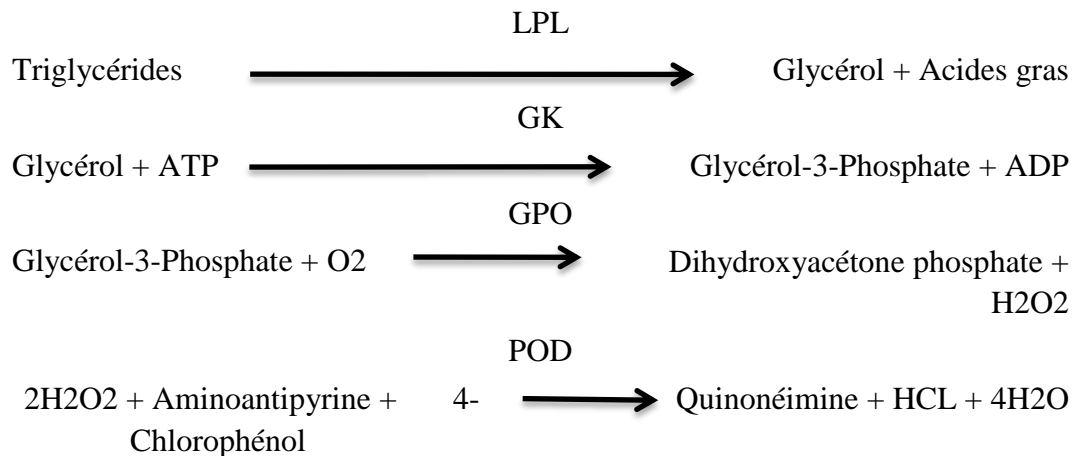


Tableau 3:les réactifs de dosage des Triglycérides

Puits a	Forme	Composant	Concentration, c
1 – 6	Liquide	Lipoprotéine li- pase	7.5 KU/l
ATP			3 mmol/l
Glycérol kinase			0.5 KU/l
Glycérol-3-Phosphate-oxydase			2.2 KU/l
4-aminoantipyrine			0.75 mmol/l
4-chlorophénol			6 mmol/l
Peroxydase			5 KU/l
Mg²⁺			22.5 mmol/l
Tampon pH 7.2			50 mmol/l

1.3 Valeurs attendues :

Le National Cholestérol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III) 7 fournit les catégories suivantes de concentrations de triglycérides :

Tableau 4:1.4 Valeurs attendues des Triglycérides

Catégorie	Sérum mg/dl	Triglycérides [mmol/l]
Normal	<150	[<1.70]
Limite supérieure	150 – 199	[1.70 – 2.25]
Haut	200 – 499	[2.26 – 5.64]
Très élevé	≥500	[≥5.65]

Chaque laboratoire doit définir son propre intervalle de référence pour la méthode des triglycérides, telle qu'elle sera exécutée sur le système Dimension®.

2 Cholestérol :

2.1 Résumé :

La méthode CHOL se fonde sur le principe d'abord décrit par Stadtman (98), puis adapté par d'autres chercheurs,(99, 100) dont Rautela et Liedtke (101).

Les lipides et les lipoprotéines présents dans la circulation ont été étroitement associés aux pathologies coronariennes, aux troubles du métabolisme lipidique associés et à l'athérosclérose, cause de pathologies coronariennes (102).

2.2 Principes de la méthode :

Le cholestérol estérase (CE) catalyse l'hydrolyse des esters du cholestérol pour produire du cholestérol libre qui, ainsi que le cholestérol libre préexistant, est oxydé lors d'une réaction catalysée par le cholestérol oxydase (CO) pour former du cholest-4-ène-3-one et du peroxyde d'hydrogène. En présence de peroxydase de raifort (HPO), le peroxyde d'hydrogène ainsi formé sert à oxyder la N, N diéthylaniline-HCl/4-aminoantipyrine (DEA-HCl/AAP) pour produire un chromophore absorbant à 540 nm. L'absorbance causée par la DEA-HCl/AAP oxydée est directement proportionnelle à la concentration de cholestérol total et se mesure grâce à une technique polychromatique (452, 540, 700 nm) en point final.

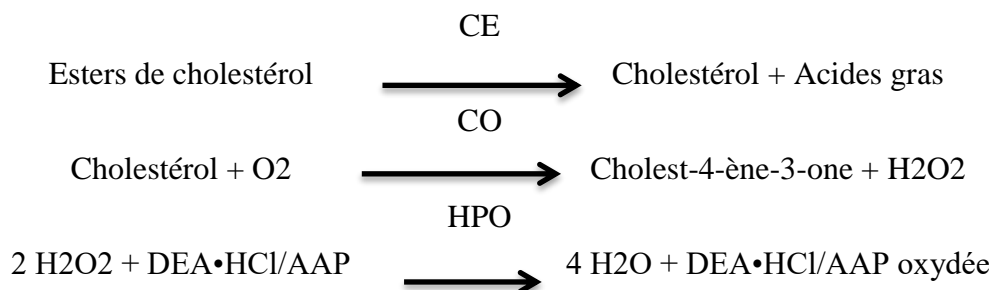


Tableau 5:les réactifs de dosage de cholestérol

Puits a	Forme	Composant	Concentration b	Origine
1 – 3	Comprimé c	CE	0.7 U/ml	Fongique
		CO	0.1 U/ml	Microbien
		HPO	2.4 U/ml	Plante
1 – 3	Comprimé c	APP Tampon Cholate	4.5 µmol	
4 – 6	Liquide	DEA Tensio-actif	5.8 µmol	

2.3 Valeurs attendues :

Souhaitable < 200 mg/dl [5.2 mmol/l]

Limite supérieure 200 – 239 mg/dl [5.2 – 6.2 mmol/l]

Haut ≥ 240 mg/dl [6.2 mmol/l]

3 Protéine C-réactive avec domaine étendu (RCRP) :

3.1 Utilisation :

La méthode de la protéine C-réactive avec domaine étendu (RCRP) utilisée sur le système de chimie clinique Dimension® est un test de diagnostic *in vitro* conçu pour la détermination quantitative de la CRP dans le sérum et le plasma (héparine lithium) humains. La mesure de la protéine C-réactive est utile pour la détection et l'évaluation d'infections, de lésions des tissus, de troubles inflammatoires et de pathologies associées.

3.2 Résumé :

La protéine C-réactive est une protéine de « phase aiguë », dont les niveaux dans le sérum ou le plasma augmentent en cas de réponse générale non spécifique à des infections et des processus inflammatoires non-infectieux, tels que l'arthrite rhumatoïde, les pathologies cardiovasculaires et les pathologies vasculaires périphériques. La CRP est synthétisée dans le foie et on en trouve normalement des traces dans le sérum ou le plasma. À différents états pathologiques résultant de lésions des tissus, d'infections ou d'inflammations, les valeurs de CRP sont susceptibles d'augmenter au-dessus de la normale suite à un événement aigu.(98) Puisque les valeurs de CRP élevées sont toujours associées à des changements pathologiques, le dosage CRP fournit des informations utiles pour le diagnostic, le traitement et la surveillance des processus inflammatoires et des pathologies associées (98, 99). L'augmentation des valeurs de CRP n'est pas spécifique et ne doit être interprétée qu'à la lumière de l'ensemble des antécédents cliniques. Lorsqu'on se sert de la CRP pour évaluer le risque de pathologies cardiovasculaires et vasculaires périphériques, il faut comparer les mesures aux valeurs précédentes. La mesure de la CRP par des dosages à haute sensibilité peut s'ajouter à la valeur prédictive d'autres marqueurs pour évaluer le risque de pathologies cardiovasculaires et vasculaires périphériques (99, 103).

3.3 Principes de la méthode :

La méthode RCRP se fonde sur une technique d'immunodosage turbidimétrique améliorée de particules (PETIA).

Des particules de synthèse recouvertes d'anticorps dirigés contre la protéine C-réactive (AbPR) s'agrègent en présence de la protéine C-réactive présente dans l'échantillon.

L'augmentation de la turbidité qui accompagne l'agrégation est proportionnelle à la concentration de protéine C-réactive.



Tableau 6: les réactifs de dosage de CRP

Puitsa	Forme	Composant	Concentration b	Origine
1 – 3	Liquide	Anti-CRP recouverte de chèvre Glycine, SDS Inhibiteurs microbiens	0.3 mg/ml	particule
4 – 6	Liquide	Tampon PEG Inhibiteurs microbiens	98 mM	

3.4 Concentration ET :

[20.0 mg/l] 2.00 mg/dl > [1.0 mg/l] 0.10 mg/dl

[120.0 mg/l] 12.00 mg/dl > [4.0 mg/l] 0.40 mg/dl

L'augmentation des valeurs de CRP n'est pas spécifique et ne doit être interprétée qu'à la lumière de l'ensemble des antécédents cliniques. Lorsqu'on se sert de la CRP pour évaluer le risque de pathologies cardiovasculaires et vasculaires périphériques, il faut comparer les mesures aux valeurs précédentes. Le dosage de la protéine C-réactive avec domaine étendu (RCRP) ne peut pas être utilisé pour différencier un risque faible d'un risque moyen conformément aux critères décrits dans les recommandations de l'American Heart Association et des Centers for Disease Control (AHA/CDC) de 2003 sur l'utilisation des valeurs de CRP à haute sensibilité pour l'évaluation du risque de pathologie cardiovasculaire. Le dosage de la protéine C-réactive avec domaine étendu (RCRP) est conforme aux recommandations de l'AHA/CDC de 2003 sur la détermination des patients à haut risque de pathologie cardiovasculaire (103).

Les échantillons de patients peuvent contenir des anticorps hétérophiles susceptibles de réagir dans les immunodosages et de produire des résultats faussement élevés ou bas. Ce dosage a été conçu pour minimiser l'interférence des anticorps hétérophiles (104). Toutefois, l'élimination complète de cette interférence ne peut pas être garantie sur tous les échantillons de patient.

3.5 Valeurs attendues :

Les valeurs attendues pour des individus en bonne santé, selon la littérature, sont habituellement de [3 mg/l] 0.3 mg/dl.(105, 106)

On a trouvé, en utilisant le dosage CRP avec domaine étendu (RCRP) avec des échantillons prélevés sur 321 individus apparemment en bonne santé, que le domaine normal de CRP est de :

90 % [2.0 mg/l] 0.20 mg/dl

95 % [3.3 mg/l] 0.33 mg/dl

Cette population est constituée de 220 hommes et 101 femmes de 4 à 74 ans. Tous les participants étaient non-fumeurs, ne prenaient pas de traitement ni de pilule contraceptive et ne présentaient aucun signe d'infection ni d'hyperlipidémie.

Comme la CRP est un indicateur non-spécifique pour de nombreux processus pathologiques et que les intervalles de référence sont affectés par de nombreux facteurs susceptibles de différer en fonction des populations étudiées, chaque laboratoire doit définir son propre intervalle de référence pour la méthode de la CRP, telle qu'elle sera exécutée sur le système de chimie clinique Dimension®.

3.6 Interprétation des résultats :

L'augmentation des valeurs de CRP n'est pas spécifique et ne doit être interprétée qu'à la lumière de l'ensemble des antécédents cliniques. Lorsqu'on se sert de la CRP pour évaluer le risque de pathologies cardiovasculaires et vasculaires périphériques, il faut comparer les mesures aux valeurs précédentes. Il y a également lieu de prendre en compte tout événement médical récent à l'origine de lésions des tissus, d'infections ou d'inflammation, pouvant induire des niveaux de CRP élevés, lors de l'interprétation des résultats.

Le dosage de la protéine C-réactive avec domaine étendu (RCRP) ne peut pas être utilisé pour différencier un risque faible d'un risque moyen conformément aux critères décrits dans les recommandations de l'American Heart Association et des Centers for Disease Control (AHA/CDC) de 2003 sur l'utilisation des valeurs de CRP à haute sensibilité pour l'évaluation du risque de pathologie cardiovasculaire. Le dosage de la protéine C-réactive avec domaine étendu (RCRP) est conforme aux recommandations de l'AHA/CDC sur la détermination des patients à haut risque de pathologie cardiovasculaire (107).

4 γ -Glutamyl transférase :

4.1 Utilisation :

La méthode GGT utilisée sur le système de chimie clinique DimensionR est un test de diagnostic in vitro conçu pour la détermination quantitative de l'activité de la γ -glutamyl transférase dans le sérum et le plasma humains.

4.2 Résumé :

La méthode de la γ -glutamyl transférase est une adaptation de la méthodologie recommandée par la Fédération internationale de chimie clinique (IFCC).(108) Cette méthode utilise le substrat L-gamma-glutamyl-3-carboxy-4-nitranilide avec la glycyglycine.

4.3 Principes de la méthode :

La γ -glutamyl transférase catalyse le transfert du fragment du γ -glutamyl-3-carboxy-4-nitranilide (GCNA) vers la glycyglycine, ce qui libère du 5-amino-2-nitrobenzoate absorbant à 405 nm. Cette modification est proportionnelle à l'activité de la γ -glutamyl transférase et se mesure grâce à une technique cinétique bichromatique (405, 600 nm).



Tableau 7:les réactifs de dosage de GGT

Puits a	Forme	Composant	Concentration b
1 – 6	Comprimec	GCNA	0.69 mg
7 – 8	Liquide	Glycyglycine	90 mM/l

4.4 Valeurs attendues :

Femmes 5 – 55 U/l

Hommes 15 – 85 U/l

Cette population de référence comprend : 112 hommes de 18 à 60 ans / 121 femmes de 18 à 60 ans.

L'intervalle de référence a été calculé de façon non paramétrique et représente les 95 % centraux de la population. On a constaté des niveaux de γ -glutamyl transférase élevés chez les gros buveurs (109, 110).

Chaque laboratoire doit définir son propre intervalle de référence pour la γ -glutamyl transférase telle qu'elle sera dosée par le système DimensionR.

5 Fer :

5.1 Utilisation :

La méthode IRON utilisée sur le système de chimie clinique Dimension® est un test de diagnostic in vitro conçu pour la mesure quantitative du fer dans le sérum et le plasma humains.

La mesure du fer est utilisée dans le diagnostic et le traitement de maladies telles que l'anémie ferriprive et d'autres troubles du métabolisme ferrique (111).

5.2Résumé :

Le fer est distribué dans le corps dans des compartiments tels que l'hémoglobine, les tissus, la myoglobine et le pool labile, la plus grande part étant concentrée dans l'hémoglobine des globules rouges ou de leurs précurseurs dans la moelle osseuse.1 On trouve environ 2.5 mg de fer physiologique dans le plasma, mais environ 2.5 g dans l'hémoglobine.2 Les troubles du métabolisme ferrique comprennent l'anémie ferriprive et des pathologies de surcharge ferriques telles que l'hémosidérine, l'hémochromatose et l'anémie sidérolitique.(112) La méthode IRON est une adaptation des dosages de fer directs développés par Smith et al.(113) utilisant le chromophore Ferene®. Un travail précédent de Higgins,(114) Artiss et al.(115, 116) et Hennessy et al.(116) à démontre la sensibilité élevée de Ferene® ainsi que son utilité dans les dosages ferriques. L'interférence potentielle du cuivre est minimisée grâce à l'ajout de thio-urée.

5.3Principes de la méthode :

Dans des conditions acides, le fer (Fe³⁺) lié à la protéine transferrine est libre.

En présence de l'agent réducteur acide ascorbique, (Fe³⁺) est réduit en (Fe²⁺). (Fe²⁺) forme un complexe bleu avec le sel de l'acide 5,5' (3-(2-pyridyl)-1, 2,4-triazine-5,6-diyl)-bis-2-furansulfonine di sodium (Ferene®). L'absorbance du complexe, mesurée grâce à une technique bichromatique (600, 700 nm) en point final, est directement proportionnelle à la concentration de fer dans le sérum.

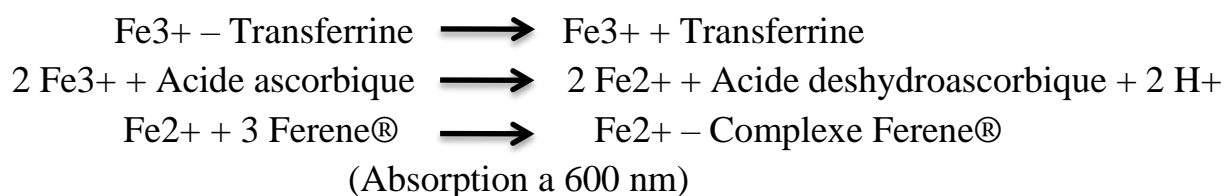


Tableau 8:les réactifs de dosage de Fer

Puits a	Forme	Composant	Concentration b
1 – 4	Liquide	Acide citrique monohydrate	150 mM
		Detergent thiouree	180 mM
5 – 6c	Liquide	Ferene®	6.0 mM
		Acide ascorbique	240 mM
		Thiouree	240 mM

Les résultats de ce test doivent toujours être interprétés en rapport avec les antécédents médicaux du patient, les signes cliniques et autres constatations. Intervalle de mesure analytique (AMR) : 5 – 1000 µg/dl [0.9 – 179.0 µmol/l].

Il s'agit de l'intervalle des valeurs d'analyse pouvant être mesurées directement dans l'échantillon sans dilution ni traitement préalable qui ne fasse pas partie de la méthode d'analyse usuelle et qui est équivalent au domaine de mesure.

Les échantillons renvoyant des résultats supérieurs à 1000 µg/dl [179.0 µmol/l] doivent être répétés à la dilution.

5.4 Valeurs attendues :

Hommes : 65 – 175 µg/dl [11.6 – 31.3 µmol/l] 10

Femmes : 50 – 170 µg/dl [9.0 – 30.4 µmol/l] 10

Les intervalles de référence normaux peuvent différer jusqu'à 35 % entre les méthodes du fer disponibles dans le commerce ; il est par conséquent conseillé à chaque laboratoire d'établir ses propres valeurs attendues pour le fer sur le

Système Dimension®.

6 Glucose :

6.1 Utilisation :

La méthode GLUC utilisée sur le système de chimie clinique Dimension® est un test de diagnostic *in vitro* conçu pour la détermination quantitative du glucose dans le liquide céphalorachidien, l'urine, le sérum et le plasma humains.

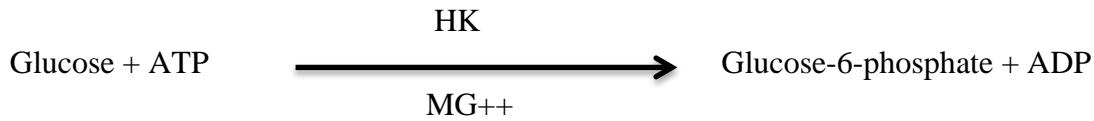
6.2 Résumé :

La méthode du glucose (GLUC) est une adaptation de la méthode de l'hexokinase-glucose-6-phosphate déshydrogénase, présentée comme méthode clinique générale de laboratoire par Kunst, et al.(117) La méthode de l'hexokinase est la méthode de référence généralement acceptée pour la mesure du glucose.(112, 118) Les mesures du glucose sont utilisées dans le diagnostic et le traitement de troubles du métabolisme des glucides tels que le diabète sucré, l'hypoglycémie néonatale et l'insulinome.(118)

6.3 Principes de la méthode :

L'hexokinase (HK) catalyse la phosphorylation du glucose en présence d'adénosine-5'-triphosphate (ATP) et de magnésium pour former du glucose-6-phosphate (G-6-P) et de l'adénosine diphosphate (ADP). Le G-6-P est ensuite oxydé par la glucose-6-phosphate déshydrogénase (G-6-PDH) en présence de nicotinamide adénine dinucléotide (NAD) pour produire du 6-phosphogluconate et du NADH. Une mole de NAD est réduite en une mole de NADH pour chaque mole de glucose présente.

