

LISTE DES SIGLES ET ABREVIATIONS

ACE 2	: Angiotensine 2 enzyme de conversion
ARN	: Acide ribonucléique
ARNm	: Acide ribonucléique messager
BSL-3	: Niveau de biosécurité 3
CD	: Cluster de différenciation
CDC	: Centre de contrôle des maladies
CoV	: Coronavirus
COVID 19	: Coronavirus disease 2019
CPE	: Effet cytopathique
CRP	: C-reactive protein (protéine C-réactive)
ELISA	: Enzyme-linked immunosorbent assay (dosage d'immunoabsorption par enzyme liée)
GLDH	: Glutamate déshydrogénase
GR	: globule rouge
Ht	: hématocrite
IgG	: Immunoglobuline G
IgM	: Immunoglobuline M
IL	: Interleukine
INF	: Interféron
MERS CoV	: Syndrome respiratoire du Moyen- Orient CoronaVirus
OMS	: Organisation mondiale de la santé
ORF	: Phase ouverte de lecture/ open reading frame
PCR	: Réaction de polymérisation en chaîne
PCT	: Procalcitonine
PFU	: Unité de formation des plaques
Protéine S	: Protéine spike

RBD	: Receptor Binding site (récepteur de liaison)
RT- PCR	: Reverse Transcriptase – Réaction de polymérisation en chaîne
SARS-CoV-2	: Syndrome respiratoire aigüe sévère coronavirus 2
TCID50	: Dose de tissu de culture infecté
TMPRSS 2	: Protéase transmembranaire à Sérine 2
TNF	: facteur de nécrose tumorale
VGM	: Volume globulaire moyen

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Représentation schématique de la structure du SARS-CoV-2	4
Figure 2 : Cycle de multiplication du Sars-Cov-2	8
Figure 3 : Finecare, wondfo Biotech (Guangzhou, China)	28
Figure 4 : Automate A15 Chemistry Analyzer, BioSystems (Espagne, Barcelone)	30
Figure 5 : ABX Micros ES 60, Horiba (Japon, Kyoto)	33
Figure 6 : Répartition de la population selon le sexe.....	34
Figure 7 : Moyennes des paramètres biochimiques selon l'âge chez les malades présentant les formes modérées.	38
Figure 8 : Moyennes des paramètres biochimiques selon l'âge chez les malades présentant les formes sévères.....	42

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Caractéristiques générales de la population	34
Tableau II : Moyennes des paramètres biologiques dans notre population	35
Tableau III : Comparaison des moyennes des différents paramètres biologiques selon le stade clinique.	36
Tableau IV : Comparaison des paramètres biochimiques selon le sexe chez les malades présentant les formes modérées	37
Tableau V : Comparaison des paramètres hématologiques selon le sexe chez les malades présentant les formes modérées	39
Tableau VI : Moyennes des paramètres hématologiques selon l'âge chez les malades présentant les formes modérées.	40
Tableau VII : Comparaison des paramètres biochimiques selon le sexe chez les malades présentant les formes sévères.....	41
Tableau VIII : Comparaison des paramètres hématologiques selon le sexe chez les malades présentant les formes sévères	43
Tableau IX : Moyennes des paramètres hématologiques selon l'âge chez les malades présentant les formes sévères.....	44

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
PREMIERE PARTIE : REVUE BIBLIOGRAPHIQUE	
I. GENERALITES SUR LE SARS-COV-2	2
I.1. Définition.....	2
I.2. Historique	2
I.3. Classification	3
I.4. Structure.....	3
I.5. Caractères antigéniques	5
I.6. Caractères physico-chimiques	5
I.7. Caractères cultureaux	7
I.8. Multiplication virale	7
I.9. Physiopathologie	9
I.9.1. Une réponse anti-virale immédiate	9
I.9.1.1. Mécanismes de la réponse anti-virale immédiate	9
I.9.2. Évasion virale et échappement au système immunitaire	10
I.9.3. Une réponse immunitaire amplifiée	11
I.9.1.2. Une réponse immunitaire amplifiée à la seconde phase de l'infection.....	11
I.9.1.3. Hypersécrétion cytokinique	11
I.9.1.4. Signature interféron.....	12
I.9.1.5. Lymphopénie et exhaustion lymphocytaire	14
I.9.1.6. Réponse humorale.....	14
I.10. Epidémiologie.....	15

I.11. Diagnostic	17
I.11.1. Diagnostic biologique	17
1.11.1.1. Echantillons	17
1.11.1.2. Diagnostic direct	17
1.11.1.3. Diagnostic indirect	19
I.11.2. Diagnostic paraclinique	20
II. CARACTERISTIQUES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES DE LA COVID-19	21
II.1. Présentation clinique	21
II.2. Formes symptomatiques	21
II.3. Signes cliniques associés au SDRA	22
II.4. Signes biologiques	23
II.4.1. Formes symptomatiques	23
II.4.2. Signes biologiques associés à la survenue d'un SDRA et/ou à la mortalité	24
II.5. Diverses complications	24

DEUXIEME PARTIE : TRAVAIL EXPERIMENTAL

I. MATERIELS ET METHODES	26
I.1. Type et cadre d'étude	26
I.2. Population d'étude	26
I.3. Echantillonage	26
I.4. Paramètres étudiés	27
I.5. Méthodes	27
I.5.1. La Procalcitonine	27
I.5.2. CRP	28
I.5.3. D-Dimères	29
I.5.4. Activité des transaminases	29

I.5.5. Urée sanguine	30
I.5.6. La créatininémie	31
I.5.7. La Numération formule sanguine.....	31
I.6. Statistique	33
II. RESULTATS	34
II.1. Caractéristiques générales de la population	34
II.2. Répartition de la population selon le sexe.....	34
II.3. Evaluation des paramètres biologiques dans notre population d'étude	
35	
II.4. Evaluation des paramètres biologiques selon le stade clinique	36
II.5. Caractéristiques biologiques des malades infectés par le Sars-Cov-2	
présentant une forme clinique modérée	37
II.5.1. Profil biochimique des malades présentant une forme modérée ..	37
II.5.2. Profil hématologique des malades présentant une forme modérée...	
.....	39
II.6. Caractéristiques biologiques des malades infectés par le Sars-Cov-2	
présentant une forme sévère.....	41
II.6.1. Profil biochimique des malades présentant une forme sévère	41
II.6.2. Profil hématologique des malades présentant une forme sévère ..	43
III. DISCUSSION.....	45
CONCLUSION.....	49
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	51

INTRODUCTION

Les coronavirus sont une vaste famille de virus pouvant provoquer chez l'homme, des maladies allant de cas asymptomatiques ou encore du simple rhume au syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS) et au syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS). Un nouveau coronavirus a été identifié pour la première fois en 2019 à Wuhan, en Chine, nommé « COVID-19 » par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Il n'avait encore jamais été identifié chez l'homme (1), ce virus s'est très vite propagé entre les hommes et est à l'origine d'une épidémie. Le Sénégal à l'instar des autres pays est touché par cette crise sanitaire avec de nombreuses répercussions économiques et sociales. Du premier cas importé, détecté à la date du 02 mars 2020, le pays est passé à près de 18609 cas testés positifs au COVID-19 le 27 décembre 2020, et se positionne parmi actuellement les pays les plus affectés par cette pandémie en Afrique (2). Les autorités sanitaires arrivent temps bien que mal à mettre en place des stratégies de lutte efficace pour la résilience de la pandémie avec l'installation des centres de traitement épidémiologiques. La rapidité et l'étendue de la propagation virale à travers le monde a conduit à de nombreuses publications concernant les données cliniques, biologiques et radiologiques pour une meilleure prise en charge des malades.

L'objectif principal de ce travail est d'évaluer le profil biochimique et hématologique des patients infectés par le SARS-CoV-2 suivis au niveau du centre de traitement épidémiologique du CHNU de Fann.

Les objectifs spécifiques de ce travail ont été :

- D'évaluer la répartition de la population suivant l'âge et le sexe.
- Déterminer les profils biologiques des malades selon le stade clinique (modéré, sévère)
- Déterminer les profils biologiques selon l'âge et le sexe



PREMIERE PARTIE : REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

I. GENERALITES SUR LE SARS-COV-2

I.1. Définition

La famille des coronavirus est responsable d'infections respiratoires chez les mammifères et les oiseaux. Il s'agit de virus à ARN, regroupés en quatre sous familles : Alpha coronavirus, Beta coronavirus, Gamma coronavirus et Delta coronavirus. Le SARS-COV-2 appartient à la sous famille des Beta coronavirus et il est responsable d'une maladie respiratoire parfois sévère. Après l'Asie, l'Europe, les États-Unis et l'Iran sont les régions du monde les plus touchées(3).

I.2. Historique

- La maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) était causée par un nouveau coronavirus identifié pour la première fois à Wuhan, en Chine, en décembre 2019. Le premier cas rapporté était un patient de 55 ans tombé malade le 17 novembre 2019 en Chine.
- Un mois plus tard, le 15 décembre, le nombre de cas s'élevait à 27.
- Le 20 décembre, il était à 60, incluant plusieurs personnes travaillant au marché de Huanan qui ont été hospitalisées à l'hôpital de la région du Hubei, pour pneumopathie (4).
- Le 6 janvier, les Centres pour le contrôle et la prévention des maladies des États-Unis (US CDC) communiquaient sur les risques d'une épidémie.
- Le 9 janvier 2020, l'OMS lançait une alerte internationale.
- Le 21 janvier, l'OMS émettait son premier rapport journalier sur l'épidémie.
- Le 23 janvier, l'OMS annonce que la maladie était transmissible entre humains (5).
- Le 30 janvier, l'OMS déclarait que l'épidémie constituait une urgence de santé publique de portée internationale (6).

- Le 11 février, l'OMS nommait officiellement la maladie : « maladie à coronavirus 2019 (Covid-19) ». Le virus est lui nommé : « coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2) »(7).

Bien que la plupart des personnes atteintes de la COVID-19 présentent des symptômes bénins, la COVID-19 peut également provoquer une maladie grave souvent mortelle. Certains groupes, y compris les personnes âgées et les personnes atteintes de certaines conditions médicales, courrent un risque accru de maladie grave (8).

I.3. Classification (9)

Le nom « coronavirus », du latin signifiant « virus à couronne », est dû à l'apparence des virions sous un microscope électronique, avec une frange de grandes projections bulbeuses qui évoquent une couronne solaire. Le SARS-CoV-2 appartient :

- Au règne des *Orthornavirae*
- À l'embranchement des *Pisuviricota*
- À la classe des *Pisoniviricetes*
- À l'ordre des *Nidovirales*
- Sous ordre des *Cornidovirinae*
- À la famille des *Coronaviridae*
- Sous famille des *Orthocoronavirinae*
- Au genre des *Beta coronavirus*

I.4. Structure

Les coronavirus sont des virus à enveloppe sphérique contenant un seul brin d'ARN de sens positif (similaire à l'ARNm de l'hôte) d'environ 26 à 32 kb. Leurs caractéristiques morphologiques déterminantes sont des projections en forme de club de l'enveloppe virale ressemblant à une couronne, constituées d'une protéine

hautement glycosylée, appelée protéine de pointe. Les protéines structurelles principales sont :

- Des glycoprotéines de pointe (S)
- Des glycoprotéines membranaires (M)
- Des protéines d'enveloppe (E)
- La nucléocapside (N).

Les deux premiers tiers du génome se composent de deux grands cadres de lecture ouverts qui se chevauchent, qui codent pour 16 protéines non structurales, dont l'ARN polymérase ARN-dépendante, l'ARN hélicase, la primase et d'autres, qui forment le complexe de répliqueuse virale, une plateforme pour propager les ARNm viraux. Ces protéines non structurales sont toutes des cibles potentielles pour des thérapies, qui fonctionneraient en théorie contre tous les coronavirus (10). (Figure 1).

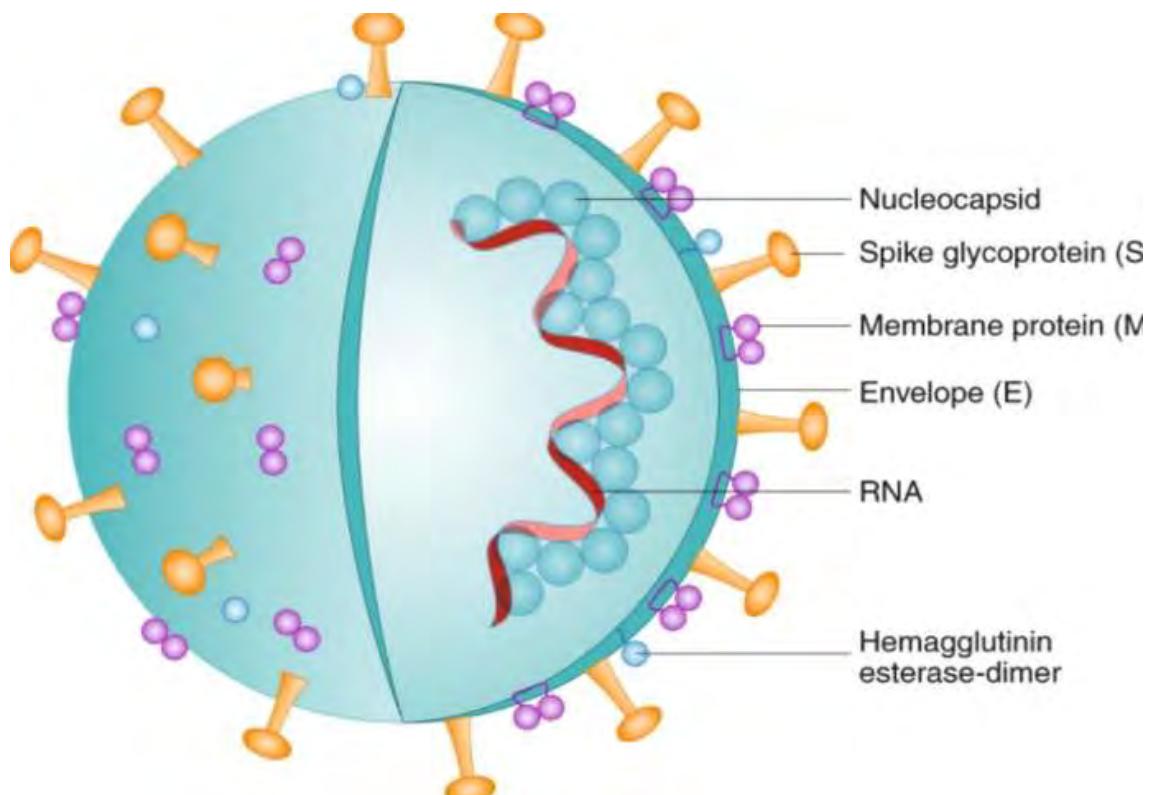


Figure 1 : Représentation schématique de la structure du SARS-CoV-2 (9).

I.5. Caractères antigéniques

La protéine de pointe ou protéine spike (protéine S) est le médiateur de la liaison au récepteur et de la fusion membranaire. La protéine spike contient deux sous-unités, S1 et S2. La sous-unité S1 contient un domaine de liaison au récepteur (RBD), qui est responsable de la reconnaissance et de la liaison avec le récepteur de surface cellulaire. La sous-unité S2 est la "tige" de la structure, qui contient d'autres éléments de base nécessaires à la fusion membranaire. La protéine de pointe est la cible commune des anticorps neutralisants et des vaccins. Le CoV-2 du SRAS (2019-nCoV) peut infecter les cellules épithéliales respiratoires humaines par interaction avec le récepteur ACE2 humain. En effet, la protéine recombinante Spike peut se lier à la protéine recombinante ACE2. La protéine de la nucléocapside (protéine N) est la protéine la plus abondante dans les coronavirus. C'est une phosphoprotéine hautement immunogène, et elle est normalement très conservée. La protéine N du coronavirus est souvent utilisée comme marqueur dans les tests de diagnostic (11).

I.6. Caractères physico-chimiques

Le coronavirus SARS-CoV-2 est un virus à enveloppe très facilement détruit ou inactivé par un grand nombre de substances antiseptiques, de détergents ou autres produits :

❖ Hypochlorite de sodium

L'hypochlorite de sodium a démontré son efficacité sur le Sars-Cov (la première version du virus, très proche). Les études portent sur un taux de concentration de 0,1% à 0,5%. Il est conseillé 0,2% pour les surfaces et 0,5% pour les toilettes. L'hypochlorite de sodium laisse une odeur, peut oxyder les métaux et peut s'avérer irritante pour les muqueuses (12).

❖ L'eau oxygénée (peroxyde d'hydrogène)

Le peroxyde d'hydrogène est naturellement produit par notre organisme. En version « alimentaire », c'est à dire sans stabilisant, il se décompose en oxygène et en eau sans laisser de résidus toxiques. C'est le produit de désinfection parfait, efficace contre le Sars-Cov sur un grand nombre de surfaces y compris les surfaces alimentaires. C'est un produit instable qui tend à se décomposer naturellement avec le temps, amenant ainsi à une efficacité diminuée si le produit est dégradé, il doit être stocké dans un endroit frais et à l'abri de la lumière. Il est utilisé en pharmacie et dans des produits de désinfection dans des versions stabilisées (12).