L'absorbance due au NADH (et donc, à la concentration de glucose) est déterminée grâce à une technique bichromatique en point final (340 et 383 nm).



6.4 Valeurs attendues :

Sérum:	74 – 106 mg/dl	[4.1 – 5.9 mmol/l] ⁶
LCR:	40 – 70 mg/dl	[2.2 – 3.9 mmol/l] ⁶
Urine, aléatoire :	1 – 15 mg/dl	[0.1 – 0.8 mmol/l] ⁶
Urine:	< 0.5 g/24 h	[< 2.8 mmol/24 h] ^{6,d}

Chaque laboratoire doit définir son propre intervalle de référence pour la méthode du glucose, telle qu'elle sera exécutée sur le système Dimension®.

L'Association américaine du diabète (ADA) recommande l'utilisation des critères suivants pour le diagnostic du diabète : 7

1. Symptômes du diabète et mesure aléatoire du glucose > 200 mg/dl [11.1 mmol/l]
2. Mesure du glucose à jeun ≥ 126 mg/dl [7.0 mmol/l]

La perturbation de la glycémie à jeun (IFG), une glycémie à jeun comprise entre 100 et 125 mg/dl [5.6 – 6.9 mmol/l], est définie par l'ADA comme une catégorie à risque pour un diabète et une maladie cardiovasculaire futurs.⁷

d. GLUC (mg/jour) = Résultat lu (mg/dl) x ml d'urine prélevés en 24 heures

7 Alanine Aminotransférases :

7.1 Résumé :

La méthode Dimension® ALAT est une adaptation de la procédure recommandée par l'IFCC, telle que décrite par Bergmeyer.⁽¹¹⁹⁾ La procédure se fonde sur les principes mis en évidence par Wroblewski et LaDue² mais elle a été modifiée pour contenir du pyridoxal-5-phosphate (P5P) en tant qu'activateur et pour remplacer le tampon de phosphate par du tri (hydroxy méthyl) aminométhane. On trouve une élévation significative du taux d'alanine aminotransférases dans les pathologies du foie telles que l'hépatite, la nécrose, l'ictère et la cirrhose. Les taux d'alanine aminotransférases peuvent s'avérer élevés, même avant l'apparition d'un ictère clinique.⁽¹²⁰⁾

7.2 Principes de la méthode :

L'alanine aminotransférase catalyse la transamination de L'alanine vers le α -ketoglutarate (α -KG), en formant du L-glutamate et du pyruvate. Le pyruvate formé est réduit en lactate par le lactate déshydrogénase (LDH) avec une oxydation simultanée du nicotinamide-adenine di nucléotide (NADH) réduit. La modification de l'absorbance est directement proportionnelle à l'activité de l'alanine aminotransférase et se mesure grâce à une technique cinétique bichromatique (340, 700 nm).

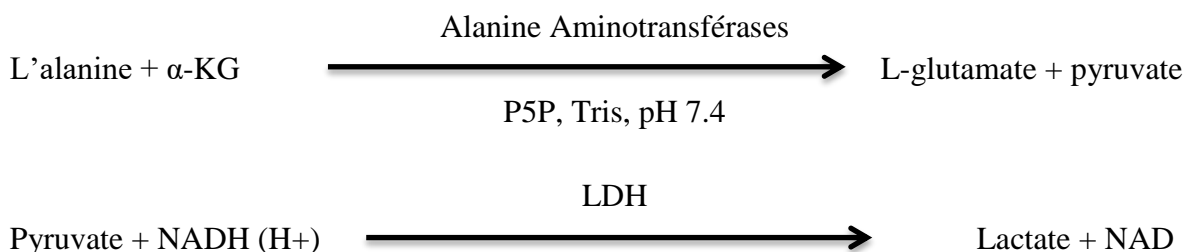


Tableau 9: les réactifs de dosage d'ALAT

Puits a	Forme	Composant	Concentration b	Origine
1, 2, 3 (Reactif 1)	Comprimés c	LDH	3000 U/l	Muscle porcin
4, 5, 6 (Reactif 2)		NADH	0.22 mmol/l	
		P5P	0.15 mmol/l	
7	Liquide	Alanine	260 mmol/l	
8	Liquide	Tampon Tris	100 mmol/l	

a. Les puits sont numérotés consécutivement, depuis l'extrémité la plus large de la cartouche.

b. Valeur nominale dans la cuvette de réaction.

c. Le comprimé contient des excipients.

Préparation des réactifs :

L'instrument effectue automatiquement l'hydratation, la dilution et le mélange.

Conserver entre : 2 et 8 °C.

Étapes du test :

Le prélèvement de la distribution des réactifs, le mélange, le traitement et l'impression des résultats sont automatiquement réalisés par le système de chimie clinique Dimension®. Pour les détails du traitement, voir le guide de l'opérateur du système de chimie clinique Dimension®.

d. Le conteneur d'échantillons doit contenir une quantité suffisante pour prendre en charge le volume d'échantillon plus le volume mort. Il n'est pas nécessaire de remplir le conteneur avec précision.

e. Un autre volume d'échantillon de 20 µl peut être programmé. Voir le guide de l'utilisateur du système de chimie clinique Dimension® pour l'utilisation d'un autre volume d'échantillon.

7.3 Valeurs attendues :

Femmes : 14 – 59 U/l [0.24 – 0.99 µkat/l], n= 144

Hommes : 16 – 63 U/l [0.27 – 1.05 µkat/l], n= 125

Les intervalles de référence ont été calculés de façon non paramétrique et représentent les 95 % centraux des résultats déterminés à partir d'une population adulte en bonne santé, ayant un taux de bilirubine totale normal, présentant un test négatif pour l'hépatite C et dont les taux d'enzymes hépatiques sont < 1.5 fois les limites supérieures de la normale.

Chaque laboratoire doit définir son propre intervalle de référence pour la méthode de l'alanine aminotransférases, telle qu'elle sera exécutée par le système de chimie clinique Dimension®.

8 Aspartate aminotransférase :

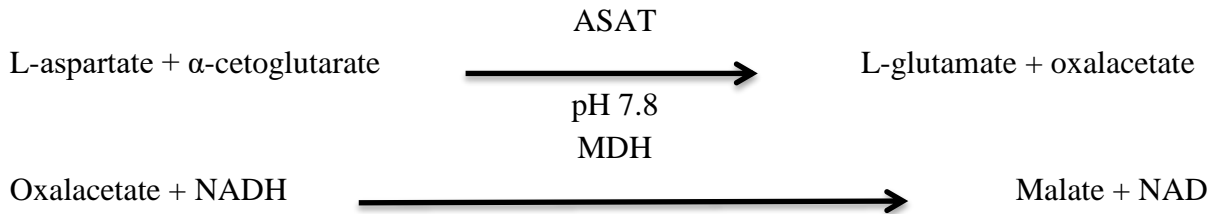
8.1 Résumé :

La méthode de l'aspartate aminotransférases est une adaptation de la méthodologie recommandée par la Fédération internationale de chimie clinique (IFCC).(121) La méthode utilise le coenzyme pyridoxal-5-phosphate (P5P) pour activer l'apoenzyme et l'acide lactique déshydrogénase (LDH) afin d'éliminer l'interférence du pyruvate. On trouve une élévation significative des taux d'AST dans les pathologies du foie telles que l'hépatite, la nécrose, l'ictère et la cirrhose. Les taux d'ASAT peuvent s'avérer élevés, même avant l'apparition d'un ictère clinique.(122)

8.2 Principes de la méthode :

L'aspartate aminotransférases (ASAT) catalyse la transamination du L-aspartate vers l' α -cetoglutarate, en formant du L-glutamate et de l'oxalacétate. L'oxalacétate forme est réduit en malate par la malate déshydrogénase (MDH) avec une oxydation simultanée de la nicotinamide adénine dinucléotide (NADH) réduite. La modification de l'absorbance avec le temps causée

par la conversion de la NADH en NAD est directement proportionnelle à l'activité ASAT et se mesure grâce à une technique cinétique bichromatique (340, 700 nm).



8.3 Valeurs attendues : 15 – 37 U/l

L'intervalle de référence a été calculé de façon non paramétrique et représente les 95% centraux de la population.

(n = 245, adultes)

Chaque laboratoire doit établir son propre intervalle de référence pour l'aspartate aminotransférases dosée par le système Dimension®.

9 Azote uréique :

9.1 Résumé :

L'urée est le principal produit métabolique contenant de l'azote qui entraîne le catabolisme des protéines chez les humains. L'utilité première de la détermination de l'azote uréique réside dans sa conjonction avec la mesure de la créatinine dans le sérum ou le plasma pour différencier l'azotémie présénile de l'azotémie postpénale. Les mesures obtenues grâce à ce dispositif servent au diagnostic et au traitement de certaines pathologies rénales et métaboliques. L'augmentation de l'azote uréique sérique peut avoir une origine présénile, rénale ou postpénale.(112) La méthode de l'azote uréique utilise une technique enzymatique couplée uréase/glutamate déshydrogénase.(123)

9.2 Principes de la méthode :

L'urée hydrolyse spécifiquement l'urée pour former de l'ammoniac et du dioxyde de carbone. L'ammoniac est utilisé par l'enzyme glutamate déshydrogénase (GLDH) pour amener de manière réductrice l' α -cetoglutarate (α -KG), avec une oxydation simultanée du nicotinamide-adénine di nucléotide (NADH) réduit. Le changement d'absorbance à 340 nm du a la disparition du NADH est directement proportionnelle à la concentration de BUN dans l'échantillon et se mesure grâce à une technique cinétique bichromatique (340, 383 nm).

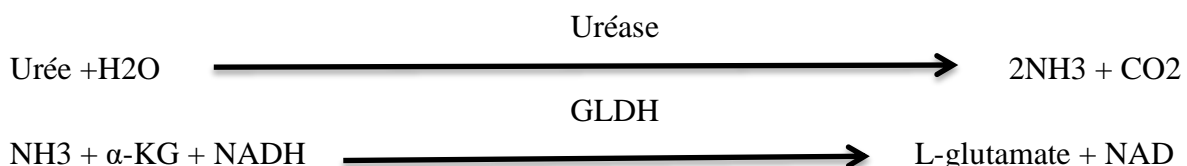


Tableau 10:les réactifs de dosage d'Azote Uréique

Puitsa	Forme	Composant	Concentration b
1 – 3	Comprime c	α -KG	4.69 mmol/l
		NADH	0.34 mmol/l
		Uréase	6.8 U/ml
4 – 6	Liquid d	Activateurs et stabilisants	
		Stabilisants GLDH	2.0 U/ml

9.3 Valeurs attendues :

Sérum : 7 – 18 mg/dl [2.5 – 6.4 mmol/l] 7

Urine : 7 – 20 g/ 24 h [249 – 714 mmol/24 h]

Cette population de référence comprend : 110 hommes de 20 à 65 ans / 110 femmes de 20 à 65 ans.

L'intervalle de référence a été calculé de façon non paramétrique et représente 95 % de la population.

10 Créatinine :

10.1 Résumé :

La méthode de la créatinine utilise une modification de la réaction cinétique de Jaffe. D'après les observations, cette méthode est moins susceptible d'interférer avec les composés Jaffe-positifs ne comprenant pas de créatinine que les méthodes conventionnelles. La créatinine est généralement considérée comme la substance endogène la plus utile à mesurer pour l'évaluation de la fonction rénale.(112)

Dans la plupart des maladies rénales chroniques (MRC), les fonctions métaboliques, endocriniennes et d'excrétion diminuent simultanément. Le taux de filtration glomérulaire (TFG) sert à mesurer la capacité de filtrage des reins. Il est largement reconnu comme le meilleur indice de la fonction rénale. Des équations permettant d'estimer le TFG (eTFG_{creat}) à partir de la créatinine sérique/plasmatique s'appliquent à la plupart des situations cliniques pour le diagnostic, la stadification et le suivi de la progression des MRC. Pour l'évaluation initiale des MRC, il est recommandé de rapporter l'eTFG_{creat} en plus du résultat de la créatinine sérique/plasmatique.(124)

En outre, l'eTFG_{creat} peut être utilisée pour évaluer la fonction rénale et déterminer les niveaux de dosage thérapeutique efficaces pour les produits pharmaceutiques. Les valeurs calculées de clairance de la créatinine (CLCR) servent également à définir les niveaux de dosage des médicaments lorsque l'utilisation de l'eTFG_{creat} n'est pas pleinement exploitable.(125)

10.2 Principes de la méthode :

La méthode CRE2 utilise une technique impliquant la cinétique de Jaffe modifiée. En présence d'une base forte telle que NaOH, le picrate réagit avec la créatinine pour former un chromophore rouge. Le taux d'augmentation de l'absorbance à 510 nm due à la formation de ce chromophore est directement proportionnel à la concentration de créatinine dans l'échantillon. Il se mesure grâce à une technique cinétique bichromatique (510, 600 nm). La bilirubine est oxydée par le ferricyanure de potassium⁴ pour éviter les interférences.

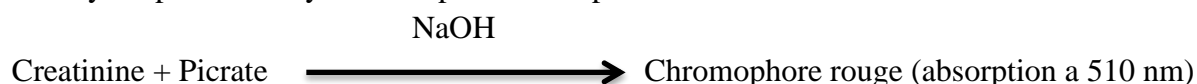


Tableau 11: les réactifs de dosage de Créatinine

Puits a	Forme	Composant	Concentration b
1 – 3 (Reactif 1)	Liquide	Picrate de lithium	125 mM
4 – 6 (Reactif 2)	Liquide	NaOH K ₃ Fe(CN) ₆	2000 mM 2.7 mM

a. Les puits sont numérotés consécutivement, depuis l'extrémité la plus large de la cartouche.

b. Valeur nominale par puits dans une cartouche.

10.3 Valeurs attendues :

Sérum et plasma

Hommes : 0.70 – 1.30 mg/dl [62 – 115 µmol/l] 12

Femmes : 0.55 – 1.02 mg/dl [49 – 90 µmol/l] 13

Urine

Hommes : 0.95 – 2.49 g/24 h [8.4 – 22.0 mmol/24 h] 14

Femmes : 0.60 – 1.80 g/24 h [5.3 – 15.9 mmol/24 h] 15

Chapitre 3

Partie Pratique :

Matériel et méthodes :

1. Problématique :

Selon l'OMS, environ 80% des gens atteints de la COVID-19 vont en guérir sans avoir recours à une assistance médicale (126). Cependant, certains patients présentent une pneumonie sévère avec atteinte bilatérale, signature de la forme grave de la maladie qui nécessite une hospitalisation. Cette aggravation arrive brutalement, environ 7-10 jours après l'apparition des premiers symptômes, et peut évoluer vers une dyspnée marquée puis un syndrome de détresse respiratoire aiguë.

Il est nécessaire de tenter d'identifier des analyses biochimiques dont le dosage pourrait révéler la sévérité et aider au pronostic de la maladie. La majorité des analyses étudiées sont associées à la fonction des organes plutôt qu'à l'inflammation spécifiquement.

2. Objectif principal :

Description des bilans biochimiques chez les patients atteints de covid 19.

3. Objectif secondaire :

Comparaison des paramètres biochimiques entre les deux vagues 2020 et 2021.

4. Type, lieu et période de l'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive portant sur 450 prélèvements sanguins qui ont fait l'objet d'analyse biochimique pour les patients du COVID-19 (hospitalisation ou ambulatoire) pendant la première vague qui s'étale entre 1 juil et 31 aout 2020 et la deuxième vague entre 1 juillet et 1 oût 2021 au niveau du laboratoire de biochimie médicale de CHU Tlemcen.

5. La population de l'étude :

Durant la période d'étude, 200 prélèvements ont fait l'objet d'un examen biochimique au niveau du laboratoire de biochimie médicale à CHU Tlemcen.

6. Critères d'inclusion :

- Bilans avec RT-PCR COVID-19 positive.
- Bilans avec une fiche renseignement correctement remplie.
- Bilans de prélèvement en moment de la vague.
- L'âge \geq 18 ans.

7. Critères d'exclusion :

- Bilans avec une RT-PCR négative.
- Bilans avec une fiche renseignement incomplète.
- Bilans de prélèvement hors vague.
- L'âge $<$ 18 ans.
- Bilans du prélèvement hors wilaya de Tlemcen.

8. Déroulement de l'étude :

8.1 Recueil et saisie des données :

Le recueil des données des patients était fait à partir des dossiers au niveau des services biochimie DE CHU dans la wilaya de Tlemcen. Ces dossiers ont servi pour créer notre base de données qui comporte, le nom, le prénom, l'âge, le sexe, l'hospitalisation, saturation O², les paramètres à dosé et PCR.

8.2 Traitement et analyse des données :

La saisie et l'analyse des données ont été réalisées sur le logiciel SPSS et l'Excel 2013

Résultat :

I Les caractéristiques sociodémographiques de notre population :

1 L'âge :

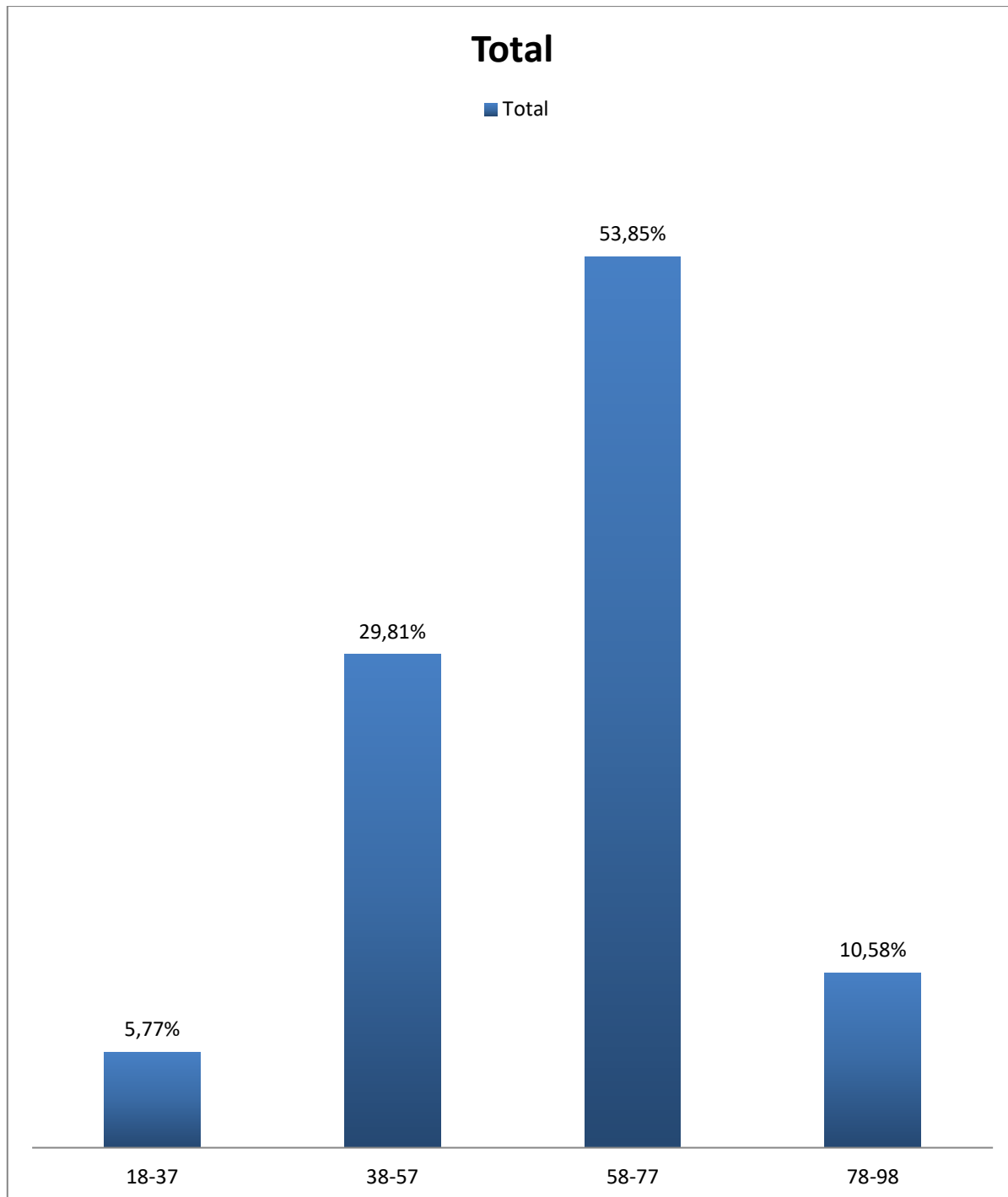


Figure 9 : la répartition de la population de l'étude selon l'âge

On remarque que la tranche d'age dominante est entre 58 et 77 ans et représente 53,85 % de notre population avec une moyenne d'age de 61.74 et un ecart type de 13.72.

2 Le sexe :

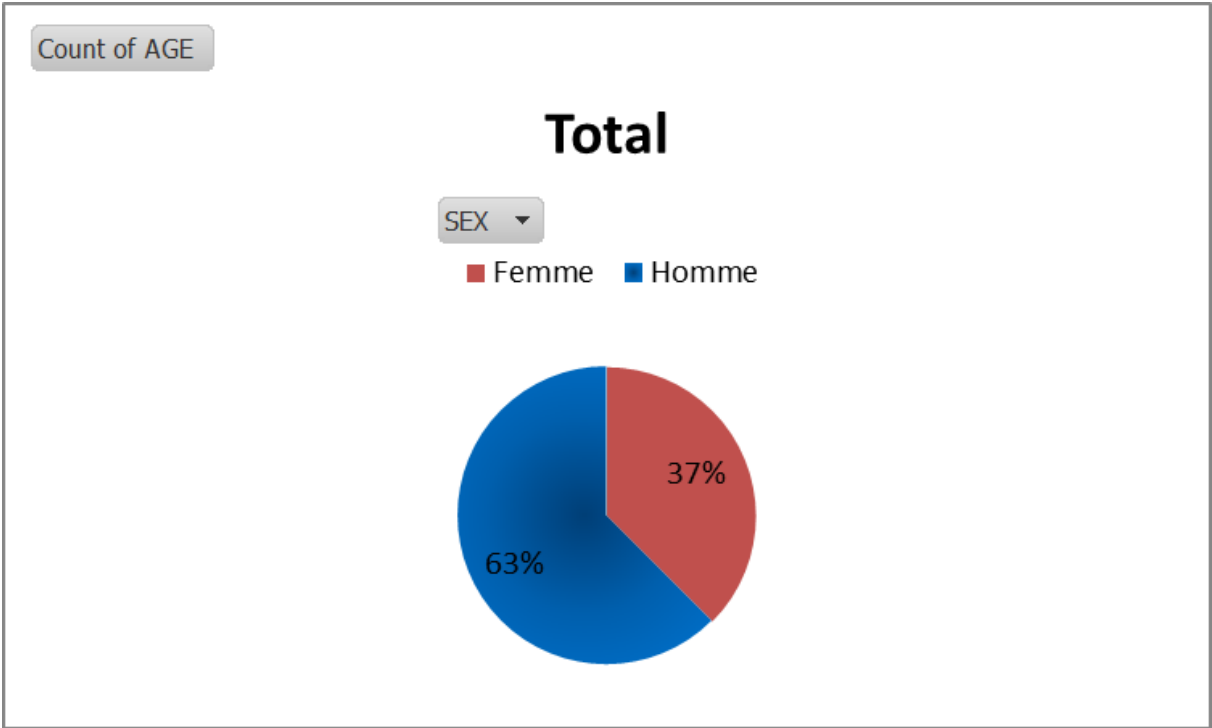


Figure 10: la répartition de la population de l'étude selon le sexe

On remarque que 63 % des prélèvements de notre population sont homme alors que 37 % femme ce qui se résume par un sexe ratio de 0.58.

3 L'hospitalisation :

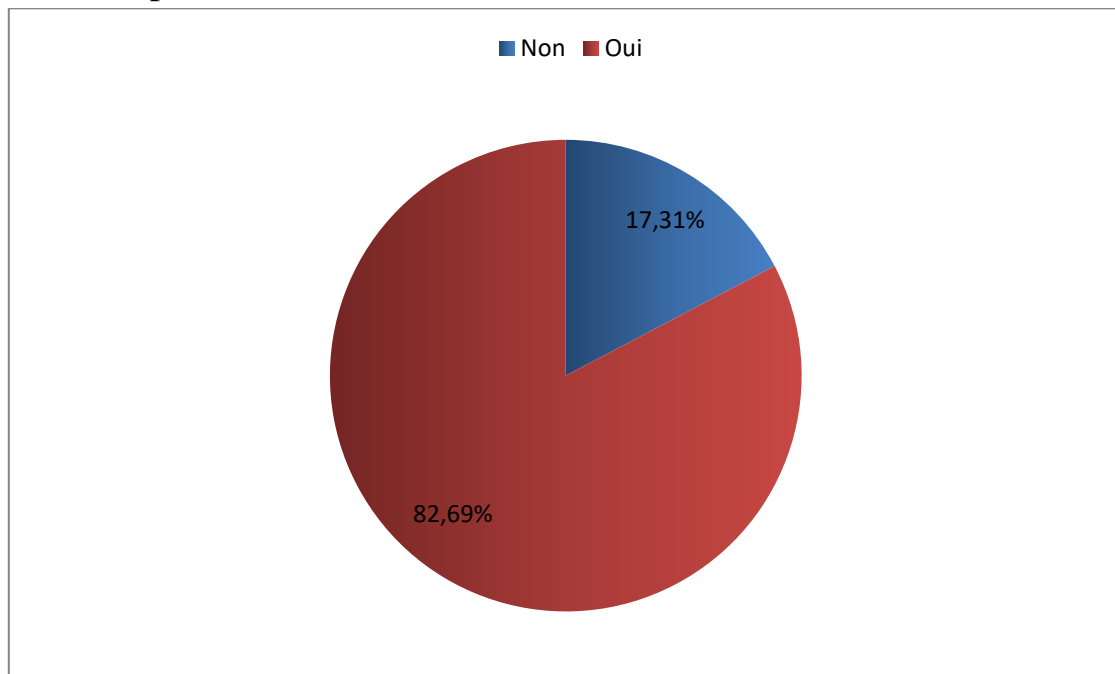


Figure 11: La répartition de la population de l'étude selon l'hospitalisation.

On remarque que 82.69 % des patients de notre étude sont hospitalisés alors que 17.31 % ne sont pas.

II Les paramètres biochimiques :

1 La glycémie :

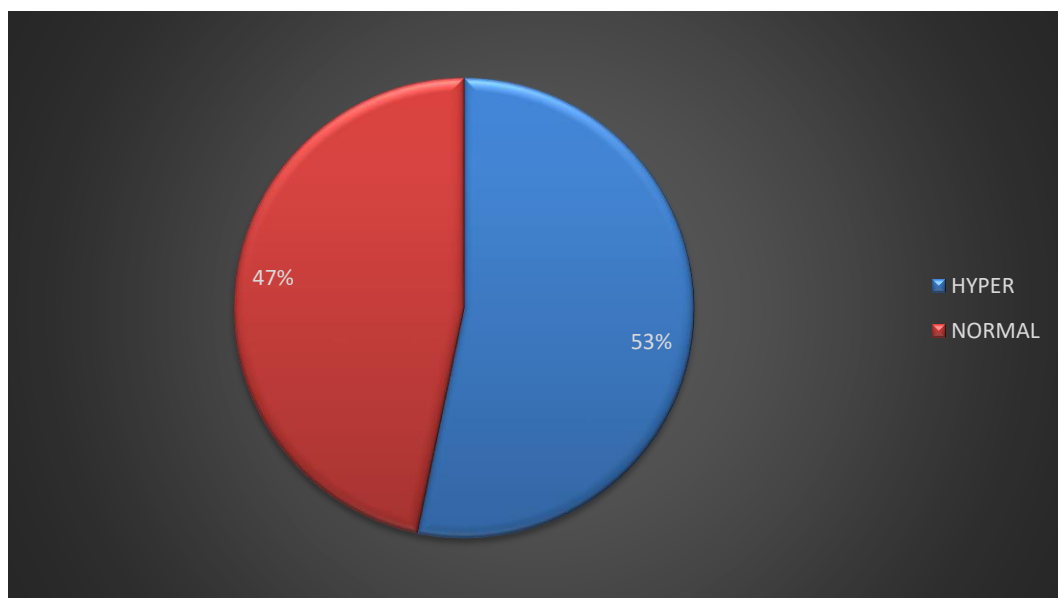


Figure 12: La répartition de la population selon la glycémie.

On remarque que 53 % de notre population ont une hyperglycémie et 47 % ont une glycémie normale.

2 La créatinémie :

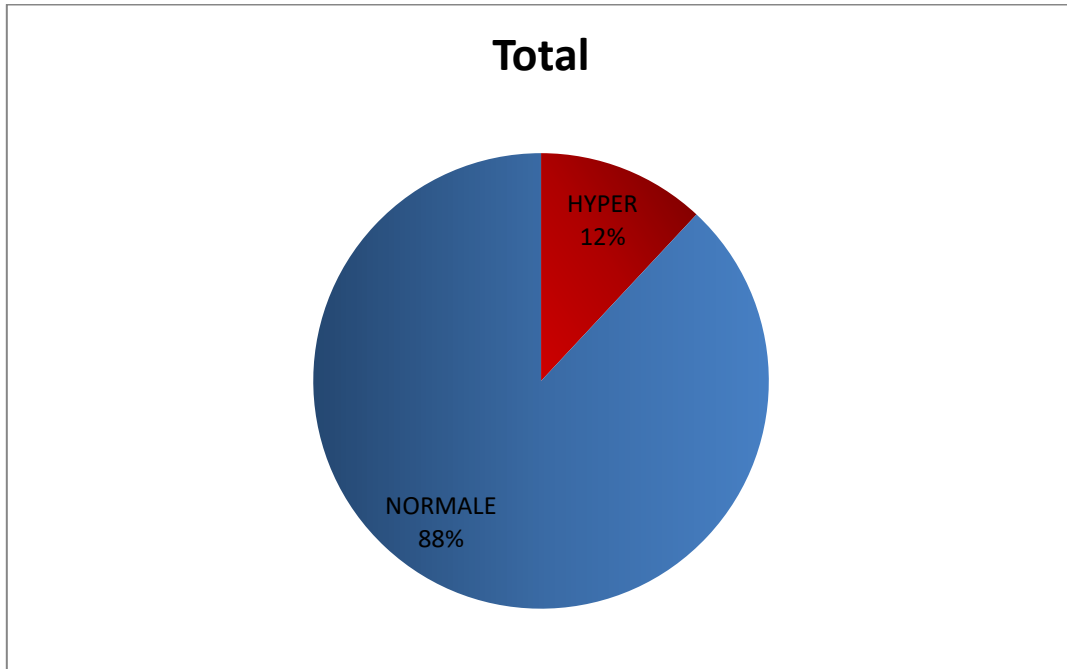


Figure 13: La répartition de la population de l'étude selon la créatinémie.

Notamment, 12 % des échantillons de notre population présentaient une hyper créatininémie et 88 % une normo créatininémie.

3 L'urée :

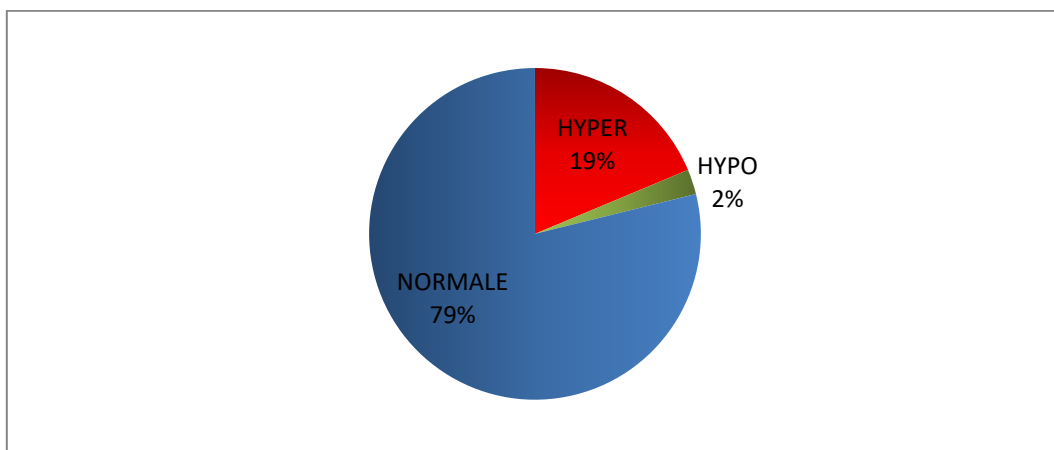


Figure 14: La répartition de la population de l'étude selon l'urémie.

Nous avons remarqué que 19 % des échantillons de notre population étaient hyper urémiques, 2 % étaient hypo urémiques et 79 % étaient normo urémiques.

4 Cholestérol :

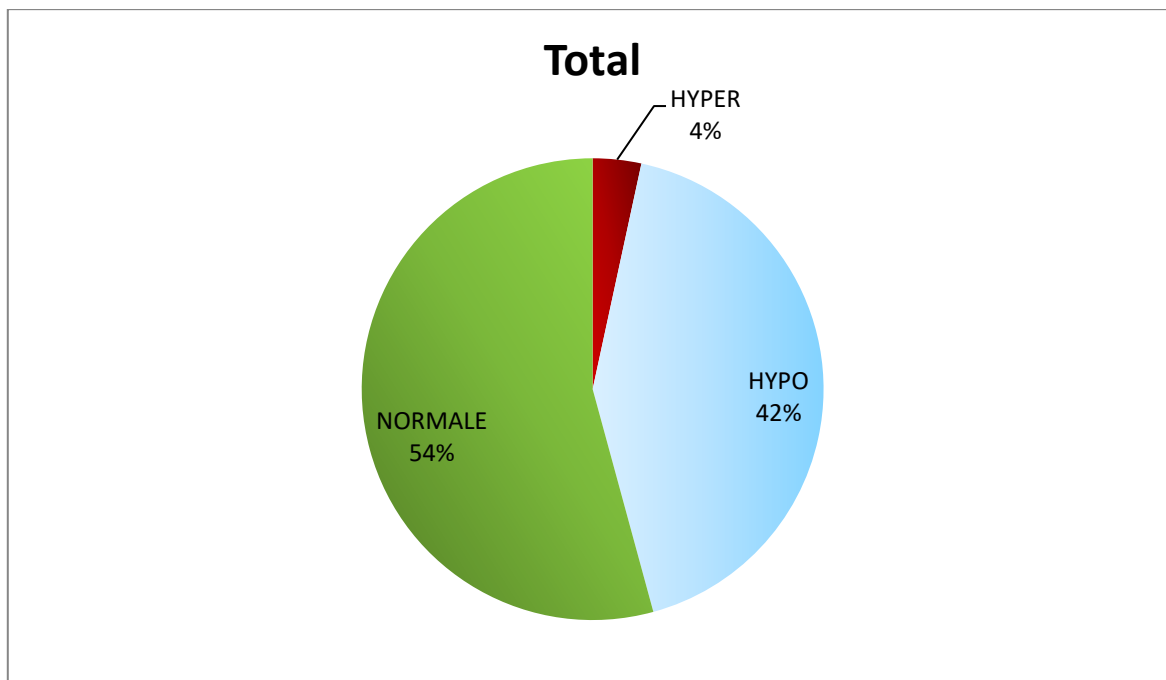


Figure 15: la répartition de la population de l'étude selon le cholestérol.

On a noté que 42 % des échantillons de notre population avaient des niveaux effondrés de cholestérol et 4% avaient des niveaux élevés, tandis que 54 % avaient des niveaux de cholestérol normaux.

5 Triglycérides :

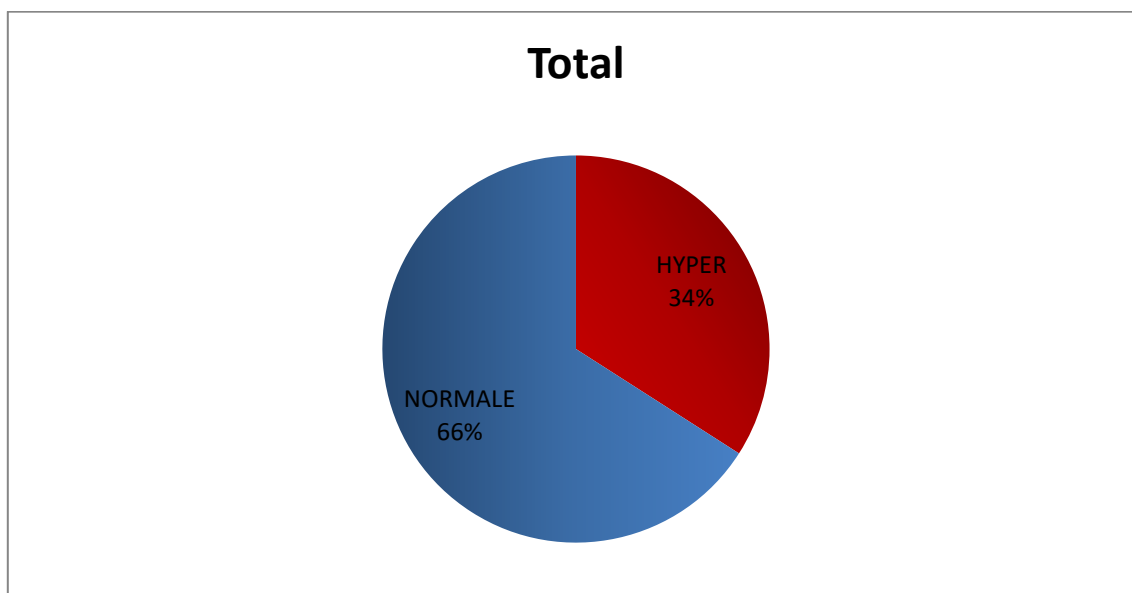


Figure 16: la répartition de la population de l'étude selon les triglycérides.