❖ L'alcool éthylique (éthanol)

L'alcool éthylique est un excellent désinfectant. Les études montrent qu'il est efficace contre les virus de type SARS à partir de 60° à 70°. Inutile de choisir des concentrations plus élevées, en effet, pour être pleinement efficace le mélange doit contenir de l'eau, élément indispensable pour améliorer la dénaturation des protéines du virus. L'alcool éthylique peut être mélangé avec du propanolol. On peut l'acheter sous forme d'alcool ménager. Il est inflammable et doit être utilisé avec précaution en intérieur (12).

❖ La température

Plusieurs études montrent que le Sars-Cov, Sars-cov-2 et plusieurs autres coronavirus sont sensibles à l'augmentation de la température, sans doute en raison de l'action de cette dernière sur les protéines du virus. Il est très stable à 4°C et sa résistance sur des supports secs comme dans les sérums destinés à les conserver diminue progressivement avec la chaleur. Il est inactivé à 60° en 30 minutes (13).

❖ L'humidité

Plusieurs études laissent penser que le virus aurait une persistance plus faible dans les milieux humides (13).

❖ Le pH

Le coronavirus SAS-Cov-2 semble cependant très résistant aux milieux acides et basiques. Il résiste bien à des pH entre 2,2 et 12. Il incomplètement inactivé par un pH 13 (13).

❖ Persistance sur les surfaces

Les études montrent une plus faible résistance de Sars-Cov-2 et/ou Sars-Cov sur deux types de supports : sur le cuivre qui a des propriétés chimiques naturellement biocides, sur les supports poreux : papier, carton, textile. Il résiste plus longtemps (jusqu'à 3 jours) sur des supports tels que le plastique, le métal, etc... (13).

I.7. Caractères culturaux

Des cellules Vero CCL-81 sont utilisées pour l'isolement et le passage initial. Sont utilisées des cellules Vero E6, Vero CCL-81, HUH 7.0, 293T, A549 et EFKB3 dans un milieu essentiel minimal Dulbecco (DMEM) complété avec du sérum bovin fœtal inactivé par la chaleur (5% ou 10%) et des antibiotiques / antimycotiques (13).

I.8. Multiplication virale

L'étape d'entrée débute par l'attachement de la particule virale à la surface de la cellule hôte. Celle-ci repose sur l'interaction entre les spicules à la surface de la particule virale (protéine S du SARS-CoV-2) et la glycoprotéine angiotensine-converting enzyme 2 (ACE2) qui agit en tant que récepteur d'entrée. Après fixation à ACE2, la spicule virale (S) est scindée en deux parties par une protéase cellulaire de l'hôte. Cet évènement moléculaire est nécessaire pour exposer une

partie de la séquence polypeptidique de S appelée « peptide de fusion » qui s'insère dans la membrane cellulaire. S'ensuit une fusion entre l'enveloppe du virus et la membrane cellulaire grâce à la molécule TMPRSS2 qui est présente à la surface de la cellule permet la fusion du virus avec la membrane plasmique de la cellule hôte (2). Le virus peut également entrer par « endocytose » : la fixation de Spike à ACE2 va induire une invagination de la membrane plasmique, englobant le virus qui rentre dans un « endosome » où une protéase, activée par l'acidité de ce compartiment, permettra de déclencher la fusion entre la membrane endosomale et la membrane virale. La fusion entre les membranes cellulaires et virales libère l'ARN viral dans le cytoplasme cellulaire où se met en place la réplication du virus (14). Le SARS-CoV-2 peut donc infecter les cellules humaines exprimant ACE2 : cellules du poumon, des artères, du cœur, des reins et de l'intestin. Une fois à l'intérieur de la cellule hôte, le virus va détourner les processus cellulaires de production de protéines (traduction) au profit de la synthèse de ses propres composants. L'ARN viral est traduit par les ribosomes (Figure 2) (14).

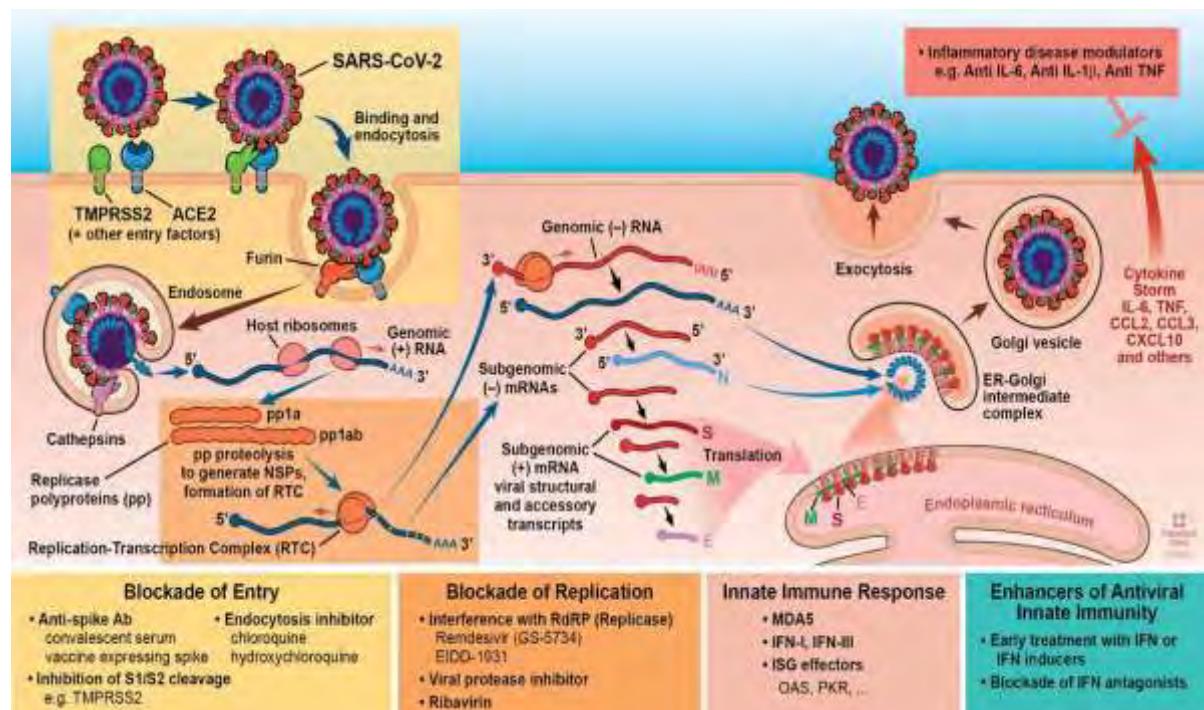


Figure 2 : Cycle de multiplication du Sars-Cov-2 (14).

I.9. Physiopathologie (14)

L'infection au COVID 19 donne lieu à une réponse immunitaire inadaptée.

On peut distinguer deux phases : une réponse anti-virale immédiate et une réponse immunitaire amplifiée à la seconde phase de l'infection.

I.9.1. Une réponse anti-virale immédiate

I.9.1.1. Mécanismes de la réponse anti-virale immédiate

Les déterminants de la réponse immunitaire immédiate au SARS-CoV-2 ne sont pas encore connus, mais peuvent être extrapolés à partir des modèles d'infection virale. L'infection des cellules épithéliales et immunitaires du tractus respiratoire génère plusieurs signaux de danger, reconnus par différents récepteurs (Pattern Recognition Receptors, ou PRRs) liant l'ARN viral (TLRs 3, 7, 8, RIG-1, MDA-5) ou des protéines de surface virales (TLR 2, TLR 4). Ces récepteurs vont ensuite activer des facteurs de transcription (IRF-3, IRF-7, AP-1, NF-κB). Cette activation entraîne la sécrétion de cytokines (TNF-α, IL-1, IL-6) entraînant une hyperperméabilité capillaire et l'attraction de cellules inflammatoires, et d'interférons de type I (IFN-1), qui promeuvent l'expression de gènes cibles (ISG, pour interferon-stimulated genes). Ces interférons vont promouvoir l'expression de gènes cibles (ISG pour interferon-stimulated genes), par liaison à leur récepteur IFNAR, signalant par JAK/STAT. La voie des interférons de type I est centrale dans la réponse antivirale initiale, et permet notamment d'inhiber la réplication virale, de protéger les cellules non-infectées et de stimuler l'immunité lymphocytaire antivirale (lymphocytes T CD8, NK) conduisant à la lyse des cellules infectées.