Nous avons remarqué que 36 % des échantillons de notre population présentaient des taux de triglycérides élevés, tandis que 66 % avaient des taux de triglycérides normaux.

6 ASAT :

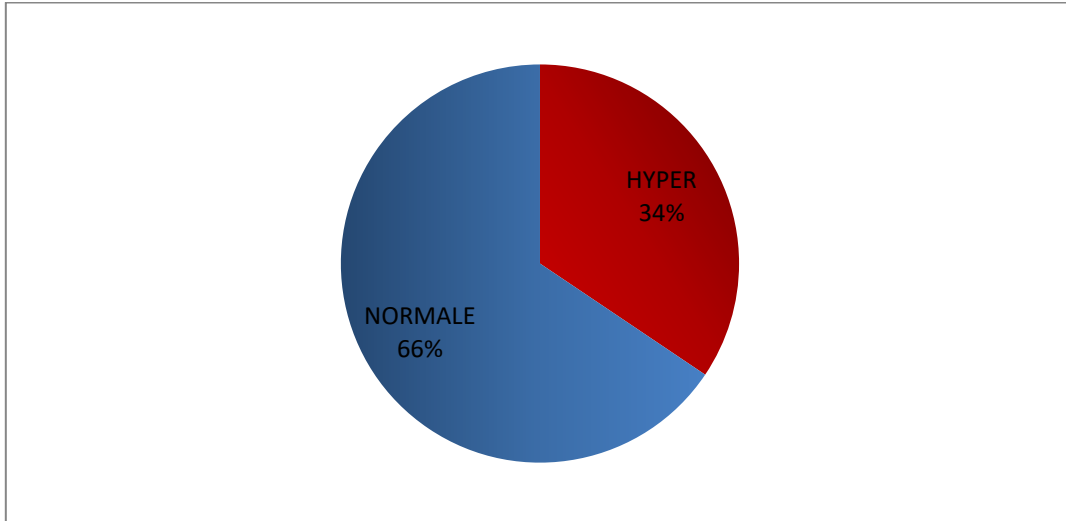


Figure 17: La répartition de la population de l'étude selon l'ASAT.

On remarque que 34 % des prélèvements de notre population ont un taux élevé de l'ASAT alors que 66 % ont un proportion d'ASAT convenable .

7 L'ALAT :

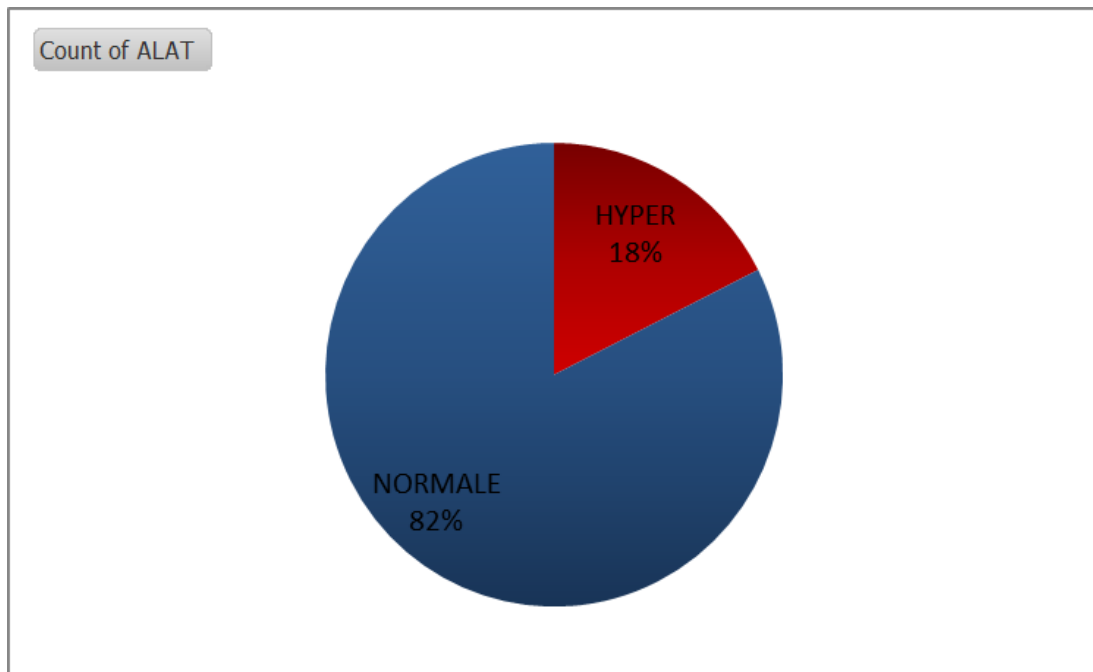


Figure 18 : la répartition de la population de l'étude selon l'ALAT.

Nous avons noté que 18 % des échantillons de notre population avaient des niveaux élevés d'ALAT, tandis que 82 % avaient des niveaux d'ALAT normaux.

8 GGT :

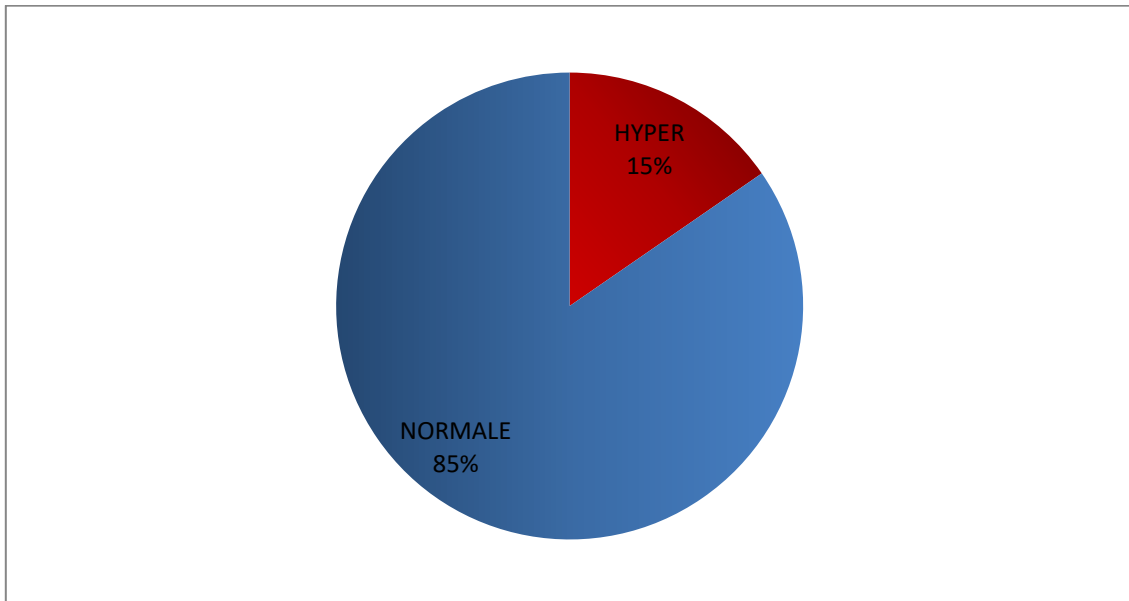


Figure 19: la répartition de la population de l'étude selon le GGT.

On remarque que 15 % des prélèvements de notre population ont un taux élevé du GGT alors que 85 % ont un taux du GGT normal .

9 Bilirubine total :

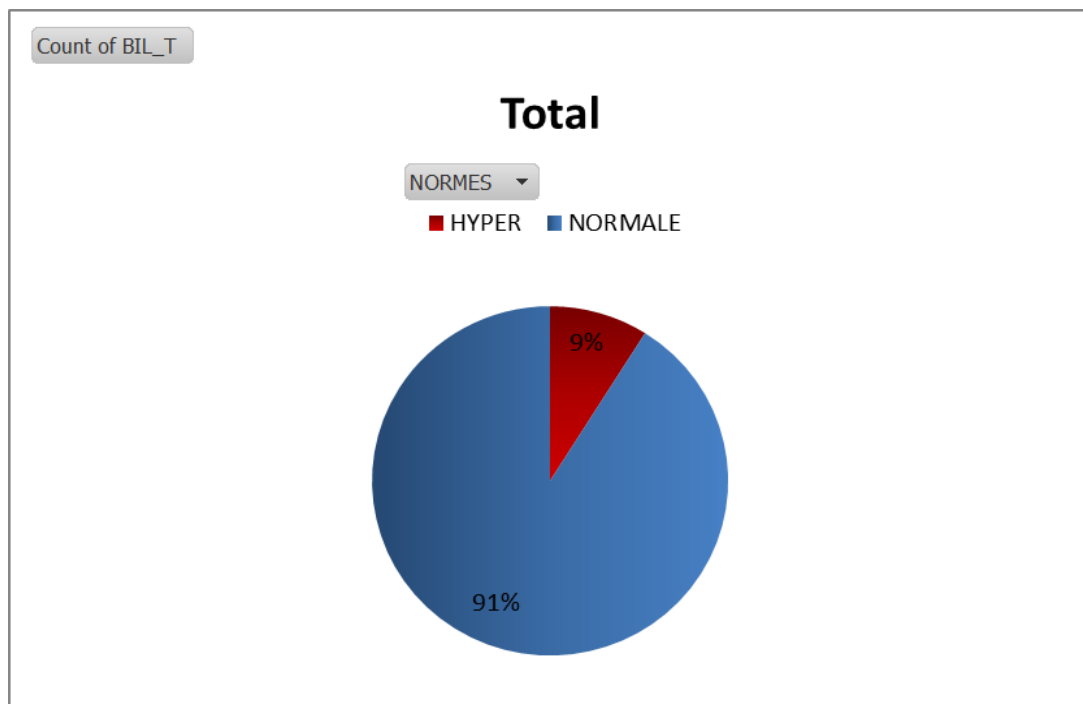


Figure 20: la répartition de la population d'étude selon la Bilirubine total.

On a noté que 9 % des échantillons de notre population avaient des niveaux élevés de BIL-Total, tandis que 82 % avaient des niveaux de BIL-Total normaux.

10 Fer :

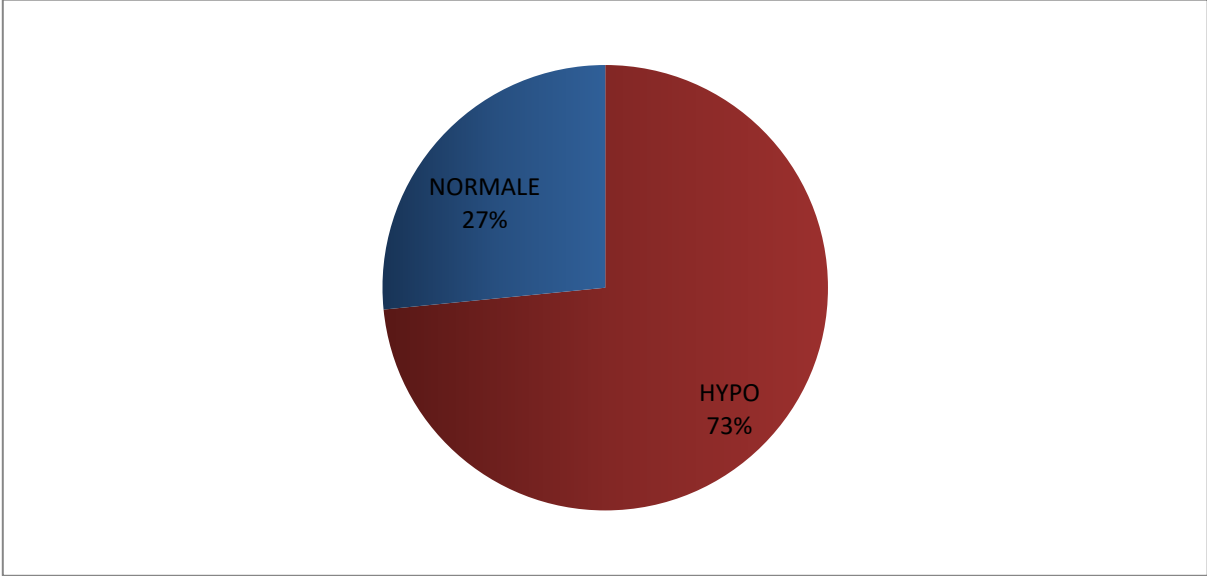


Figure 21: la répartition de la population d'étude selon la variation du fer.

Nous avons remarqué que 73 % des échantillons de notre population ont des taux de fer sérique effondrés et 27 % ont des taux de fer sérique normaux.

11 HsCRP :

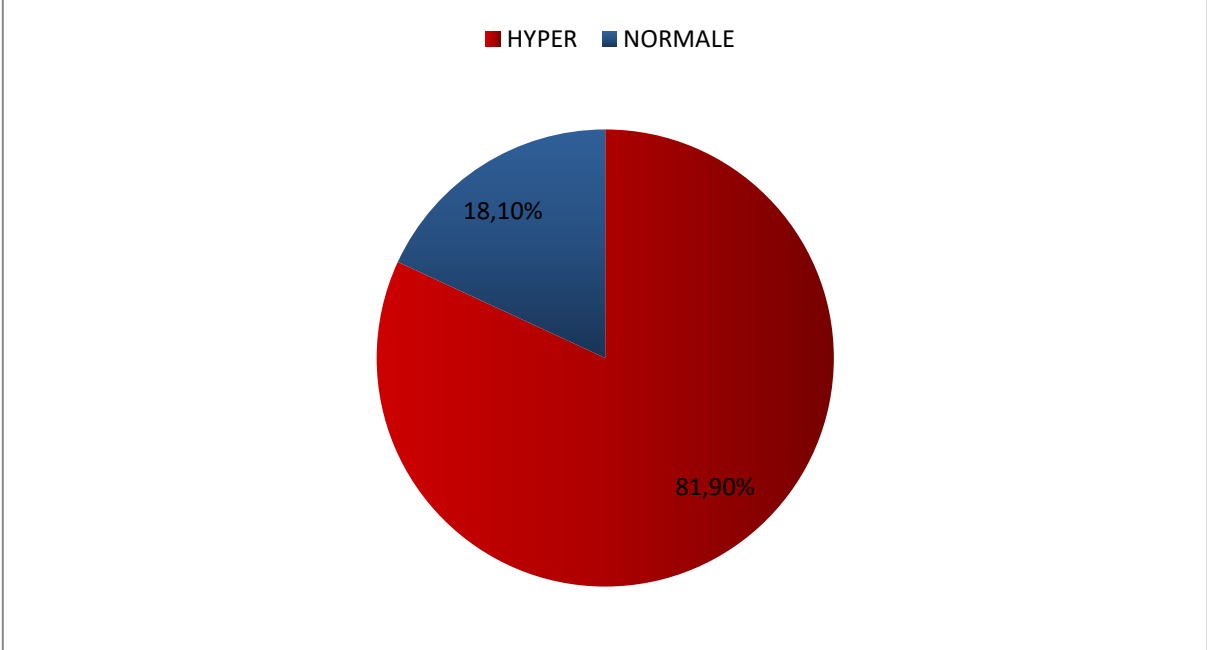


Figure 22: la répartition de la population d'étude selon la variation de CRP.

Nous avons remarqué que 81.9 % des échantillons de notre population présentaient des taux de CRP élevés, tandis que 18.1 % avaient des taux de CRP normaux.

12 LDH :

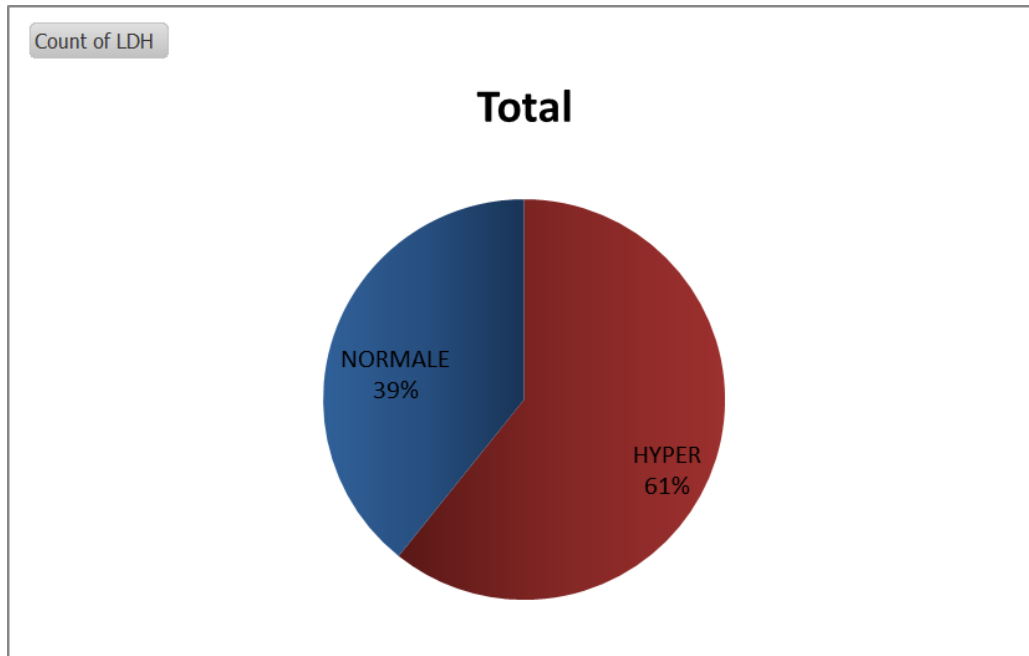


Figure 23: La répartition de la population d'étude selon la variation de LDH.

On remarque que 61 % des prélèvements de notre population ont un taux élevé du LDH alors que 39 % ont un taux du LDH normal .

13 La natrémie :

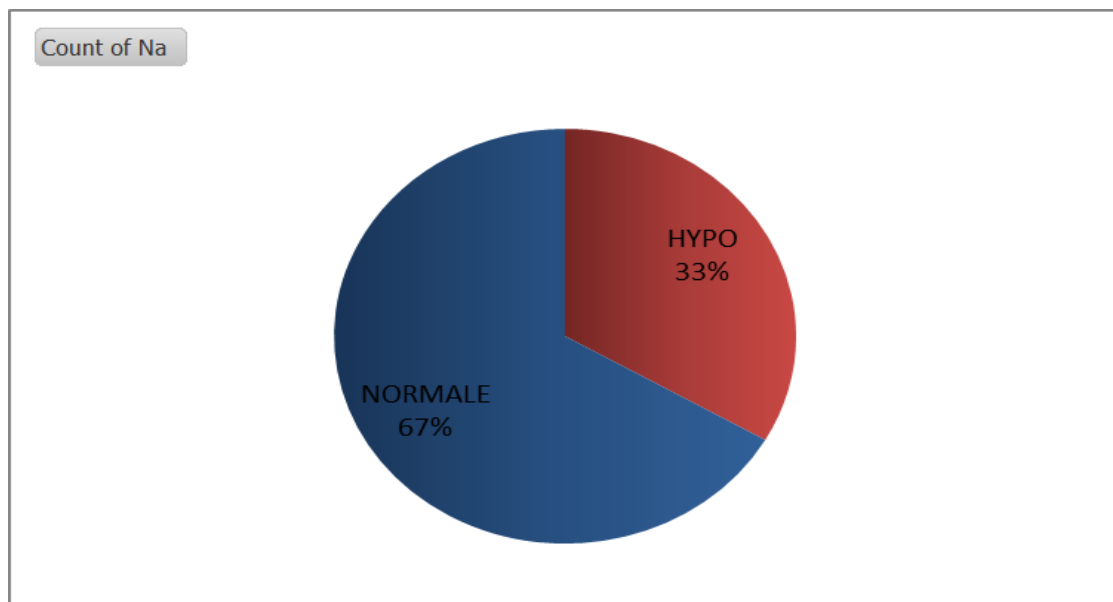


Figure 24: La répartition de la population d'étude selon la natrémie.

On a noté que 33 % des échantillons de notre population avaient des niveaux effondrés de natrémie, tandis que 67 % avaient des niveaux de natrémie normaux.

14 La kaliémie :

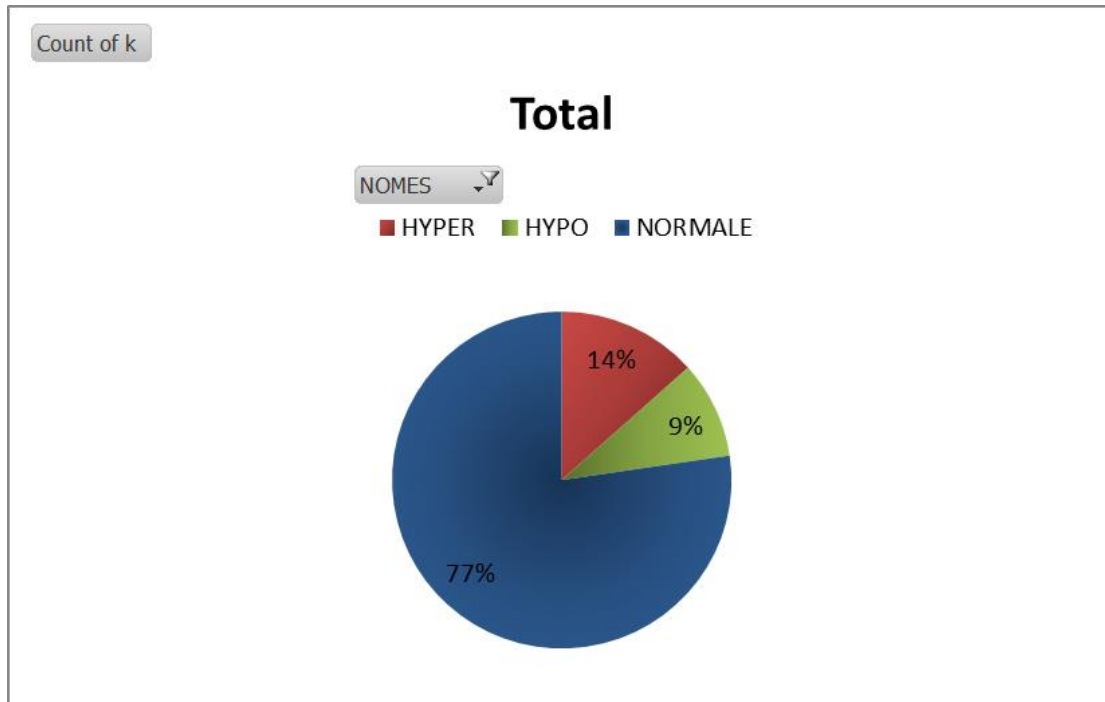


Figure 25: La répartition de la population d'étude selon la kaliémie.

Nous avons remarqué que 14 % des échantillons de notre population étaient hyperkaliémies, 9 % étaient hypokaliémies et 77 % étaient normo kaliémies.

III Résultat de la comparaison entre les deux vagues de covid19 :

- VAGUE 1 : le variant alpha 2020.
- VAGUE 2 : le variant delta 2021.

1 La saturation :

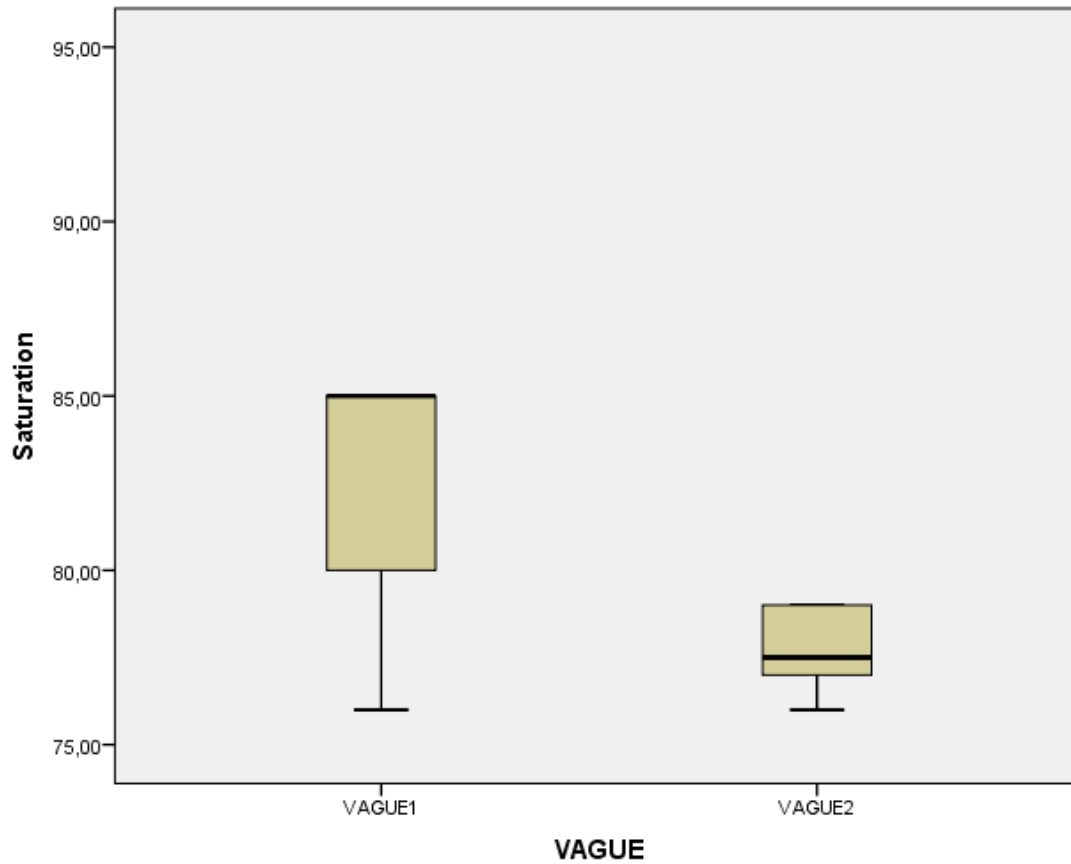


Figure 26: La répartition de saturation en oxygène selon la vague de covid

On note que la répartition de la saturation dans la vague 2021 est situé complètement au dessous de 80 degrés, alors que la majorité de la vague 2020 est répartie au-dessus de 80 degrés, avec 50% de la saturation à 85 degrés.

2 CRP:

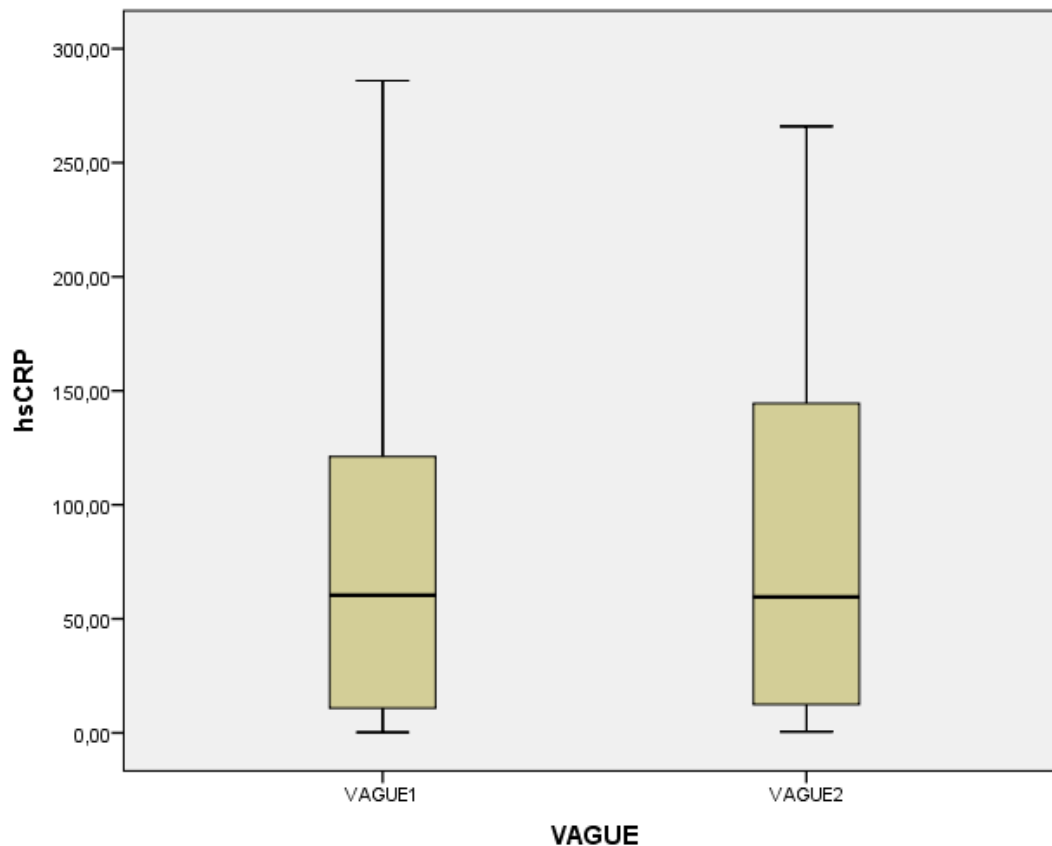


Figure 27: La répartition des valeurs CRP selon la vague covid.

Tableau 12 : La comparaison de moyenne de CRP entre les deux vagues 2020/2021 :

	N	Moyenne	Ecart-type	Erreur standard moyenne
Vague 2020	La somme	76,1226	81,05132	14,55725
Vague 2021	La somme	86,4674	70,35739	8,53209

	Valeur du test = 0					
	t	ddl	Sig. (bilatérale)	Différence moyenne	Intervalle de confiance 95% de la différence	
					Inférieure	Supérieure
Vague 2020	5,229	30	,000	76,12258	46,3927	105,8524
Vague 2021	10,134	67	,000	86,46735	69,4372	103,4975

On note une différence statistiquement significative ($P = 0,000\%$) des valeurs de CRP entre la vague 2020 avec une moyenne de 76,12 et un écart type de 81,05 et la vague 2021 avec une moyenne de 86,46 et un écart type de 70,35.

3 Kaliémie :

La comparaison de moyenne de Kaliémie entre les deux vagues 2020/2021 :

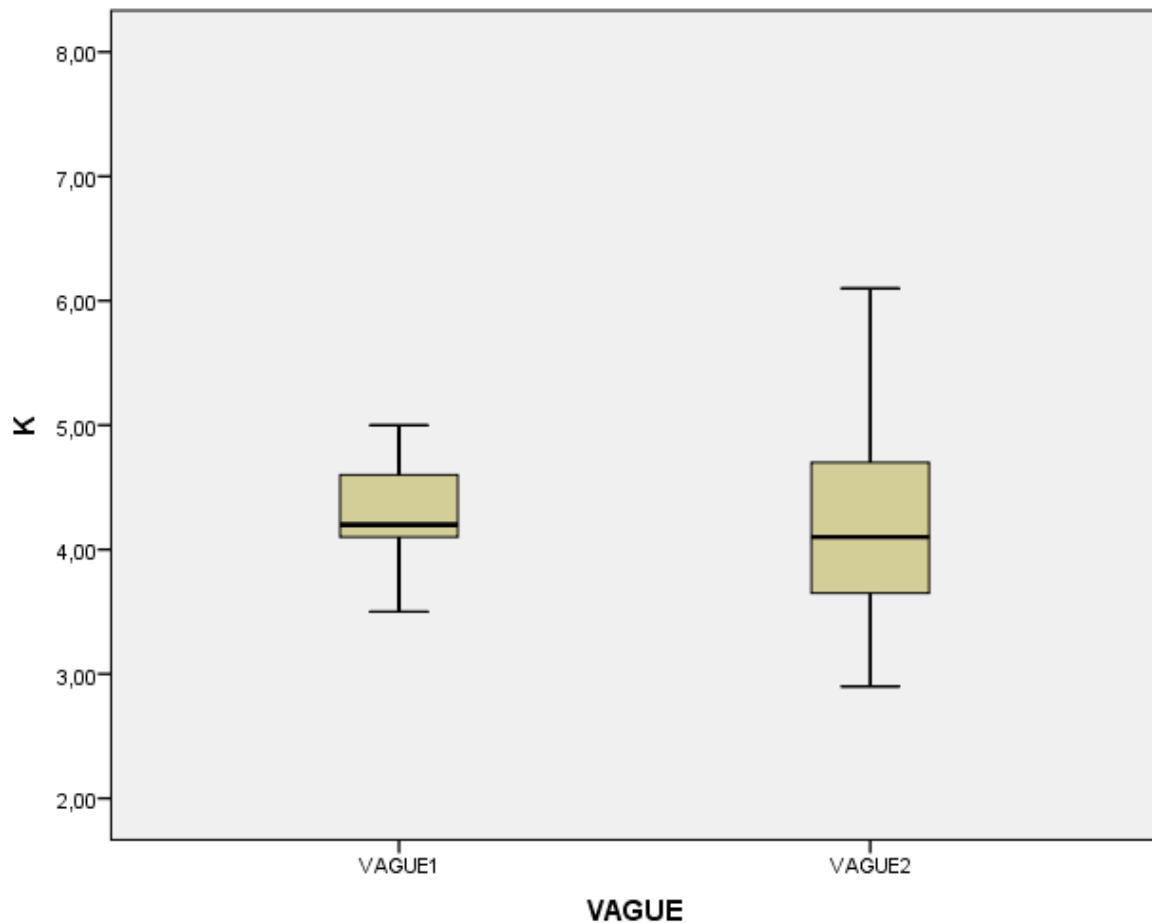


Figure 28: La répartition de la kaliémie selon la vague covid

On remarque une distribution large de kaliémie dans la vague 2021, 25% hypo kaliémie 20 % hyperkaliémie et 55% ont une kaliémie normale par rapport la vague 2020 qui a une distribution concentrée dans les normes.

Discussion :

Cette étude réaffirme que le COVID-19 est une pathologie aux multiples facettes. Comprendre les manifestations biochimiques de l'infection à coronavirus est essentiel pour évaluer la gravité de la pathologie et évaluer la réponse au traitement et au suivi.

I Les caractéristiques sociodémographiques de notre population :

1 Le sexe :

Dans la littérature, il existe une hétérogénéité démographique dans la population de patients COVID-19 (127-131) La dominance masculine observée dans cette étude est concordant par rapport à ce qui a été rapporté dans la littérature (128, 132). D'une part, le sexe ratio (homme/femme) variait de 1,4 (129) à 1,8 (130), et d'autre part, 58 % à 82 % des patients étaient de sexe masculin (129-131),48].

Ces différences pourraient s'expliquer par des facteurs de risque plus élevés de gravité de la COVID-19 dans la population masculine.(127)

2 L'âge :

Dans la présente étude, la moyenne d'âge était de 62 ans et 53,86 % des patients étaient âgé ≥ 57 ans. D'une part, ces données sont concordants avec une étude en Tunisie où l'âge variait de 41 à 85 ans et où 75% des patients étaient âgés > 50 ans (128).

D'autre part, ces données sont différentes de celles rapportées dans d'autres études (129, 133-135) où la médiane d'âge variait de 44 (136)à 57 (133)ans.

II Les paramètres biochimiques :

1 Crp :

Soixante et un articles ont été systématiquement examinés sur les 812 études identifiées après suppression des doublons. Les 61 études portaient sur 13 891 patients atteints de COVID-19, dont 7 840 (56,4%) hommes et 6 051 (43,6%) femmes. Tous les articles examinés étaient des études d'observation, à l'exception d'un cas-témoin, et ils couvraient quinze pays. Le résultat de l'examen a démontré que les cas graves avaient des niveaux plus élevés de protéine C-réactive par rapport aux cas légers dans toutes les études (100%). L'augmentation de la protéine C réactive était statistiquement significative dans 78,7% des cas.(137) ces résultats sont concordants avec notre étude ou nous avons trouvé que l'augmentation de la protéine C réactive était statistiquement significative dans 81,9%.

Nos résultats ont été étayés par plusieurs études sur le niveau de CRP avec la gravité de la maladie ailleurs. Dans l'infection par le virus de la dengue, il a été suggéré d'utiliser la CRP comme marqueur pronostique, et des niveaux plus élevés de CRP indiquent un risque accru de progression de la maladie. Il est à noter que le virus de la dengue et le SRAS-CoV-2 sont des virus à ARN, présentant des similitudes dans le déroulement de l'infection.(138)

D'autre étude ont indiqué que l'augmentation des taux de CRP pourrait être un indicateur précoce d'infections nosocomiales chez les patients COVID-19 qui ont mis du temps à se rétablir(138), ce qu'expliquent nos résultats alors que 85% de notre population sont hospitalisés.

2 Glycémie :

Dans notre étude on observe une hyperglycémie chez 51,7% de notre population ce résultat est cohérent avec les études de Wu et al. et Chen et al., respectivement (139) (135), L'hyperglycémie était retrouvée chez 45 % et 52 % des patients.

Elle peut être expliquée par l'hypersécrétion de glucocorticoïdes endogènes secondaire dans le contexte de stress induit par l'infection ou par l'utilisation de corticoïdes à visée thérapeutique. Ilias et al. ont suggéré que le SARS-CoV-2 pourrait avoir une action directe dans le dérèglement glycémique comme le SARS-CoV-1 ou le Mers-CoV, qui, respectivement, provoquait une défaillance des îlots de Langerhans et activait la dipeptidyl peptidase 4 (DPP4)(140).

3 Les marqueurs hépatiques (ASAT, ALAT, GGT et Bilirubine) :

Dans la littérature, il existe une élévation des ALAT/ASAT dans environ 25 % des cas (21,7–31 %), de Gamma-gt environ 27,94%(141) et hyper bilirubinémie (5,1–10,5 %)(129, 139).ces données sont concordants avec nos résultats : ALAT/ASAT 26 % des cas (18-34 %), Gamma-gt 15% et hyper bilirubinémie 9 %.