L'activation des facteurs de transcription entraîne une sécrétion cytokinique initiale par les cellules infectées (interférons, TNF-α, IL-1, IL-6, chimiokines). Les antigènes viraux sont internalisés par les cellules présentatrices d'antigène, apprêtés puis présentés via les complexes majeurs d'histocompatibilité de type 1 (pour l'ARN viral) et de type 2 (pour les protéines de surface) aux lymphocytes

T CD4, CD8 et lymphocytes B, polarisés par la sécrétion cytokinique initiale, assurant l'instauration d'une immunité durable.

I.9.2. Évasion virale et échappement au système immunitaire

L'existence de mécanismes d'évasion immunitaire n'a, à cette date, pas été prouvée pour le SARS-CoV-2. Cependant, plusieurs virus de la famille des coronavirus ont développé des stratégies d'échappement au système immunitaire.

Cette évasion virale repose sur plusieurs mécanismes :

- échappement à la reconnaissance antigénique par les PRR via la production de vésicules à double membrane abritant le complexe de réPLICATION viral ;
- diminution de la signalisation des PRR par liaison compétitive de la protéine N à TRIM25, bloquant ainsi la signalisation de RIG-1, ou encore par la protéine NSP16 qui prévient la reconnaissance de l'ARN viral par MDA-5 ;
- inhibition de l'induction de la voie des interférons par inhibition de la signalisation de STING (protéines PLP-2-TM et Plpro-TM des SARS-CoV-1 et H-CoV-NL63) et d'IRF-3 (protéines PLpro du SARS-CoV-1 et ORF4, ORF5 du MERS-CoV qui inhibent sa phosphorylation et sa translocation nucléaire) ;
- blocage de la signalisation des interférons, via la régulation négative de l'expression d'IFNAR (par la protéine ORF-3a du SARS-CoV-1) et de la phosphorylation de STAT-1 (par la protéine NSP3);
- blocage de la signalisation NF-κB par les protéines PLP du SARS-CoV-1 et ORF4b, ORF5 du MERS-CoV.

Le SARS-CoV-2 partage l'expression de plusieurs de ces protéines virales associées à l'évasion immunitaire, et des modélisations d'interaction protéique suggèrent que ses protéines NSP13 et NSP15 pourraient également interagir avec la protéine TBK-1 et diminuer l'activation d'IRF-3.

Ces mécanismes de résistance au système immunitaire pourraient avoir été acquis chez la chauve-souris, qui présente une sécrétion constitutive d'IFN-I.

I.9.3. Une réponse immunitaire amplifiée

I.9.1.2. Une réponse immunitaire amplifiée à la seconde phase de l'infection

L'inefficacité de la réponse immunitaire initiale entraîne une amplification de la réponse inflammatoire, responsable d'une aggravation clinique chez certains patients, qui survient autour de huit jours après l'apparition des symptômes, jusqu'à l'apparition d'un syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA) et d'une défaillance multi-viscérale, et s'accompagne de plusieurs signes d'hyperactivation du système immunitaire.

I.9.1.3. Hypersécrétion cytokinique

Des taux élevés de cytokines circulantes ont été rapportés chez les patients atteints de COVID-19 sévère (IL2, IL6, IL7, IL10, GSCF, IP10, MCP1, MIP1A, et TNFa). Plusieurs chimiokines sont également hyperproduites et peuvent expliquer l'infiltration pulmonaire inflammatoire observée chez les patients infectés, et parmi elles CXCL17 (capable de recruter les macrophages alvéolaires), CCL2 et CCL8 (associées au recrutement des polynucléaires neutrophiles), CCL7 (recrutant les monocytes) et CXCL9/CXCL16 (recrutant les lymphocytes T et NK).

Les gènes de la voie de NF-kB semblent également être surexprimés chez les patients sévères, et s'associent à des taux élevés d'IL-6 et de TNF- α . Dans l'étude de Zhou et al., des taux élevés d'interleukine-6 circulante étaient statistiquement associés à l'apparition d'une forme sévère (31). Ces concentrations d'IL-6 apparaissent cependant moins élevées que celles retrouvées dans les sepsis bactériens. En revanche, les taux d'IL-1beta active et d'IL17a circulants apparaissent peu élevés.

Cette hyperactivation de la voie NFkB pourrait être induite directement par la protéine S virale qui déclenche dans un modèle de culture cellulaire une sécrétion monocytaire d'IL-6 et de TNF- α NFkB-dépendante dans l'infection à SARS-CoV-1, possiblement par liaison au TLR4 monocytaire. La production de TNF- α semble également inductible par liaison de la protéine S à l'ACE2, responsable d'une activation de l'enzyme TACE (TNF- α converting enzyme) par la queue cytoplasmique de l'ACE2.

D'autres hypothèses peuvent être avancées pour expliquer cette hypersécrétion cytokinique, parmi lesquelles celle d'une hémophagocytose lympho-histiocytaire, qui s'expliquerait par une stimulation antigénique continue des cellules de l'immunité.

I.9.1.4. Signature interféron

Dans l'infection à SARS-CoV-1, le blocage de la signalisation des IFN de type 1 s'associait à une meilleure survie sur modèle murin. Ce constat ne semble pas transposable à l'infection à SARS-CoV-2, soutenant l'idée d'une réponse IFN-1 différente, possiblement moins délétère que dans l'infection à SARS-CoV-1.

Une étude française portant sur 50 patients infectés par le SARS-CoV-2 retrouvait des taux sériques d'IFN-I bas, ainsi qu'une expression diminuée des ISG suivant un gradient de sévérité de la maladie. Les patients avec formes graves montraient des taux très bas d'IFN- α et des taux nuls d'IFN- β , associés à une diminution des cellules dendritiques plasmacytoïdes. Cependant, la réponse aux IFN-1 semblait préservée et la stimulation par IFN- α déclencheait l'expression d'ISG (33). Ces résultats sont corroborés par une étude sur modèle animal, retrouvant une signature IFN faible durant l'infection, ne semblant pas à l'origine de l'hypersécrétion cytokinique (34). Ces études suggèrent l'existence d'une réponse IFN-1 insuffisante chez les patients atteints de forme sévère.

À l'inverse, l'étude de l'expression génétique différentielle des gènes de l'inflammation sur cellules de lavage broncho-alvéolaire de huit patients atteints de forme sévère de COVID-19 retrouvait une surexpression de certains ISGs : un premier cluster d'ISG antiviraux et de gènes potentialisant l'induction des IFN-1 (STAT1, IRF7), mais également un second cluster d'ISG associé à l'inflammation (incluant CCL2, CXCL10). En comparaison aux autres pneumopathies virales, bactériennes et aux donneurs sains, les gènes codant pour la voie des INF-1 étaient nettement surexprimés, traduisant un possible rôle physiopathologique dans la survenue du SDRA. De plus, la signalisation IFN-1 semble induire l'expression d'ACE2 sur les cellules de l'épithélium respiratoire et pourrait donc participer à l'entretien de l'infection virale.

La discordance entre ces résultats pourrait s'expliquer par une temporalité spécifique de la sécrétion d'IFN, ou par l'existence de deux types de réponse IFN à l'infection :

- Dans un premier groupe de patients, l'infection déclenche une sécrétion d'IFN-1 élevée, participant à entretenir l'inflammation et augmentant l'expression d'ACE2 sans réussir à contrôler l'infection (évasion immunitaire du virus) mais s'associant à une diminution partielle de la réplication virale;
- Le second groupe de patients serait représenté par une réponse IFN-1 faible, favorisant la réplication virale elle-même directement responsable de l'inflammation.

Des prédispositions génétiques pourraient expliquer les différences observées dans la réponse IFN à l'infection, et sont à l'étude.

D'autre part, la signalisation IFN- λ pourrait avoir un rôle protecteur via l'induction de STAT2, en contrôlant la sécrétion cytokinique et favorisant la réparation tissulaire.

I.9.1.5. Lymphopénie et exhaustion lymphocytaire

De nombreuses études cliniques rapportent une fréquence élevée de lymphopénie CD4 et CD8, plus particulièrement dans les formes sévères de la maladie, et associée à la survenue du décès, commune au sepsis bactérien. Cette lymphopénie s'étend sur les populations CD4 (naïve, mémoire, régulatrice), CD8 et NK, sans déséquilibre du ratio CD4/CD8, et s'associe à l'expression de gènes pro-apoptotiques. Les lymphocytes CD4, CD8 et NK présentent des marqueurs d'activation et d'exhaustion (PD-1, TIM-3), ainsi qu'une perte de leur multifonctionnalité, plus représentés chez les patients sévères pouvant entretenir l'infection.