Dans la littérature ils ont constaté que les dérèglements des fonctions hépatiques étaient fréquemment notés chez les patients atteints de COVID-19. L'anomalie la plus fréquente était l'hypoalbuminémie, suivie d'une élévation de la gamma-glutamyl-transférase, des aminotransférases, de la bilirubine et de la phosphatase alcaline. En outre, lorsqu'on a comparé les cas graves et non graves de COVID-19, les anomalies de la fonction hépatique telles que l'hypoalbuminémie, la GGT, l'élévation des aminotransférases et de la bilirubine étaient plus fréquentes dans les cas graves (141).

La fréquence regroupée de l'élévation de l'ALT et de l'AST était similaire dans l'ensemble des cas de COVID, mais, fait intéressant, la prévalence de l'élévation de l'AST était supérieure à celle de l'ALT dans la maladie grave de COVID(141), ce qui explique nos résultats ASAT= 34%, ALAT= 18%.

Le SRAS-CoV-2 utilise le récepteur ACE-2 pour pénétrer dans les cellules, notamment les cellules épithéliales alvéolaires de type 2 des poumons. Chai et al. Ont analysé l'expression des récepteurs ACE-2 dans le tissu hépatique et ont constaté que leur expression sur les cholangiocytes (59,7 %) était beaucoup plus forte que sur les hépatocytes (2,6 %). On a également observé que l'expression de l'ACE-2 augmente dans les hépatocytes en cas de lésions hépatiques. Au moins, un rapport suggère que l'ARN viral pourrait être détecté dans le tissu hépatique, ce qui soulève la possibilité d'une lésion hépatique à médiation virale. D'autre part, Chu et al. ont démontré une répllication significative du SRAS-CoV-2 sur des lignées cellulaires Huh7 (hépatiques)(141).

Un autre résultat intéressant est que les élévations de la GGT étaient similaires en fréquence aux élévations des aminotransférases et étaient plus élevées que les élévations de la phosphatase alcaline. En outre, la fréquence des patients présentant une élévation de la GGT était plus élevée dans les cas de maladie COVID sévère que dans les cas de maladie non sévère, ce qui n'était

pas le cas pour la phosphatase alcaline. La raison exacte de ce phénomène n'est pas claire, mais la GGT est reconnue comme un marqueur de substitution pour un stress oxydatif accru et une inflammation chronique (142). On ne sait pas si ces élévations sont liées à un stress inflammatoire aigu ou si elles sont un marqueur de lésion biliaire, et ce résultat doit être évalué plus avant (141).

4 LDH :

On remarque que 61 % des prélèvements de notre population ont un taux élevé du LDH ce résultat est cohérent avec celles observées dans une étude rétrospective de 1591 cas consécutifs hospitalisés en réanimation en Lombardie (Italie) : une élévation des LDH pour environ 40 % des patients (13–98 % selon le seuil choisi dans les études).

Une étude précédente a montré que les niveaux de LDH dans les cas sévères de COVID-19 étaient significativement plus élevés que ceux des cas non sévères de COVID-19 et du groupe témoin sain, tandis que le niveau de LDH des cas non sévères était également plus élevé que celui du groupe sain(143) ce qui est conforme avec nos résultats où la majorité de notre population sont des hospitalisées 82,69 %.

Cette étude a émis l'hypothèse que les patients âgés (moyenne d'âge= 63.66 ± 14.49 ans) présentent essentiellement un risque plus élevé de lésions du muscle cardiaque ou du poumon interstitiel (taux de LDH très élevé), cette hypothèse est parfaitement applicable à notre étude qui contient une moyenne d'âge de 62 ans et explique nos résultats (143).

Dans la littérature, ils ont analysé les caractéristiques cliniques de 107 patients atteints de COVID-19 qui ont été admis à l'hôpital Renmin de l'université de Wuhan entre le 1er février et le 1er mars 2020, cette étude a prouvé une forte corrélation entre la LDH et les lésions pulmonaires ainsi que la gravité de la maladie (144).

Une autre étude a décrit une augmentation de la LDH lors de lésions pulmonaires aiguës et graves, et des valeurs élevées de LDH ont été trouvées dans d'autres infections pulmonaires interstitielles (145).

5 Fer :

Nous avons remarqué que 73 % des échantillons de notre population ont des taux de fer sérique effondrés ce résultat est cohérent avec celles observées dans la littérature.

Une étude cas-témoins a été réalisée sur 147 patients ayant un résultat positif au test PCR et 39 individus normaux admis à l'hôpital des Martyrs du Golfe Persique à Bushehr, en Iran.: le Fe a diminué dans tous les groupes par rapport aux témoins(146).

L'inflammation est causée par des changements physiologiques et métaboliques dans le tissu et l'augmentation de la réponse de phase aiguë comprend la CRP et la ferritine . En réponse à l'inflammation, la transcription de l'hepcidine est activée par les cytokines pro-inflammatoires, via la voie JAK/STAT. L'hepcidine déclenche la dégradation de la ferroportine, dans les entérocytes et les macrophages, bloquant ainsi l'absorption du fer par un mécanisme de rétroaction négative. Par conséquent, le fer est retenu dans les macrophages. Cela provoque une

augmentation de l'inflammation systémique et de la protéine de stockage du fer, c'est-à-dire la ferritine . Le fer, l'inflammation dans l'hypoferrémie sont des éléments importants du système de défense de l'hôte (147).

L'hypoferrémie est causée par les cytokines pro-inflammatoires produites par les cellules immunitaires de l'hôte à la suite d'une inflammation, qui augmentent l'expression de l'hepcidine et de la ferritine (148).

Le fer est un composant essentiel nécessaire aux fonctions vitales de l'organisme et du virus (149). Le système immunitaire inné diminue l'expression du récepteur de la transferrine dans les macrophages en sécrétant des cytokines pro-inflammatoires, et en augmentant la libération de la glycoprotéine lactoferrine (80 kDa), qui a pour fonction de piéger le fer(149),(150) .L'hépcidine protège la cellule contre les espèces réactives de l'oxygène (ROS) délétères telles que le Fenton, qui réduit l'absorption du fer et la disponibilité des fluides corporels (151).

Les chélateurs du fer ont été utilisés pour traiter les tempêtes de cytokines et les lésions multi-organiques dans divers environnements, notamment les lésions d'ischémie-reperfusion, la septicémie et les infections. La chélation du fer s'est avérée utile dans le traitement de plusieurs infections virales, notamment le VIH-1, l'hépatite B et l'infection par le méngovirus. Les propriétés antivirales et immunomodulatrices des chélateurs du fer pourraient aider à contrôler le SRAS-CoV-2 et à atténuer le SDRA par le biais de divers mécanismes, notamment l'inhibition de la réplication virale, la réduction de la disponibilité du fer et la régulation positive des lymphocytes B(152). La déféroxamine, la déféripone et le déférasirox sont trois grands chélateurs du fer approuvés par la FDA. Les chélateurs du fer se lient à l'excès de fer dans les cellules du foie et du muscle cardiaque, ce qui les fait passer dans le flux urinaire. Cependant, dans les infections à CoV, le mécanisme de ces médicaments doit encore être exploré (148).

La sévérité du COVID-19 était corrélée négativement avec les niveaux de fer sérique alors qu'elle était corrélée positivement avec la CRP (148).

6 Cholestérol :

Dans notre étude on a noté que 42 % des échantillons de notre population avaient des niveaux effondrés de cholestérol avec une moyenne de 1,315 g/L, ces résultats sont concordants avec celles observées dans une étude à Wenzhou, en Chine, où la moyenne de cholestérol est 1.4 ± 0.034 g/L (153)

Les mécanismes exacts responsables de la baisse des concentrations plasmatiques/sériques de cholestérol chez les patients atteints de COVID-19, en particulier chez ceux qui présentent les formes les plus sévères de la maladie, ne sont pas clairs.(154)

Une réduction des fractions de cholestérol a été précédemment rapportée avec d'autres agents viraux, notamment le virus de l'immunodéficiência humaine 1 (VIH-1). Chez les patients infectés par le VIH-1, une réduction significative des concentrations plasmatiques/sériques de cholestérol HDL a été associée à une altération de la fonction du transporteur A1 dépendant de l'efflux de cholestérol dans les macrophages et à l'activation de la lipase endothéliale et de la phospholipase A2, médiée par un état pro-inflammatoire. Bien que des altérations de ces

transporteurs et enzymes n'aient pas été spécifiquement rapportées chez les patients atteints de COVID-19.(154)

D'autres mécanismes peuvent être impliqués dans ce groupe. Par exemple, on a supposé que l'utilisation accrue du cholestérol pour la synthèse du surfactant pulmonaire, en réponse à l'infection virale et à la réplication dans les poumons, et/ou un mauvais état nutritionnel associé à une capacité de synthèse hépatique réduite, pourraient expliquer, au moins en partie, l'hypocholestérolémie observée dans les cas graves de COVID-19.(154)

7 Triglycérides :

Dans notre étude nous avons remarqué que 36 % des échantillons de notre population présentaient des taux de triglycérides élevés, ce résultat est cohérent avec celles observées dans une étude de 1411 patients hospitalisés avec COVID-19 et un profil lipidique standard où ils ont trouvés une élévation de taux de triglycérides environ de 20%.(155)

Plusieurs études ont décrit des changements rapides du profil lipidique en réponse au COVID-19 et à la progression de la maladie. Par conséquent, un écart important peut exister entre la présence d'une dyslipidémie avant l'infection virale et le moment où les perturbations lipidiques sont détectées au moment de l'hospitalisation(155).

Il est intéressant de noter que les patients présentant une évolution sévère présentaient des taux de triglycérides significativement plus élevés, ce qui suggère que les facteurs associés à l'évolution de COVID 19 influencent les paramètres lipidiques.(155)

Plusieurs explications à ces variations ont été proposées. L'état hypercatabolique et la malnutrition habituelle dans l'infection aiguë doivent jouer un rôle, cependant, le comportement paradoxal des concentrations de triglycérides nécessite une explication plus approfondie. chez les patients atteints de dyslipidémie, l'accumulation de triglycérides entraîne un dysfonctionnement endothélial . Ce dysfonctionnement endothélial peut être accentué dans les infections à COVID-19.(156)

8 Les marqueurs rénal :

8.1 Créatinine et Urée :

Dans notre étude nous avons remarqué que 12% des échantillons de notre population ont un taux de créatinémie élevé et 19 % étaient hyper urémiques, ce résultat est concordant avec Avec d'autre étude : les incidences de créatinine et d'urée sanguin élevés étaient respectivement de 14,4 et 13,1 % (Cheng et al. 2020). Parallèlement, dans une étude multicentrique portant sur 193 patients atteints de la maladie COVID-19, les incidences étaient respectivement de 10 et 14 % (Li et al. 2020). Les incidences plus faibles de créatinine et d'urée sanguine élevée dans autre étude peuvent être dues à l'exclusion des patients COVID-19 ayant des antécédents de maladie rénale chronique.(157)

Dans la littérature ils ont constaté que certains indicateurs sériques de la fonction glomérulaire, notamment l'urée et la CREA étaient nettement plus élevés chez les patients

atteints de COVID-19 sévère (hospitalisés) que chez les patients atteints de COVID-19 léger (non hospitalisés).(158)

que Le mécanisme des lésions rénales consécutives à l'infection par le COVID-19 reste flou, bien que la coexpression des récepteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) et des sérine-protéases transmembranaires (TMPRSS) soit essentielle à l'entrée du SRAS-CoV-2 dans les cellules hôtes (Zhang et al., 2020)(157)

D'autre étude montre que les résultats des lésions rénales étaient similaires à ceux du SARS-CoV 2003, un proche parent du SARS-CoV-2. Ils ont également constaté que les taux sériques d'urée et de CREA qui sont des marqueurs biochimiques de la fonction rénale, étaient significativement élevés chez les patients atteints d'une forme grave de COVID-19, ce qui suggère que l'infection par le SRAS-CoV-2 pourrait endommager le rein, cela correspond à une partie des dernières découvertes et suggère encore que le glomérule pourrait être l'un des organes cibles du coronavirus chez les patients sévères et pourrait être lié à la forte expression de l'ACE2 dans les cellules glomérulaires(158)

8.2 La natrémie :

Dans notre étude on a noté que 33 % des échantillons de notre population avaient des niveaux effondrés de natrémie, ces données sont identiques avec celles observées dans la littérature, où une étude rétrospective du registre HOPE-COVID-19, dont les données ont été recueillies du 1er janvier au 31 avril,2020 mentionner qu'ils ont constaté que l'hyponatrémie à l'admission était fréquente, touchant plus de 20 % des patients, soit 957 sujets au total. A l'inverse, l'hypernatrémie n'a été retrouvée que dans 3,7% des cas, soit 174 sujets au total. Ces données sont en accord avec des rapports antérieurs sur la dysnatrémie , qui trouvent une prévalence plus élevée d'hyponatrémie que d'hypernatrémie (159-161).(162)

Le mécanisme de l'hyponatrémie peut être due soit à une déshydratation soit à un apport excessif en sodium, la première étant plus fréquente(163)

Une autre explication détermine qu'un excès relatif ou absolu d'apport en liquide par rapport à l'apport en soluté (ce dernier se trouvant principalement dans les solides) pourrait favoriser le développement d'une hyponatrémie. Lorsque l'apport en liquide est extrêmement faible et que l'apport en soluté est relativement conservé, une déshydratation et une hypernatrémie peuvent survenir.(162)

L'augmentation de la mortalité chez les patients présentant une hyponatrémie légère/modérée, comme celle observée dans notre groupe de patients, a été attribuée à un effet "marqueur", l'hyponatrémie reflétant la gravité de la maladie sous-jacente, sans influencer directement le pronostic(162)

En outre, les patients atteints d'hypernatrémie, en plus de présenter un taux plus élevé de comorbidités importantes, étaient plus âgés que les patients eunatrémiques. Un mauvais état de santé de base est associé à un plus mauvais pronostic chez les patients gravement malades, et le risque de mortalité à court terme ainsi que de survie réduite à long terme est plus élevé chez les sujets âgés présentant des comorbidités importantes (164, 165). (162)

8.3 La kaliémie :

Une analyse rétrospective a été menée sur 290 patients non admis en soins intensifs et atteints de COVID-19 à l'hôpital universitaire tertiaire de Modène, en Italie montre une hypokaliémie chez 41 % des patients pendant l'hospitalisation.

Par contre nous avons remarqué que 14 % des échantillons de notre population étaient hyperkaliémies, 9 % étaient hypokaliémies, ces résultats sont concordants avec celles observées dans la littérature hypokaliémie (10-15%) (128) .et hyperkaliémie (23%) (166)

Dans la littérature il existe cette étude qui peut expliquer nos résultats, tous d'abord les troubles électrolytiques, en particulier les anomalies du potassium, ont été signalés à plusieurs reprises comme des manifestations cliniques courantes du COVID-19. Ils ont examiné comment le SRAS-CoV-2 peut affecter l'équilibre potassique en altérant l'activité des canaux sodiques épithéliaux (ENaC). La première hypothèse pourrait justifier l'incidence de l'hypokaliémie. L'entrée des cellules du SRAS-CoV-2 par l'intermédiaire de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) peut renforcer l'activité de l'axe classique du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) et entraîner une surproduction d'aldostérone. L'aldostérone est capable d'augmenter l'activité de l'ENaC et de provoquer une perte de potassium dans les cellules épithéliales. Cependant, la sérine protéase transmembranaire de type II (TMPRSS2) est capable d'inhiber l'ENaC, mais elle est utilisée dans le cas de l'entrée des cellules du SRAS-CoV-2, l'ENaC reste donc activée. La deuxième hypothèse décrit l'incidence de l'hyperkaliémie en se basant sur le rôle clé de la furine. La furine est nécessaire pour cliver à la fois la protéine de pointe du SRAS-CoV-2 et les sous-unités ENaC. Si la furine est détournée par le virus, on s'attend à une diminution de l'activité de l'ENaC, ce qui entraîne une rétention des ions potassium et une hyperkaliémie. Étant donné que l'occurrence de l'hypokaliémie est plus élevée que celle de l'hyperkaliémie chez les patients COVID-19, la première hypothèse pourrait avoir un impact plus important sur les niveaux de potassium. D'autres études sont nécessaires pour déterminer le rôle exact des ENaC dans la pathogenèse du SRAS-CoV-2.(167).

III La comparaison entre vague 2020 / vague 2021 :

1 La saturation :

On note que la répartition de la saturation dans la vague 2021 est situé complètement au dessous 80 degré, alors que la majorité de la vague 2020 est répartie au-dessus de 80 degrés, avec 50% de la saturation à 85 degrés.

Les chercheurs ont analysé les données de santé de 43 338 cas positifs de covid-19 en Angleterre entre le 29 mars et le 23 mai 2021. Pendant la période d'étude, 8682 patients ont été infectés par la variante delta et 34 656 par la variante alpha. Bien que la proportion de cas causés par la variante delta ait été de 20 % dans l'ensemble, elle est passée à 74 % des nouveaux cas séquentiels au cours de la semaine commençant le 31 mai 2021.(126)

L'analyse a révélé que 196 (2,3 %) des patients présentant la variante delta contre 764 (2,2 %) des patients présentant la variante alpha ont été hospitalisés dans les 14 jours, ce qui donne un rapport de risque ajusté de 2,26 (intervalle de confiance à 95 % de 1,32 à 3,89).(126)

Le risque d'être hospitalisé pour des soins d'urgence ou d'être admis à l'hôpital dans les 14 jours suivant l'infection par la variante delta était également une fois et demie plus élevé que celui de la variante alpha (rapport de risque ajusté de 1,45, IC à 95 % de 1,08 à 1,95)(126), Ainsi que les patients de la deuxième vague (Delta) présentaient une SpO2 plus faible que les patients de première vague (Alpha)(168).ce qui reflète la gravité de degré de saturation O2 des patients atteints par le variant delta par rapport le Variant alpha dans notre population.

2 CRP :

L'étude présente montre une différence statistiquement significative ($P = 0,000\%$) des valeurs de CRP entre la vague 2020 avec une moyenne de 76,12 et un écart type de 81,05 et la vague 2021 avec une moyenne de 86,46 et un écart type de 70,35.

Nos résultats sont étayés dans la littérature par une étude qui fait une comparaison des valeurs des analyses de laboratoire entre les 2 vagues. Ils ont constaté que le groupe de la deuxième vague était caractérisé par des valeurs plus élevées de biomarqueurs inflammatoires, notamment la protéine C-réactive (CRP) avec un médian 53.8 (1.5–400.0) pour la première vague et 71.2 (1.5–400.0) pour la deuxième vague (169).

On peut constater que nos résultats sont très élevés, mais c'est parce que la plupart de nos patients sont des personnes âgées et que la plupart d'entre eux sont hospitalisés.

La CRP a été un marqueur de substitution pour le degré de cytokines libérées dans le COVID-19, qui est généralement un niveau plus élevé associé à une tempête de cytokines hyperinflammatoire. Les élévations dans ces études spécifiques soutiennent l'hypothèse que la variante Delta est caractérisée par un profil relativement distinct, particulièrement hyperinflammatoire (169).

La kaliémie :

On remarque une distribution large de kaliémie dans la vague 2021, 25% hypo kaliémie 20 % hyperkaliémie et 55% ont une kaliémie normaux par rapport la vague 2020 qui a une distribution concentrée dans les normes.

Nous n'avons trouvé aucune étude qui parle sur la comparaison de la kaliémie entre les variantes Alpha et Delta mais comme nous l'avons dit précédemment, l'entrée des cellules du SRAS-CoV-2 par l'intermédiaire de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) peut renforcer l'activité de l'axe classique du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) et entraîner une surproduction d'aldostérone. L'aldostérone est capable d'augmenter l'activité de l'ENaC et de provoquer une perte de potassium dans les cellules épithéliales.

Alors que dans la littérature on a trouvé que parmi les 17 mutations de la protéine de pointe Delta, les mutations L452R et T478K sont notables parce que les substitutions d'acides aminés

aux positions 452 et 478 ont une affinité accrue de la protéine de pointe pour les récepteurs ACE2(170), ce qui peut s'expliquer les résultats observés dans notre étude

Conclusion :

La COVID-19 est la pire pandémie de ce siècle par son ampleur et sa rapidité, associée à un très grand nombre de décès dans le monde, Les facteurs de risque tels que l'augmentation de l'âge, l'obésité et les comorbidités, déterminent le taux de létalité de l'infection.

L'apparition des signes cliniques s'accompagne de perturbation du bilan biologique. Ce travail a relevé l'évidence que Le bilan biochimique révèle une augmentation de la CRP une hyposidérémie, hyperglycémie, élévation des transaminases, augmentation de la bilirubine et de LDH et également des perturbations de l'équilibre hydro-electrolytique.

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.

Limite de l'étude :

La présente étude souffre principalement de limites suivantes : lorsque nous avons l'intention de réaliser cette mémoire, la vague de coronavirus était terminée, nous n'avons pas de contact direct avec les patients pour obtenir des renseignements complets comme les ATCD, La prise médicamenteuse, le tabac....

Toutefois notre étude n'a porté plus les paramètres : D-dimère, ferritine, vit-D, calcium, Mg, Hb1c et TSH, ceci s'explique par un manque des réactifs, certains n'avaient pas de demande prescrit sur ordonnance par le médecin, ajoutons à cela le manque de traçabilité.

Les perspectives :

Néanmoins les résultats de ce modeste travail constituent les bases d'un travail à poursuivre et à améliorer pour une étude beaucoup plus approfondie, les perspectives futures sont dans un premier temps : refaire la même étude mais pour le variant omicron, décrire la corrélation entre les signes de sévérité et les marqueurs biochimiques, faire une enquête entre le diabète et covid19, l'importance d'un suivi des marqueurs biochimiques pour guider les cliniciens dans la prise en charge des patients.

Résumé :

La maladie à coronavirus 2019 ou COVID-19 est une maladie infectieuse émergente provoquée par un virus SARS-CoV-2, responsable d'une épidémie mondiale ayant débuté en décembre 2019 en Chine. La cible principale du virus SARS-CoV-2 est les poumons ce qui provoque le syndrome de détresse respiratoire aigue, mais des dommages multisystémiques sont possibles. Cette étude a déterminé le profil biochimique des patients atteints par le COVID-19 dans le contexte de la pandémie actuelle.

Le covid provoque une tempête sur les valeurs des paramètres biochimiques chez les patients, Ce qui peut s'expliquer par des changements différents et significatifs, en particulier les changements initiaux de la CRP (81,9%) et de la LDH (61%), qui reflètent une inflammation excessive, accompagnée de perturbations du métabolisme glucidique et lipidique, se manifestant dans les taux de glycémie (53%), de triglycérides(36%) et de cholestérol(42%), et des troubles électrolytiques par déséquilibre sodique(33%) et potassique (9-14%).

Une comparaison entre les variantes alpha et delta a montré que cette dernière se caractérisait par des valeurs plus élevées de biomarqueurs inflammatoires et le risque d'être admis aux urgences ou hospitalisé dans les 14 jours Il était également une fois et demie plus élevé que le variant alpha après infection par le variant delta.

Le suivi des marqueurs biochimiques chez les patients hospitalisés peut améliorer le pouvoir prédictif du pronostic et guider les cliniciens dans la prise en charge des patients.

Abstract

Coronavirus 2019 or COVID-19 is an emerging infectious disease caused by a SARS-CoV-2 virus, responsible for a global epidemic that began in December 2019 in China. The primary target of SARS-CoV2 virus is the lungs which cause acute respiratory distress syndrome, but multisystem damage is possible. This study determined the biochemical profile of COVID-19 patients in the context of the current pandemic.

Covid is causing a storm over biochemical parameter values in patients, which can be explained by different and significant changes, especially the initial changes in CRP (81.9%) and LDH (61%), which reflect excessive inflammation, accompanied by disturbances in carbohydrate and lipid metabolism, occurs in blood glucose levels (53%), triglycerides (36%) and cholesterol (42%), and electrolyte disorders due to sodium imbalance (33%) and potassium (9-14%).

A comparison between the alpha and delta variants showed that the latter was characterized by higher values of inflammatory biomarkers and the risk of being admitted to the emergency room or hospitalized within 14 days It was also one and a half times higher than the alpha variant after infection by the delta variant..

Monitoring biochemical markers in hospitalized patients can improve the predictive power of prognosis and guide clinicians in patient management.

الملخص

يعد مرض فيروس كورونا 2019 أو COVID-19 مرضاً معدياً ناشئاً يسببه فيروس SARS-CoV-2 ، وهو المسؤول عن الوباء العالمي الذي بدأ في ديسمبر 2019 في الصين. الهدف الرئيسي لفيروس SARS-CoV-2 هو الرئتين، حيث يتسبب بمتلازمة الضائقة التنفسية الحادة، ولكن يمكن ان يحدث ضرر على مستوى جميع الأجهزة. حددت هذه الدراسة الملامح البيوكيميائية للمرضى المصابين بـ COVID-19 في سياق الوباء الحالي.

يتسبب كوفيد في حدوث عاصفة على قيم العوامل البيوكيميائية لدى المرضى ، والتي يمكن تفسيرها من خلال تغييرات مختلفة وهامة ، لا سيما التغييرات الأولية في CRP (81.9) و LDH (61%) ، والتي تعكس الالتهاب المفرط ، المصحوب. عن طريق اضطرابات التمثيل الغذائي للغلوسيدات والدهون ، والتي تظهر في كل من نسبة السكر في الدم (53%) ، والدهون الثلاثية (36%) ومستويات الكوليسترول (42%) ، واضطرابات الكهارل بسبب الصوديوم (33%) والبوتاسيوم (9-14%) اختلال التوازن . أظهرت المقارنة بين متغيري ألفا ودلتا أن الأخير يتميز بقيم أعلى على مستوى المركبات البيوكيميائية الالتهابية بالإضافة الى ان خطر دخول غرفة الطوارئ أو دخول المستشفى في غضون 14 يوماً كان أعلى بمرّة ونصف من مؤشر ألفا.

يمكن أن تؤدي مراقبة المركبات البيوكيميائية في المرضى المقيمين في المستشفى إلى تحسين القدرة التنبؤية للتشخيص وتوجيه الأطباء في إتخاذ القرارات العلاجية للمرضى.

Références bibliographique:

1. CanCOVID network TC, Sheppard D. COVID symptoms and disease. In: CanCOVID State of the science, RVOCAF, Symptoms-and-disease.pdf.
2. Parthasarathy P, Vivekanandan S. An extensive study on the COVID-19 pandemic, an emerging global crisis: Risks, transmission, impacts and mitigation. *Journal of infection and public health*. 2021;14(2):249-59.
3. Seyed Hosseini E, Riahi Kashani N, Nikzad H, Azadbakht J, Hassani Bafrani H, Haddad Kashani H. The novel coronavirus Disease-2019 (COVID-19): Mechanism of action, detection and recent therapeutic strategies. *Virology*. 2020;551:1-9.
4. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol*. 2021;19(3):141-54.
5. Koyama T, D. Platt, and L. Parid. Variant analysis of SARS-CoV-2 genomes. 98: *Bull World Health Organ*; 2020. p. p. 495-504.
6. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-80.e8.
7. Wang Q, Zhang Y, Wu L, Niu S, Song C, Zhang Z, et al. Structural and Functional Basis of SARS-CoV-2 Entry by Using Human ACE2. *Cell*. 2020;181(4):894-904.e9.
8. Wu C, Liu Y, Yang Y, Zhang P, Zhong W, Wang Y, et al. Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods. *Acta pharmaceutica Sinica B*. 2020;10(5):766-88.
9. Combadière B. Immunité adaptative contre le virus SARS-CoV-2. *médecine/sciences*. 2020;36(10):908-13.
10. Bonny V, Maillard A, Mousseaux C, Plaçais L, Richier Q. COVID-19: physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages. *La Revue de médecine interne*. 2020;41(6):375-89.
11. ILIAS MEM. FACTEURS PRÉDICTIONNELS DE MORTALITÉ ET L'APPORT DU LOPINAVIR/RITONAVIR ET DE L'ANAKINRA CHEZ LES MALADES COVID-19 GRAVES.
12. Djouad M, Hafiane C, Karouche S. Approche épidémiologique sur le Sars COV-2 dans la commune D'Oum El Bouaghi et étude des activités biologique de l'espèce Zingiber officinale. 2021.
13. Wong JY, Kelly H, Ip DK, Wu JT, Leung GM, Cowling BJ. Case fatality risk of influenza A (H1N1pdm09): a systematic review. *Epidemiology*. 2013;24(6):830-41.
14. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet (London, England)*. 2020;395(10223):497-506.
15. Meyerowitz EA, Richterman A, Gandhi RT, Sax PE. Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors. *Ann Intern Med*. 2021;174(1):69-79.
16. Bosco-Lauth AM, Hartwig AE, Porter SM, Gordy PW, Nehring M, Byas AD, et al. Experimental infection of domestic dogs and cats with SARS-CoV-2: Pathogenesis, transmission, and response to reexposure in cats. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(42):26382-8.
17. Boyton RJ, Altmann DM. Risk of SARS-CoV-2 reinfection after natural infection. *Lancet*. 2021;397(10280):1161-3.
18. Slezak J, Bruxvoort K, Fischer H, Broder B, Ackerson B, Tartof S. Rate and severity of suspected SARS-Cov-2 reinfection in a cohort of PCR-positive COVID-19 patients. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2021;27(12):1860.e7-.e10.
19. Dhouib W, Maatoug J, Ayouni I, Zammit N, Ghammem R, Fredj SB, et al. The incubation period during the pandemic of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 2021;10(1):101.

20. Balasubramanian S, Rao NM, Goenka A, Roderick M, Ramanan AV. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Children - What We Know So Far and What We Do Not. *Indian Pediatr.* 2020;57(5):435-42.
21. Coopersmith CM, Antonelli M, Bauer SR, Deutschman CS, Evans LE, Ferrer R, et al. The Surviving Sepsis Campaign: Research Priorities for Coronavirus Disease 2019 in Critical Illness. *Crit Care Med.* 2021;49(4):598-622.
22. Kaafarani HMA, El Moheb M, Hwabejire JO, Naar L, Christensen MA, Breen K, et al. Gastrointestinal Complications in Critically Ill Patients With COVID-19. *Ann Surg.* 2020;272(2):e61-e2.
23. Martinez-Rojas MA, Vega-Vega O, Bobadilla NA. Is the kidney a target of SARS-CoV-2? *Am J Physiol Renal Physiol.* 2020;318(6):F1454-f62.
24. Zhou X, Cheng Z, Luo L, Zhu Y, Lin W, Ming Z, et al. Incidence and impact of disseminated intravascular coagulation in COVID-19 a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res.* 2021;201:23-9.
25. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet.* 2021;397(10270):220-32.
26. Taquet M, Geddes JR, Husain M, Luciano S, Harrison PJ. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *Lancet Psychiatry.* 2021;8(5):416-27.
27. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.
28. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *Jama.* 2020;324(8):782-93.
29. Gandhi RT, Lynch JB, Del Rio C. Mild or Moderate Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(18):1757-66.
30. Xiao SY, Wu Y, Liu H. Evolving status of the 2019 novel coronavirus infection: Proposal of conventional serologic assays for disease diagnosis and infection monitoring. *Journal of medical virology.* 2020;92(5):464-7.
31. Yu F, Du L, Ojcius DM, Pan C, Jiang S. Measures for diagnosing and treating infections by a novel coronavirus responsible for a pneumonia outbreak originating in Wuhan, China. *Microbes and infection.* 2020;22(2):74-9.
32. Xiao AT, Gao C, Zhang S. Profile of specific antibodies to SARS-CoV-2: The first report. *The Journal of infection.* 2020;81(1):147-78.
33. Millán-Oñate J, Rodríguez-Morales AJ, Camacho-Moreno G, Mendoza-Ramírez H, Rodríguez-Sabogal IA, Álvarez-Moreno C. A new emerging zoonotic virus of concern: the 2019 novel Coronavirus (SARS CoV-2). *Infectio.* 2020;24(3):187-92.
34. Binnicker MJ. Emergence of a Novel Coronavirus Disease (COVID-19) and the Importance of Diagnostic Testing: Why Partnership between Clinical Laboratories, Public Health Agencies, and Industry Is Essential to Control the Outbreak. *Clinical chemistry.* 2020;66(5):664-6.
35. Cohen J, Kupferschmidt K. Labs scramble to produce new coronavirus diagnostics. *Science (New York, NY).* 2020;367(6479):727.
36. Matusik É, Ayadi M, Picard N. [COVID-19, management, therapeutic and vaccine approaches]. *Actual Pharm.* 2020;59(599):27-33.
37. Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384(8):693-704.
38. AIFA. LMWH in adult COVID-19 patients [Eparine a basso peso molecolare nei pazienti adulti con COVID-19]. 2020.

39. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *Journal of thrombosis and haemostasis*. 2020;18(5):1094-9.
40. Stasi C, Fallani S, Voller F, Silvestri C. Treatment for COVID-19: An overview. *European journal of pharmacology*. 2020;889:173644.
41. Singh AK, Singh A, Singh R, Misra A. Molnupiravir in COVID-19: A systematic review of literature. *Diabetes Metab Syndr*. 2021;15(6):102329.
42. Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, Kovalchuk E, Gonzalez A, Delos Reyes V, et al. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. *N Engl J Med*. 2022;386(6):509-20.
43. Mahase E. Covid-19: Pfizer's paxlovid is 89% effective in patients at risk of serious illness, company reports. *Bmj*. 2021;375:n2713.
44. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 2020;30(3):269-71.
45. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med*. 2020;383(19):1813-26.
46. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, Marks KM, Bruno R, Montejano R, et al. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(19):1827-37.
47. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, Arribas López JR, Cattelan AM, Soriano Viladomiu A, et al. Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2020;324(11):1048-57.
48. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(19):1787-99.
49. Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res*. 2020;178:104787.
50. López-Medina E, López P, Hurtado IC, Dávalos DM, Ramirez O, Martínez E, et al. Effect of Ivermectin on Time to Resolution of Symptoms Among Adults With Mild COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2021;325(14):1426-35.
51. Joyner MJ, Senefeld JW, Klassen SA, Mills JR, Johnson PW, Theel ES, et al. Effect of Convalescent Plasma on Mortality among Hospitalized Patients with COVID-19: Initial Three-Month Experience. *medRxiv*. 2020.
52. Joyner MJ, Bruno KA, Klassen SA, Kunze KL, Johnson PW, Lesser ER, et al. Safety Update: COVID-19 Convalescent Plasma in 20,000 Hospitalized Patients. *Mayo Clin Proc*. 2020;95(9):1888-97.
53. Simonovich VA, Burgos Pratz LD, Scibona P, Beruto MV, Vallone MG, Vázquez C, et al. A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia. *N Engl J Med*. 2021;384(7):619-29.
54. Li L, Zhang W, Hu Y, Tong X, Zheng S, Yang J, et al. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2020;324(5):460-70.
55. Convalescent plasma in the management of moderate covid-19 in adults in India: open label phase II multicentre randomised controlled trial (PLACID Trial). *Bmj*. 2020;371:m4232.
56. Wibmer CK, Ayres F, Hermanus T, Madzivhandila M, Kgagudi P, Oosthuysen B, et al. SARS-CoV-2 501Y.V2 escapes neutralization by South African COVID-19 donor plasma. *Nature medicine*. 2021;27(4):622-5.
57. Wang P, Nair MS, Liu L, Iketani S, Luo Y, Guo Y, et al. Antibody resistance of SARS-CoV-2 variants B.1.351 and B.1.1.7. *Nature*. 2021;593(7857):130-5.
58. Baum A, Ajithdoss D, Copin R, Zhou A, Lanza K, Negron N, et al. REGN-COV2 antibodies prevent and treat SARS-CoV-2 infection in rhesus macaques and hamsters. *Science (New York, NY)*. 2020;370(6520):1110-5.

59. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, Ali S, Gao H, Bhore R, et al. REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384(3):238-51.
60. Yuen CK, Lam JY, Wong WM, Mak LF, Wang X, Chu H, et al. SARS-CoV-2 nsp13, nsp14, nsp15 and orf6 function as potent interferon antagonists. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):1418-28.
61. Ranieri VM, Pettilä V, Karvonen MK, Jalkanen J, Nightingale P, Brealey D, et al. Effect of Intravenous Interferon β -1a on Death and Days Free From Mechanical Ventilation Among Patients With Moderate to Severe Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *Jama.* 2020;323(8):725-33.
62. Monk PD, Marsden RJ, Tear VJ, Brookes J, Batten TN, Mankowski M, et al. Safety and efficacy of inhaled nebulised interferon beta-1a (SNG001) for treatment of SARS-CoV-2 infection: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med.* 2021;9(2):196-206.
63. Huet T, Beaussier H, Voisin O, Jouveshomme S, Dauriat G, Lazareth I, et al. Anakinra for severe forms of COVID-19: a cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2020;2(7):e393-e400.
64. Conti P, Ronconi G, Caraffa A, Gallenga CE, Ross R, Frydas I, et al. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2020;34(2):327-31.
65. Cellina M, Orsi M, Bombaci F, Sala M, Marino P, Oliva G. Favorable changes of CT findings in a patient with COVID-19 pneumonia after treatment with tocilizumab. *Diagn Interv Imaging.* 2020;101(5):323-4.
66. Michot JM, Albiges L, Chaput N, Saada V, Pommeret F, Griscelli F, et al. Tocilizumab, an anti-IL-6 receptor antibody, to treat COVID-19-related respiratory failure: a case report. *Ann Oncol.* 2020;31(7):961-4.
67. Richardson P, Griffin I, Tucker C, Smith D, Oechsle O, Phelan A, et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet.* 2020;395(10223):e30-e1.
68. Stebbing J, Phelan A, Griffin I, Tucker C, Oechsle O, Smith D, et al. COVID-19: combining antiviral and anti-inflammatory treatments. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(4):400-2.
69. Cao Y, Wei J, Zou L, Jiang T, Wang G, Chen L, et al. Ruxolitinib in treatment of severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A multicenter, single-blind, randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(1):137-46.e3.
70. Roschewski M, Lionakis MS, Sharman JP, Roswarski J, Goy A, Monticelli MA, et al. Inhibition of Bruton tyrosine kinase in patients with severe COVID-19. *Sci Immunol.* 2020;5(48).
71. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med.* 2020;383(27):2603-15.
72. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med.* 2021;384(5):403-16.
73. Sadoff J, Gray G, Vandebosch A, Cárdenas V, Shukarev G, Grinsztejn B, et al. Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26.COV2.S Vaccine against Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384(23):2187-201.
74. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet.* 2021;397(10269):99-111.
75. Shinde V, Bhikha S, Hoosain Z, Archary M, Bhorat Q, Fairlie L, et al. Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant. *N Engl J Med.* 2021;384(20):1899-909.
76. Dunkle LM, Kotloff KL, Gay CL, Áñez G, Adelglass JM, Barrat Hernández AQ, et al. Efficacy and Safety of NVX-CoV2373 in Adults in the United States and Mexico. *N Engl J Med.* 2022;386(6):531-43.
77. Saiag E, Goldshmidt H, Sprecher E, Ben-Ami R, Bomze D. Immunogenicity of a BNT162b2 vaccine booster in health-care workers. *Lancet Microbe.* 2021;2(12):e650.
78. Munro APS, Janani L, Cornelius V, Aley PK, Babbage G, Baxter D, et al. Safety and immunogenicity of seven COVID-19 vaccines as a third dose (booster) following two doses of ChAdOx1 nCov-19 or BNT162b2 in the UK (COV-BOOST): a blinded, multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet.* 2021;398(10318):2258-76.