I.9.1.6. Réponse humorale

Plusieurs protéines virales du SARS-CoV-2 peuvent induire une réponse humorale. Le domaine de liaison de la protéine Spike, ainsi que la protéine N virale ont été principalement étudiées.

Dans une étude détaillée de neuf patients infectés, la séroconversion anti-Spike survenait en médiane à 7 jours, atteignant 100 % à 14 jours. Ces anticorps présentaient une réactivité croisée avec les autres coronavirus humains (37). De même, une étude plus large rapportait l'apparition d'IgM et d'IgG anti-Spike aux 11e et 12e jours, respectivement. La séroconversion anti-N semble plus tardive. Dans l'étude de Guo, 78 % des patients développaient des anticorps anti-N après 14 jours de suivi. Ces résultats semblent cohérents avec ceux retrouvés dans une large étude Française.

Dans l'étude de Wölfel, 9/9 patients développaient des anticorps neutralisants à 14 jours du début de l'infection. Dans l'étude de Grzelak, l'activité neutralisante des anticorps atteignait 80-100 % entre 14 et 21 jours après les premiers symptômes, et s'associait à la positivité des anticorps anti-Spike et anti-N. De plus, un traitement à base de sérum de patients guéris de l'infection a été associé

à une récupération clinique chez cinq patients avec forme sévère, suggérant le potentiel neutralisant des anticorps induits.

Le développement d'anticorps spécifiques pourrait cependant être un facteur aggravant de l'infection : dans l'étude de Zhao, les taux élevés d'anticorps anti-Spike étaient associés à la mortalité, faisant craindre l'existence d'une aggravation anticorps-dépendante de l'infection, par facilitation de l'entrée du virus dans les cellules et renforcement de la réponse inflammatoire. Ce phénomène a déjà été décrit pour plusieurs autres espèces virales comme la dengue, le virus Zika et constaté sur modèle simien pour le SARS-CoV-1.

D'autre part, une réponse lymphocytaire B mémoire spécifique semble pouvoir être induite par l'infection.

I.10. Epidémiologie

❖ Contagiosité

Le taux de reproduction (R_0) est un indicateur qui apprécie le potentiel de contagiosité d'un agent infectieux. C'est le nombre moyen de sujets auxquels un malade risque de transmettre la maladie dans une population non immunisée contre le virus. Si le R_0 est supérieur à 1, alors la maladie tend à s'étendre d'elle-même en l'absence d'action. Des études supposent que le risque de contamination est plus important les premiers jours d'apparition des signes cliniques et pourrait persister plus de trois semaines (15-16).

❖ Réservoir

Plusieurs études ont suggéré que la chauve-souris pourrait être le réservoir potentiel du SARS-CoV-2. Les chauves-souris sont le réservoir naturel d'une grande variété de CoV, y compris les virus de type SARS-CoV et de type MERS-CoV (16).

❖ **Transmission**

Actuellement, il est admis que la transmission interhumaine est la principale voie de transmission (16). Le virus peut pénétrer dans l'organisme par contact avec les yeux, nez, bouche avec des mains contaminées, par inhalation de gouttelettes/sécrétions d'un malade, ou en cas de contact avec des surfaces infectées. Jusqu'à présent, la transmission verticale n'a pas été confirmée, cependant plusieurs cas de transmission postnatale ont été rapportés (15-17). Par ailleurs, l'isolement d'ARN viral dans le sang et les selles a évoqué la possibilité d'une contamination sanguine ou oro-fécale qui n'a toutefois pas été démontrée à ce jour (18-19). La contamination par la muqueuse oculaire pourrait être possible (20). Une étude réalisée à l'hôpital de Zhongnan de l'université de Wuhan a montré que 29 % du personnel médical et 12,3 % des agents de sécurité ont attrapé le Covid-19 en milieu hospitalier (21).

❖ **La période d'incubation**

C'est l'intervalle entre la date d'un premier contact potentiel avec un patient suspect ou confirmé de Covid-19 et la date d'apparition des signes cliniques, notion importante pour déterminer la durée de l'isolement afin de contrôler la propagation de l'infection. La période d'incubation varie de deux à quatorze jours (médiane cinq jours). L'étude de Guan et al., réalisée sur un large échantillon, a suggéré une moyenne de trois jours, avec une extrême arrivant à 24 jours (22).

❖ **Âge et sexe**

La majorité des patients atteints de Covid-19 sont des hommes adultes, de moyennes d'âge de 55,5 ans, 49 ans et 56 ans(23-25). Les sujets âgés ne représentaient que 10,1 %, 14,6 % et 15,1 % des malades (26-27). L'atteinte des enfants est moins fréquente et moins grave, néanmoins des auteurs ont décrit l'atteinte des nourrissons moins d'un mois (28).

❖ Facteurs de risque

De nombreuses études ont montré que la plupart des patients infectés par le SARS-CoV-2 souffraient de pathologies chroniques, à savoir les maladies cardio-vasculaires et cérébro-vasculaires. L'hypertension et le diabète constituent également des facteurs de risque (26) , tout comme l'âge > 65 ans et l'obésité, IMC > 30 kg/m² , le sexe masculin, la présence d'une dyspnée, l'élévation des paramètres inflammatoires et la lymphopénie sont des facteurs de risque associés aux formes sévères de COVID-19 (29).

I.11. Diagnostic

I.11.1. Diagnostic biologique

1.11.1.1. Echantillons

Les échantillons des voies respiratoires supérieures (cottons de prélèvement pharyngien, cottons nasaux, sécrétions rhinopharyngiennes), les échantillons des voies respiratoires inférieures (expectorations, sécrétions des voies respiratoires, fluide de lavage broncho-alvéolaire), sang, matières fécales, urine et sécrétions conjonctivales peuvent être utilisés. Les expectorations et autres échantillons des voies respiratoires inférieures contiennent une haute teneur en acides nucléiques et doivent être collectés en priorité. Le SARS-CoV-2 prolifère de préférence dans les cellules alvéolaires de type II et les pics de pertes virales apparaissent 3 à 5 jours après la déclaration de la maladie (30).

1.11.1.2. Diagnostic direct

❖ Détection de l'acide nucléique

Le test d'acide nucléique constitue la méthode de première intention pour le diagnostic de l'infection au SARS-CoV-2. Les échantillons sont pré-traités, et le virus est lysé pour extraire les acides nucléiques. Les trois gènes spécifiques du SARS-CoV-2, c'est à dire les gènes Phase ouverte de lecture 1a/b (ORF1a/b - Open Reading Frame), protéine de nucléocapside (N), et protéine d'enveloppe (E),

sont alors amplifiés par technique de RT-PCR quantitative en temps réel. Les gènes amplifiés sont détectés par l'intensité de la fluorescence. Les critères d'évaluation d'un test d'acide nucléique positif sont : Le gène ORF1a/b est positif, et/ou le gène N/ le gène E sont positifs (30).

❖ Isolement et culture du virus

La culture du virus doit être effectuée dans un laboratoire doté d'un niveau 3 de biosécurité qualifié (BSL-3). Le processus est brièvement décrit comme suit : des échantillons frais d'expectorations, de matières fécales, etc. du patient sont obtenus et inoculés sur des cellules Vero-E6 pour cultiver le virus. L'effet cytopathique (CPE) est observé après 96 heures. La détection de l'acide nucléique viral dans le milieu de culture est une culture positive. Pour mesurer le titre du virus : après avoir dilué la concentration du virus par un facteur de 10 en série, les TCID50 est déterminé par la méthode micro-cytopathique. Autrement, la viabilité virale est déterminée par l'unité de formation de plaques (PFU) (30).

❖ Détection d'infections bactériennes ou fongiques secondaires

Les patients dans un état grave et critique sont vulnérables aux infections bactériennes et fongiques. Des échantillons qualifiés doivent être collectés sur le site de l'infection à des fins de culture bactérienne ou fongique. Si une infection secondaire des poumons est suspectée, il faut collecter des expectorations, des crachats de toux des poumons profonds, des aspirations trachéennes, des fluides de lavage broncho-alvéolaires, et des brossages à des fins de culture. Une culture de sang doit être réalisée en temps opportun chez les patients à forte fièvre. Les cultures de sang extraites des veines périphériques ou de cathéters doivent être effectuées chez les patients avec une septicémie suspectée à qui on a posé une sonde. Il est recommandé d'effectuer un test de sang G et GM au moins deux fois par semaines en plus de la culture fongique (30).

1.11.1.3. Diagnostic indirect

❖ Détection d'anticorps de sérum

Des anticorps spécifiques sont produits après l'infection au SARS-CoV-2. Les méthodes de détermination par les anticorps de sérum incluent l'immunochromatographie, ELISA, les immuno-essais par chimiluminescence, etc. La présence d'IgM spécifiques, ou un titre d'anticorps IgG spécifique dans la phase de récupération ≥ 4 fois plus élevé que dans la phase aigüe, peuvent être utilisés comme critères de diagnostic pour les patients suspects présentant une détection d'acide nucléique négative. Pendant les contrôles de suivi, les IgM sont détectables 10 jours après l'apparition des symptômes et les IgG 12 jours après l'apparition des symptômes. La charge virale décroît graduellement avec l'augmentation des niveaux d'anticorps de sérum (30).

❖ Indicateurs de détection de réponse inflammatoire

Il est recommandé de conduire des tests de protéine C-réactive, la procalcitonine, la ferritine, le test D-Dimère, le total et les sous-populations de lymphocytes, IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α , INF- γ et autres indicateurs de l'état immunitaire, qui permettent d'évaluer le progrès clinique, les alertes graves et les tendances critiques, et de fournir une base pour la formulation de stratégies de traitement. La plupart des patients atteints de la COVID-19 ont un niveau normal de procalcitonine avec des niveaux significativement augmentés de protéines C-réactives. Un niveau de protéines C-réactives rapide et significativement élevé indique la possibilité d'infection secondaire. Les niveaux de D-dimères sont significativement élevés dans les cas graves, ce qui est un facteur de risque potentiel d'un pronostic défavorable. Les patients avec un nombre total faible de lymphocytes au début de la maladie ont généralement un pronostic défavorable. Les patients gravement atteints présentent un nombre progressivement réduit de lymphocytes de sang périphérique. Les niveaux d'expression d'IL-6 et d'IL-10

chez les patients gravement atteints augmentent grandement. Le suivi des niveaux d'IL-6 et IL-10 permet d'évaluer le risque de progression dans un état grave (30).

I.11.2. Diagnostic paraclinique

L'imagerie thoracique est d'une grande valeur dans le diagnostic de la COVID-19, la surveillance de l'efficacité thérapeutique et l'évaluation avant la sortie des patients. Les radiographies thoraciques portables sont utiles pour les patients gravement malades qui sont immobiles. Le scanner thoracique sans injection s'est imposé comme l'examen d'imagerie pulmonaire de première intention en cas de diagnostic suspecté ou confirmé de COVID-19, chez les patients présentant des signes de mauvaise tolérance respiratoire (dyspnée ou désaturation). (30).

II. CARACTERISTIQUES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES DE LA COVID-19

II.1. Présentation clinique

Il existe trois (03) principales étapes :

- La phase d’incubation qui varie de 4 à 12,5 jours (31).
- La phase symptomatique qui apparaît dans un délai médian de 5 jours après le contage et qui concerne 70 % des patients infectés.
- La dernière Étape est la phase aggravation des symptômes respiratoires qui est possible et dont environ 3,4% des patients développeraient un SDRA dans un délai médian de 8 jours après les premiers symptômes La mortalité liée au SDRA est élevée, autour de 50% (1).

II.2. Formes symptomatiques

Les signes cardinaux du COVID-19 associent une fièvre supérieure à 37,5°C (88,7-94%), une toux (67,8-81,1%), des expectorations (23-41,3%) et une dyspnée (18,7-39,8%), survenant dans les premiers jours de l’infection (32).

D’autres manifestations cliniques sont aussi rapportées :

- Des manifestations ORL dont les principales sont l’anosmie et l’agueusie. On peut aussi noter des rhinorrhées, congestions nasales, éternuements et maux de gorge (33).
- Des manifestations gastro-intestinales peuvent être observées même si cela est rare (33).
- Des manifestations neurologiques : maux de tête, troubles de la conscience, étourdissements ou convulsions (33).
- Des données radiologiques sont ceux d’une pneumonie atypique à savoir des opacités bilatérales, périphériques et basales en verre dépoli, une condensation ou les deux (34).

Il existe une classification clinique en quatre stades basée sur des critères (35) :

- Cas bénins : les symptômes cliniques étaient légers sans pneumonie à l'imagerie
- Cas courants : fièvre et autres symptômes respiratoires avec pneumonie à l'imagerie
- Cas graves : comprenant l'un des symptômes suivants : détresse respiratoire, hypoxie ($\text{SpO}_2 \leq 93\%$), analyse anormale des gaz du sang : ($\text{PaO}_2 < 60 \text{ mm Hg}$, $\text{PaCO}_2 > 50 \text{ mm Hg}$)
- Cas critiques : répondant à l'une des situations suivantes : Insuffisance respiratoire nécessitant une ventilation mécanique, choc, accompagné d'une autre défaillance d'organe nécessitant une surveillance et un traitement en soins intensifs.

Ces manifestations cliniques peuvent être aggravées par des facteurs de risques : âge avancé, fumeur, bronchopathie chronique obstructive, diabète, hypertension artérielle, coronopathie, maladie cérébro-vasculaires, hépatite B, cancers, insuffisance rénale chronique ou encore déficit immunitaire (33).

De plus, il a été constaté que des personnes jeunes et en bonne santé présentent des complications graves. La thèse d'une prédisposition génétique est en cours de recherche (33).

II.3. Signes cliniques associés au SDRA

Un score Quick-Sofa >1 (c'est-à-dire la présence d'au moins deux des trois paramètres suivants : fréquence respiratoire $\geq 22/\text{minute}$, trouble des fonctions supérieures (confusion, désorientation, score de Glasgow <15), pression artérielle $\leq 100 \text{ mmHg}$) est significativement associé à la mortalité en analyse multivariée(1). L'infection par le SARS-CoV-2 est associée à la survenue de la maladie veineuse thromboembolique, un traitement préventif par héparine de bas poids moléculaires (Enoxaparine 0,4 à 0,6 ml/24h) ou par héparine non

fractionnée (10000-15000 UI/24h), prescrite pendant plus de 7 jours, était significativement associée à une diminution de la mortalité à 28 jours dans la population qui présentait une élévation des D-dimères supérieure à six fois la normale (36).

II.4. Signes biologiques

II.4.1. Formes symptomatiques

Les formes symptomatiques de l'infection à SARS-CoV-2 s'accompagnent souvent de modifications biologiques :

- Une augmentation des polynucléaires neutrophiles, une lymphopénie, étendue aux lymphocytes CD4 et CD8 (dont le ratio CD4/CD8 semble préservé)
- Une augmentation de la CRP (60,7-85,6%), jusqu'à 150mg/L, hypoalbuminémie (médianes 32-32,3g/L)
- Une hyperferritinémie (78,5-80%)
- Une augmentation de l'activité des ALAT/ASAT dans environ 25% des cas (21,7-31%) et hyperbilirubinémie (5,1-10,5%)
- Une augmentation des LDH pour environ 40% des patients (13-98% selon le seuil choisi dans les études) associée à une diminution du TP (jusqu'à 94% des patients) et à une augmentation des D-dimères (23,3-46,4%), stigmates d'une coagulopathie associés aux formes graves et prédictives de la mortalité
- Une augmentation de la troponine chez 17% des patients avec 23% d'insuffisance cardiaque aiguë
- Une alcalose respiratoire chez 28% des patients, probablement secondaire à la polypnée.

L'anémie et la thrombopénie semblent rares. L'insuffisance rénale aiguë apparaît peu fréquente (jusqu'à 4,5%) alors que l'élévation de l'urée pourrait être associée à un pronostic péjoratif (37-1).

II.4.2. Signes biologiques associés à la survenue d'un SDRA et/ou à la mortalité

De nombreuses études ont montrés une évolution péjorative associée à des désordres biologiques :

- une augmentation des D-dimères $>1 \mu\text{g/mL}$ associée à la survenue d'un SDRA et à la mortalité (37-38)
- une augmentation des polynucléaires neutrophiles, associée à la survenue d'un SDRA et à la mortalité (37)
- une hyperbilirubinémie totale, hypoalbuminémie, élévation de l'urée et des LDH, toutes associées à la survenue d'un SDRA et à la mortalité (37)
- une baisse du TP, associée à la survenue d'un SDRA (37)
- une lymphopénie, associée à la survenue d'un SDRA
- une augmentation de l'interleukine-6 circulante associée au décès par SDRA mais pas à la survenue d'un SDRA (37)

En modèle univarié s'ajoutent les marqueurs de souffrance d'organe, qu'il s'agisse d'une augmentation de l'activité des ASAT/ALAT, de la créatininémie ou de la troponine, prédictifs de la mortalité (37).