79. Daoust JF. Elderly people and responses to COVID-19 in 27 Countries. *PLoS one*. 2020;15(7):e0235590.
80. Le HT, Nguyen LV, Tran DM, Do HT, Tran HT, Le YT, et al. The first infant case of COVID-19 acquired from a secondary transmission in Vietnam. *The Lancet Child & adolescent health*. 2020;4(5):405-6.
81. Zeng LK, Tao XW, Yuan WH, Wang J, Liu X, Liu ZS. [First case of neonate infected with novel coronavirus pneumonia in China]. *Zhonghua er ke za zhi = Chinese journal of pediatrics*. 2020;58(0):E009.
82. Chen Y, Peng H, Wang L, Zhao Y, Zeng L, Gao H, et al. Infants Born to Mothers With a New Coronavirus (COVID-19). *Frontiers in pediatrics*. 2020;8:104.
83. Peng Z, Wang J, Mo Y, Duan W, Xiang G, Yi M, et al. Unlikely SARS-CoV-2 vertical transmission from mother to child: A case report. *Journal of infection and public health*. 2020;13(5):818-20.
84. Cao YC, Deng QX, Dai SX. Remdesivir for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 causing COVID-19: An evaluation of the evidence. *Travel medicine and infectious disease*. 2020;35:101647.
85. Davies NG, Klepac P, Liu Y, Prem K, Jit M, Eggo RM. Age-dependent effects in the transmission and control of COVID-19 epidemics. *Nature medicine*. 2020;26(8):1205-11.
86. Quilty BJ, Clifford S, Flasche S, Eggo RM. Effectiveness of airport screening at detecting travellers infected with novel coronavirus (2019-nCoV). *Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*. 2020;25(5).
87. Sharma A, Ahmad Farouk I, Lal SK. COVID-19: A Review on the Novel Coronavirus Disease Evolution, Transmission, Detection, Control and Prevention. *Viruses*. 2021;13(2).
88. Pratt C, Cornely K. *Biochimie: De Boeck Supérieur*; 2019.
89. Hessenbruch A. *Reader's Guide to the History of Science*: Taylor & Francis; 2013.
90. Hamblin JD. *Science in the Early Twentieth Century: An Encyclopedia*: ABC-CLIO; 2005.
91. Holmes FL. *Lavoisier and the Chemistry of Life: An Exploration of Scientific Creativity*: University of Wisconsin Press; 1985.
92. Amsler M. *The Languages of Creativity: Models, Problem-solving, Discourse*: University of Delaware Press; 1986.
93. Horton D. *Advances in Carbohydrate Chemistry and Biochemistry*: Elsevier Science; 2013.
94. Kleinkauf H, von Döhren H, Jaenicke L. *The Roots of Modern Biochemistry: Fritz Lippmann's Squiggle and its Consequences*: De Gruyter; 2011.
95. BENLAMKADDEM T. PLACE DU DOSAGE DES MARQUEURS BIOCHIMIQUES DANS L'INFECTION COVID-19 2021.
96. Ibrahim HM, El-Zahrani MS. EFFECT OF CHLORPYRIFOS TOXICITY ON SOME BIOCHEMICAL PARAMETERS IN SERUM OF QUAIL (*Coturnix coturnix japonica*). *Journal of Plant Protection and Pathology*. 2007;32(5):3759-70.
97. Flegg HM. Ames award lecture 1972. An investigation of the determination of serum cholesterol by an enzymatic method. *Annals of Clinical Biochemistry*. 1973;10(1-6):79-84.
98. Hind C, Pepys P. The role of serum C-reactive protein (CRP) measurement in clinical practice. *Int Med*. 1984;5:112-51.
99. Van Leeuwen MA, Van Rijswijk MH. Acute phase proteins in the monitoring of inflammatory disorders. *Baillière's clinical rheumatology*. 1994;8(3):531-52.
100. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease. *Circulation*. 1998;97(5):425-8.
101. Ridker PM, Buring JE, Shih J, Matias M, Hennekens CH. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation*. 1998;98(8):731-3.

102. Ridker PM, Glynn RJ, Hennekens CH. C-reactive protein adds to the predictive value of total and HDL cholesterol in determining risk of first myocardial infarction. *Circulation*. 1998;97(20):2007-11.
103. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *New England journal of medicine*. 1997;336(14):973-9.
104. Vaidya HC, Beatty B. Eliminating interference from heterophilic antibodies in a two-site immunoassay for creatine kinase MB by using F (ab')₂ conjugate and polyclonal mouse IgG. *Clinical chemistry*. 1992;38(9):1737-42.
105. Tracy RP, Lemaitre RN, Psaty BM, Ives DG, Evans RW, Cushman M, et al. Relationship of C-reactive protein to risk of cardiovascular disease in the elderly: results from the Cardiovascular Health Study and the Rural Health Promotion Project. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 1997;17(6):1121-7.
106. Macy EM, Hayes TE, Tracy RP. Variability in the measurement of C-reactive protein in healthy subjects: implications for reference intervals and epidemiological applications. *Clinical chemistry*. 1997;43(1):52-8.
107. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon III RO, Criqui M, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *circulation*. 2003;107(3):499-511.
108. Shaw M, Stromme H, London L, Theodorsen L. Part-4 IFCC method for gamma glutamyltransferase. *Clin Chem Clin Biochem*. 1983;21:633-46.
109. Rollason J, Pincherle G, Robinson D. Serum gamma glutamyl transpeptidase in relation to alcohol consumption. *Clinica Chimica Acta*. 1972;39(1):75-80.
110. Rosalki SB, Rau D. Serum γ -glutamyl transpeptidase activity in alcoholism. *Clinica chimica acta*. 1972;39(1):41-7.
111. Burtis CA, Ashwood ER. *Tietz textbook of clinical chemistry*: Amer Assn for Clinical Chemistry; 1994.
112. Ashwood ER, Aldrich JE, Tietz NW. *Tietz fundamentals of clinical chemistry*: Saunders; 1996.
113. Smith FE, Herbert J, Gaudin J, Hennessy DJ, Reid GR. Serum iron determination using ferene triazine. *Clinical biochemistry*. 1984;17(5):306-10.
114. Higgins T. Novel chromogen for serum iron determinations. *Clinical chemistry*. 1981;27(9):1619-20.
115. Artiss JD, Vinogradov S, Zak B. Spectrophotometric study of several sensitive reagents for serum iron. *Clinical biochemistry*. 1981;14(6):311-5.
116. Artiss JD, Strandbergh DR, Zak B. Study of continuous flow automation for serum iron on comparing several sensitive reagents. *Microchemical Journal*. 1983;28(2):275-84.
117. Kunst A. UV-methods with hexokinase and glucose-6-phosphate dehydrogenase. *Methods of enzymatic analysis*. 1984:163-72.
118. Henry J. *Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods, Twentieth*. WB Saunders Company, Philadelphia, PA, USA; 2001.
119. Bergmeyer H, Scheibe P, Wahlefeld A. Optimization of methods for aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase. *Clinical chemistry*. 1978;24(1):58-73.
120. Purnamadewi WJ. Kadar N-Terminal Pro Brain Natriuretic Peptide dan Skor National Institutes of Health Stroke Scale sebagai Prediktor Functional Outcome Pasien Stroke Iskemik Fase Akut: UNS (Sebelas Maret University); 2017.
121. Bergmeyer H, Bowes Jr G, Hörder M, Moss D. Provisional recommendations on IFCC methods for the measurement of catalytic concentrations of enzymes Part 2. IFCC method for aspartate aminotransferase. *Clinica Chimica Acta*. 1976;70(2):F19-F42.

122. Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE. Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics - E-Book: Elsevier Health Sciences; 2012.
123. Talke H. Enzymatische harnstoffbestimmung im blut und serum im optischen test nach Warburg. *Klin Wochschr.* 1965;43:174.
124. Levin A, Stevens PE, Bilous RW, Coresh J, De Francisco AL, De Jong PE, et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney international supplements.* 2013;3(1):1-150.
125. Narva AS, Briggs M. The National Kidney Disease Education Program: improving understanding, detection, and management of CKD. *American journal of kidney diseases.* 2009;53(3):S115-S20.
126. Wise J. Covid-19: Delta variant doubles risk of hospital admission compared with alpha variant, study shows. *British Medical Journal Publishing Group;* 2021.
127. Plaçais L, Richier Q. [COVID-19: Clinical, biological and radiological characteristics in adults, infants and pregnant women. An up-to-date review at the heart of the pandemic]. *Rev Med Interne.* 2020;41(5):308-18.
128. Louhaichi S, Allouche A, Baili H, Jrad S, Radhouani A, Greb D, et al. Features of patients with 2019 novel coronavirus admitted in a pneumology department: The first retrospective Tunisian case series. *Tunis Med.* 2020;98(4):261-5.
129. Guan W-j, Ni Z-y, Hu Y, Liang W-h, Ou C-q, He J-x, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *New England journal of medicine.* 2020;382(18):1708-20.
130. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Internal Medicine,* 180 (7), 934-943. 2020.
131. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The lancet.* 2020;395(10229):1054-62.
132. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *Jama.* 2020;323(16):1574-81.
133. Zhang J-j, Dong X, Cao Y-y, Yuan Y-d, Yang Y-b, Yan Y-q, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy.* 2020;75(7):1730-41.
134. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China. *Jama.* 2020;323(11):1061-9.
135. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The lancet.* 2020;395(10223):507-13.
136. Wu J, Wu X, Zeng W, Guo D, Fang Z, Chen L, et al. Chest CT findings in patients with coronavirus disease 2019 and its relationship with clinical features. *Investigative radiology.* 2020;55(5):257.
137. Ikeagwulonu RC, Ugwu NI, Ezeonu CT, Ikeagwulonu ZC, Uro-Chukwu HC, Asiegbu UV, et al. C-Reactive Protein and Covid-19 Severity: A Systematic Review. *West Afr J Med.* 2021;Vol. 38(10):1011-23.
138. Chen W, Zheng KI, Liu S, Yan Z, Xu C, Qiao Z. Plasma CRP level is positively associated with the severity of COVID-19. *Annals of clinical microbiology and antimicrobials.* 2020;19(1):1-7.
139. Wu C, Chen X, Cai Y, Zhou X, Xu S, Huang H, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA internal medicine.* 2020;180(7):934-43.

140. Ilias I, Zabuliene L. Hyperglycemia and the novel Covid-19 infection: Possible pathophysiologic mechanisms. *Medical hypotheses*. 2020;139:109699.
141. Kumar-M P, Mishra S, Jha DK, Shukla J, Choudhury A, Mohindra R, et al. Coronavirus disease (COVID-19) and the liver: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Hepatology international*. 2020;14(5):711-22.
142. Yamada J, Tomiyama H, Yambe M, Koji Y, Motobe K, Shiina K, et al. Elevated serum levels of alanine aminotransferase and gamma glutamyltransferase are markers of inflammation and oxidative stress independent of the metabolic syndrome. *Atherosclerosis*. 2006;189(1):198-205.
143. Huang Y, Guo L, Chen J, Wu M, Zhang C, Liu Z, et al. Serum lactate dehydrogenase level as a prognostic factor for COVID-19: A retrospective study based on a large sample size. *Frontiers in medicine*. 2021;8.
144. Huang Y, Guo L, Chen J, Wu M, Zhang C, Liu Z, et al. Serum Lactate Dehydrogenase Level as a Prognostic Factor for COVID-19: A Retrospective Study Based on a Large Sample Size. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:671667.
145. Poggiali E, Zaino D, Immovilli P, Rovero L, Losi G, Dacrema A, et al. Lactate dehydrogenase and C-reactive protein as predictors of respiratory failure in CoVID-19 patients. *Clinica chimica acta*. 2020;509:135-8.
146. Bastin A, Shiri H, Zanganeh S, Fooladi S, Momeni Moghaddam MA, Mehrabani M, et al. Iron Chelator or Iron Supplement Consumption in COVID-19? The Role of Iron with Severity Infection. *Biol Trace Elem Res*. 2021:1-11.
147. Fleming RE. Iron and inflammation: cross-talk between pathways regulating hepcidin. *Journal of Molecular Medicine*. 2008;86(5):491-4.
148. Bastin A, Shiri H, Zanganeh S, Fooladi S, Momeni Moghaddam MA, Mehrabani M, et al. Iron chelator or iron supplement consumption in COVID-19? The role of iron with severity infection. *Biological trace element research*. 2021:1-11.
149. Drakesmith H, Prentice A. Viral infection and iron metabolism. *Nature Reviews Microbiology*. 2008;6(7):541-52.
150. Nairz M, Schroll A, Sonnweber T, Weiss G. The struggle for iron—a metal at the host–pathogen interface. *Cellular microbiology*. 2010;12(12):1691-702.
151. Zhang Q, Huang X. Induction of interleukin-6 by coal containing bioavailable iron is through both hydroxyl radical and ferryl species. *Journal of biosciences*. 2003;28(1):95-100.
152. Dalamaga M, Karampela I, Mantzoros CS. Commentary: Could iron chelators prove to be useful as an adjunct to COVID-19 Treatment Regimens? *Metabolism*. 2020;108:154260.
153. Hu X, Chen D, Wu L, He G, Ye W. Low serum cholesterol level among patients with COVID-19 infection in Wenzhou, China. *China (February 21, 2020)*. 2020.
154. Zinellu A, Paliogiannis P, Fois AG, Solidoro P, Carru C, Mangoni AA. Cholesterol and triglyceride concentrations, COVID-19 severity, and mortality: a systematic review and meta-analysis with meta-regression. *Frontiers in public health*. 2021;9.
155. Masana L, Correig E, Ibarretxe D, Anoro E, Arroyo JA, Jericó C, et al. Low HDL and high triglycerides predict COVID-19 severity. *Scientific reports*. 2021;11(1):1-9.
156. Hariyanto TI, Kurniawan A. Dyslipidemia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2020;14(5):1463-5.
157. Chen S, Li J, Liu Z, Chen D, Zhou L, Hu D, et al. Comparing the Value of Cystatin C and Serum Creatinine for Evaluating the Renal Function and Predicting the Prognosis of COVID-19 Patients. *Frontiers in Pharmacology*. 2021;12:587816.
158. Xiang J, Wen J, Yuan X, Xiong S, Zhou X, Liu C, et al. Potential biochemical markers to identify severe cases among COVID-19 patients. *MedRxiv*. 2020.
159. Nair V, Niederman MS, Masani N, Fishbane S. Hyponatremia in community-acquired pneumonia. *American journal of nephrology*. 2007;27(2):184-90.

160. Krüger S, Ewig S, Giersdorf S, Hartmann O, Frechen D, Rohde G, et al. Dysnatremia, vasopressin, atrial natriuretic peptide and mortality in patients with community-acquired pneumonia: results from the german competence network CAPNETZ. *Respiratory Medicine*. 2014;108(11):1696-705.
161. Müller M, Schefold JC, Guignard V, Exadaktylos AK, Pfortmueller CA. Hyponatraemia is independently associated with in-hospital mortality in patients with pneumonia. *European journal of internal medicine*. 2018;54:46-52.
162. Ruiz-Sánchez JG, Núñez-Gil IJ, Cuesta M, Rubio MA, Maroun-Eid C, Arroyo-Espliguero R, et al. Prognostic impact of hyponatremia and hypernatremia in COVID-19 pneumonia. A HOPE-COVID-19 (health outcome predictive evaluation for COVID-19) registry analysis. *Frontiers in endocrinology*. 2020;11:599255.
163. Nigro N, Winzeler B, Suter-Widmer I, Schuetz P, Arici B, Bally M, et al. Copeptin levels and commonly used laboratory parameters in hospitalised patients with severe hypernatraemia-the "Co-MED study". *Critical Care*. 2018;22(1):1-9.
164. Meinders AJ, van der Hoeven JG, Meinders AE. The outcome of prolonged mechanical ventilation in elderly patients: are the efforts worthwhile? *Age and Ageing*. 1996;25(5):353-6.
165. Flaatten H, De Lange D, Artigas A, Bin D, Moreno R, Christensen S, et al. The status of intensive care medicine research and a future agenda for very old patients in the ICU. *Intensive care medicine*. 2017;43(9):1319-28.
166. Mohamed MM, Lukitsch I, Torres-Ortiz AE, Walker JB, Varghese V, Hernandez-Arroyo CF, et al. Acute kidney injury associated with coronavirus disease 2019 in urban New Orleans. *Kidney360*. 2020;10.34067/KID. 0002652020.
167. Noori M, Nejadghaderi SA, Sullman MJ, Carson-Chahhoud K, Ardalan M, Kolahi A-A, et al. How SARS-CoV-2 might affect potassium balance via impairing epithelial sodium channels? *Molecular biology reports*. 2021;48(9):6655-61.
168. Khedar RS, Mittal K, Ambaliya HC, Mathur A, Gupta JB, Sharma KK, et al. Greater Covid-19 severity and mortality in hospitalized patients in second (Delta variant) wave compared to the first: Single centre prospective study in India. *medRxiv*. 2021.
169. Bhakta S, Sanghavi DK, Johnson PW, Kunze KL, Neville MR, Wadei HM, et al. Clinical and laboratory profiles of the SARS-CoV-2 Delta variant compared with pre-Delta variants. *International Journal of Infectious Diseases*. 2022;120:88-95.
170. Moghaddar M, Radman R, Macreadie I. Severity, Pathogenicity and Transmissibility of Delta and Lambda Variants of SARS-CoV-2, Toxicity of Spike Protein and Possibilities for Future Prevention of COVID-19. *Microorganisms*. 2021;9(10).