Le rôle prédictif de l'élévation des polynucléaires neutrophiles, ainsi que l'éosinopénie rapportée dans certaines études, devront être confirmés en s'affranchissant notamment du facteur confondant qu'est la corticothérapie, régulièrement administrée dans les formes sévères et inflammatoires (1).

II.5. Diverses complications

On a noté des complications cardiovasculaires, plus spécifiquement chez les patients atteints de maladies cardiaques préexistantes (39).

Le SRAS-CoV-2 a le potentiel d'infecter les cardiomycocytes, les péricytes et les fibroblastes via la voie ACE2 conduisant à une lésion myocardique directe, mais cette séquence physiopathologique reste encore à démontrer (40).

Une seconde hypothèse existe pour expliquer les lésions myocardiques liées au COVID-19. Elle se base sur l'élévation des taux de cytokines ou sur les mécanismes médiés par les anticorps. Cliniquement, le COVID-19 peut se manifester par un syndrome cardiovasculaire aigu (appelé « AcovCS »), décrit, non seulement avec des syndromes thoraciques typiques, mais aussi avec des manifestations cardiovasculaires diverses. La troponine est un paramètre d'orientation important (41).



DEUXIEME PARTIE :

TRAVAIL EXPERIMENTAL

I. MATERIELS ET METHODES

I.1. Type et cadre d'étude

Il s'agissait d'une étude prospective analytique, d'une durée de quatre mois allant du 1^{er} Mai 2020 au 20 Août 2020. Le recrutement des patients s'était déroulé au niveau du centre de traitement épidémiologique (CTE) du CHNU de Fann et les tests biologiques ont été réalisés au laboratoire du CTE.

I.2. Population d'étude

Ce travail avait porté sur des patients infectés par le Sars-Cov-2 suivis au niveau du CTE

- **Critères d'inclusion** : ont été inclus dans cette étude les patients chez qui le diagnostic de la covid-19 était évoqué sur la base des arguments cliniques et biologiques (RT-PCR positive).
- **Critères de non-inclusion** : l'étude ne concernait pas les patients déclarés suspects (résultats RT-PCR douteux) en observation au niveau du CTE

I.3. Echantillonage

Les prélèvements sanguins ont été réalisés chez les sujets, au repos et par ponction veineuse au niveau du pli du coude avec garrot. Le sang sera recueilli dans trois (03) types de tubes :

- **Tube Sec** : CRP, Urée, Créatininémie, Transaminase, Procalcitonine
- **Tube citraté** :D-Dimères
- **Tube EDTA** : NFS

Les tubes Sec et citraté étaient centrifugés respectivement à 3500 tours/5min et 4000 tours/10min.

I.4. Paramètres étudiés

Pour l'ensemble de notre population d'étude nous allons étudier deux types de variables :

- **Paramètres Epidémiologiques** : Age, sexe.
- **Paramètres Biochimiques** : PCT, Urée, Créatinine, CRP, Transaminases
- **Paramètres hématologiques/hémostatiques** : D-Dimères, NFS

I.5. Méthodes

I.5.1. La Procalcitonine

❖ Principe

C'est un test semi-quantitatif utilisant une méthode immunochromatographique/Fluorescence. Un échantillon de sérum ou de plasma rencontre au niveau de sa zone de dépôt un traceur constitué d'anticorps monoclonaux murins antikatacalcine (partie carboxy terminale de la PCT) conjugués. Les anticorps se lient avec la PCT de l'échantillon. Le complexe ainsi formé migre par capillarité et passe ensuite au niveau d'une bande où sont fixés des anticorps polyclonaux anti-calcitonine (partie médiane de la PCT) qui se lient à nouveau avec la PCT de l'échantillon réalisant un « sandwich ». Le conjugué s'oxyde et émet une fluorescence dont l'intensité est proportionnelle à la concentration de PCT de l'échantillon.

❖ Appareillage

Les dosages de la procalcitonine, la CRP et les D-Dimères étaient réalisés avec le Finecare® (**Figure 3**).



Figure 3 : Finecare, wondfo Biotech (Guangzhou, China) (42)

I.5.2. CRP

❖ Principe

Il est basé sur la technique de dosage immunologique par fluorescence. Le test utilise une méthode d'immuno-détection en sandwich. Lorsque l'échantillon est ajouté dans le puit de prélèvement au niveau de la cartouche de test, les anticorps anti-CRP marqués par fluorescence se lient aux antigènes de CRP présents dans échantillons de sang et forment des complexes immuns. Les complexes migrent sur la matrice de nitrocellulose de la bandelette réactive par capillarité, les complexes sont ensuite capturés pour former les anticorps immobilisés sur la bandelette réactive. Ainsi, plus il y a d'antigènes CRP dans un échantillon de sang, plus il y a accumulation de complexes au niveau de la bande réactive. L'intensité du signal de fluorescence des anticorps de détection détermine la quantité de CRP capturée.

I.5.3. D-Dimères

❖ Principe de dosage

Il s'agit d'une méthode de dosage par immunofluorescence à usage unique conçue pour déterminer la concentration de D-dimères dans des échantillons de plasma. La technique de dosage implique l'ajout de plusieurs gouttes de plasma à l'emplacement échantillon de la cassette-test. L'échantillon réagit avec des conjugués anticorps fluorescents et circule à travers la cassette-test par capillarité. Des complexes de chaque conjugué d'anticorps fluorescents sont capturés sur une zone déterminée, ce qui permet un dosage par liaison. La concentration de l'analyte présent et dosé dans l'échantillon est directement proportionnelle à la fluorescence détectée.

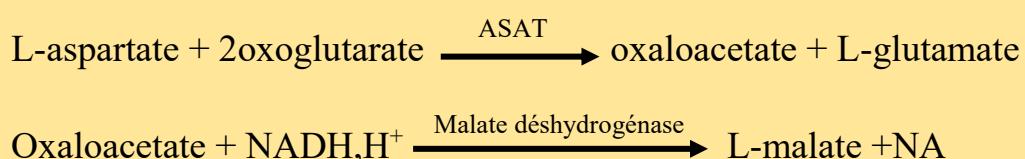
I.5.4. Activité des transaminases

❖ Principe

Il repose sur la détermination de l'activité enzymatique, les transaminases permettent le transfert du groupement aminé d'un acide aminé sur un acide α cétonique on distingue : l'aspartate amino transferase (**ASAT**) et l'alanine amino transferase (**ALAT**). Les mesures des activités sont effectuées à l'aide de réactions couplées au coenzyme NADH, H^+ dont la vitesse de disparition est proportionnelle à l'activité catalytique des transaminases.

❖ Réaction de dosage

➤ Aspartate amino transferase ou TGO



➤ Alanine amino transferase ou TGO



➤ Appareillage

La détermination de l'activité enzymatique des transaminases, les dosages de l'urée et de la créatininémie ont été réalisés avec l'automate A15 (**figure 4**)



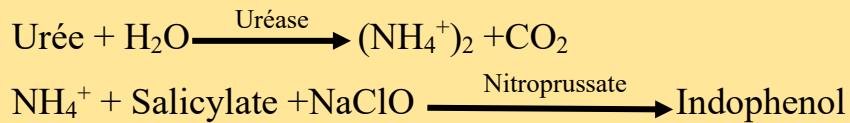
Figure 4 : Automate A15 Chemistry Analyzer, BioSystems (Espagne, Barcelone)

I.5.5. Urée sanguine

❖ Principe

L'urée en présence de l'uréase s'hydrolyse avec production d'ammonium. Les ions ammonium réagissent en milieu alcalin avec du chlorure et du salicylate pour former un complexe coloré dont l'intensité de la coloration est proportionnelle à la concentration de l'urée dans l'échantillon.

❖ Réaction de dosage



I.5.6. La créatininémie

La créatinine réagit avec l'acide picrique en milieu alcalin (soude), pour former un complexe coloré dont l'intensité est proportionnelle à la concentration de la créatinine 500nm (réaction de jaffé).

I.5.7. La Numération formule sanguine

❖ Principe de dosage

L'appareil utilise deux (02) techniques :

- La variation d'impédance : Appelé encore, principe Coulter. Elle est la méthode de référence. L'appareil utilise les variations d'une résistance électrique afin de déterminer la taille des cellules sanguines. Les cellules en passant à travers une ouverture déplacent un volume égal de fluide conducteur. De plus un courant électrique est appliqué au niveau de cette ouverture. Chaque passage d'une cellule à travers l'ouverture provoque alors une augmentation de la résistance électrique. Cette augmentation est traduite en impulsions électriques dont la hauteur est directement proportionnelle au volume cellulaire. La détermination de la taille de la cellule est donc basée sur le déplacement du liquide et on obtient par conséquent la mesure du volume cellulaire (c'est-à-dire le VGM). Le nombre de globules rouges est déterminé par le total d'impulsions enregistrées. Le taux d'hématocrite est alors déduit selon la formule : $\text{Ht} = \text{GR} \times \text{VGM} / 10$.

– La photométrie : lorsque les réactifs spécifiques sont ajoutés à l'échantillon, le mélange prend un degré de coloration proportionnel à la concentration du paramètre à mesurer. Le photomètre mesure cette coloration. Lorsqu'un faisceau lumineux passe à travers l'échantillon coloré, l'énergie d'une longueur d'onde spécifique est absorbée par la substance analysée. Le photomètre détermine la coloration de l'échantillon en mesurant la transmission ou l'absorption de lumière de cette longueur d'onde (en d'autres termes, la lumière mono-chromatique)

En résumé, les différents paramètres étudiés ont été réalisés selon les méthodes suivantes :

- Mesure des globules rouges et des plaquettes : Méthode Impédance, Diamètre de l'orifice 50 μm , Temps de comptage 2 (ou 3) x 6 secondes, Ratio de dilution 1/15 000
- Mesure de l'hémoglobine : Méthode Photométrie - Longueur d'onde 550 nm - Ratio de dilution 1/250
- Mesure de l'hématocrite : Méthode Intégration numérique
- Mesure des globules blancs : Méthode Impédance - Diamètre de l'orifice 80 μm - Temps de comptage 2 (ou 3) x 6 secondes - Ratio de dilution 1/260
- Différenciation des GB : Méthode Impédance + lyse spécifique
- CCMH, TCMH, IDR, THT, IDP : Paramètres calculés - Micro-prélèvement ABX : Seulement 10 μl de sang total par analyse.

❖ Appareillage



Figure 5 : ABX Micros ES 60, Horiba (Japon, Kyoto)

I.6. Statistique

L'exploitation des résultats a été faite par le logiciel Excel 2016 qui nous avait permis de calculer les données descriptives telles que la moyenne, l'écart-type, le sexe ratio et la valeur p. Le test T de student a été utilisé pour comparer les moyennes et une valeur de p inférieure à 0,05 était considérée comme significative.

II. RESULTATS

II.1. Caractéristiques générales de la population

Notre population d'étude était constituée de **108** sujets atteints de la covid-19. L'âge moyen de nos sujets était de **54 ans** avec des extrêmes **17 et 92 ans**. Cinquante-deux (52) patients ont été hospitalisés au niveau du service des maladies infectieuses et tropicales et cinquante-six (56) dans le service de Réanimation (CUOMO). (**Tableau I**)

Tableau I : Caractéristiques générales de la population

Nombre total de patients	108
Age moyen (Ans)	54 ± 5
Sexe ratio	1,92
Service SMIT	52
Service de CUOMO	56

II.2. Répartition de la population selon le sexe

L'analyse des résultats de notre population d'étude avait montré une proportion de 34,25% de femmes (37 cas) contre 64,75 % d'hommes (71 cas). (**Figure 6**)

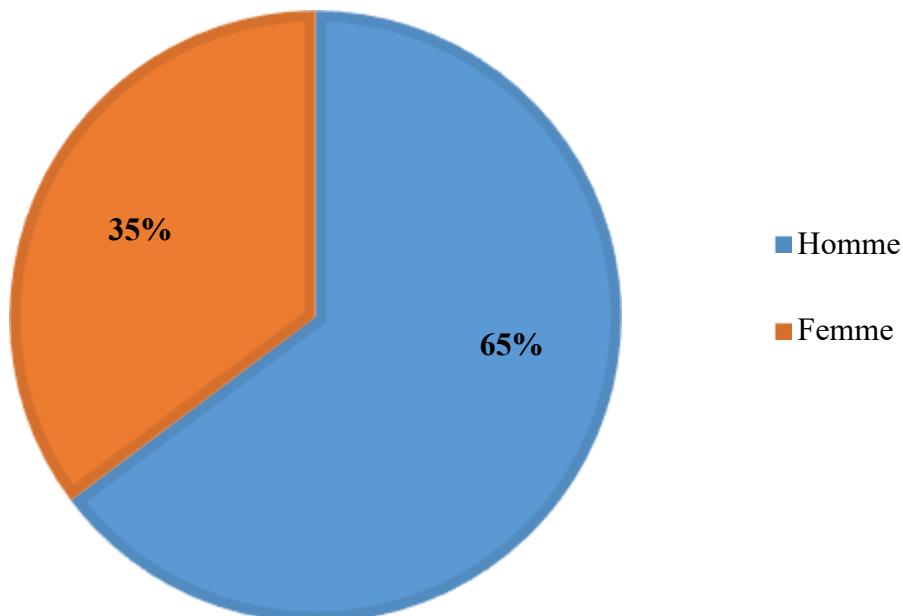


Figure 6 : Répartition de la population selon le sexe

II.3. Evaluation des paramètres biologiques dans notre population d'étude

La détermination des moyennes des paramètres biochimiques a montré chez les malades des taux de 0,6 g/l, 23,5mg/l, 121,6mg/l, 10,82ng/ml, 45,41UI/L, 47,3UI/L respectivement pour l'urée sanguine, la créatininémie, la CRP, ALAT et ASAT. L'étude des paramètres hématologiques a montré des moyennes de 11,52. 103/mm³, 11,31g/dl, 9,32 10³/mm³ et 1,510³/mm³ 1839,10ng/ml respectivement pour les leucocytes, le taux d'hémoglobine, les granulocytes et les lymphocytes. (Tableau II)

Tableau II : Moyennes des paramètres biologiques dans notre population

Paramètres Biologiques	Moyennes	Valeurs usuelles
Urée (g/l)	0,60	0,10-0,45
Créat (mg/l)	23,5	6-13
CRP (mg/l)	121,6	<6
PCT (ng/ml)	10,82	<0,5
ALAT (UI/L)	45,41	<35
ASAT (UI/L)	47,3	<45
D-Dimères (ng/ml)	1839,10	<500
GB (10³/mm³)	11,52	4-10
Hb (g/dl)	11,31	11,5-17
Gran (10³/mm³)	9,32	2-7,5
Lymp (10³/mm³)	1,5	1-4
Mono (10³/mm³)	5,6	0,2-1
PLT (10³/mm³)	266,73	200-400

II.4. Evaluation des paramètres biologiques selon le stade clinique

L'analyse des moyennes des paramètres biologiques selon le stade clinique a montré une augmentation plus importante de l'urée, de la créatinine, de l'activité des transaminases et de la CRP chez les formes sévères. Dans ce même groupe Une hyperleucocytose à prédominance granulocytaire a été trouvée. Les valeurs moyennes de D-Dimères étaient de 1412,37 et 2212,5ng/ml respectivement chez les formes modérées et sévères. L'analyse comparative des moyennes des paramètres biologiques selon les formes cliniques a montré des différences significatives ($p<0,05$) pour l'urée sanguine, la CRP, les leucocytes, les plaquettes, les granulocytes et les D-Dimères (**Tableau III**)

Tableau III : Comparaison des moyennes des différents paramètres biologiques selon le stade clinique.

Paramètres	V. Usuelles	Formes modérées	Formes sévères	P value
Urée (g/l)	0,10-0,45	0,41	0,86	0,0461*
Créat (mg/l)	6-13	20,24	26,35	0,396
ALAT (UI/l)	<35	38,78	51,05	0,171
ASAT (UI/l)	<45	59,67	69,03	0,344
CRP (mg/l)	<6	92,92	152,30	<0,05*
PCT (ng/ml)	<0,5	10,97	10,67	0,440
GB ($10^3/\text{mm}^3$)	4-10	7,94	14,52	<0,05*
Hb (g/dl)	11,5-17	10,98	11,57	0,332
PLT ($10^3/\text{mm}^3$)	200-400	233,39	292,2	0,0093*
Gran ($10^3/\text{mm}^3$)	2-7,5	5,72	12,33	<0,05*
Lymp ($10^3/\text{mm}^3$)	1-4	1,66	1,49	0,536
Mono ($10^3/\text{mm}^3$)	0,2-1	0,41	0,50	0,575
D-Dimères (ng/ml)	<500	1412,37	2212,5	<0,05*

*différence significative

II.5. Caractéristiques biologiques des malades infectés par le Sars-Cov-2 présentant une forme clinique modérée

II.5.1. Profil biochimique des malades présentant une forme modérée

L'analyse comparative des variations des paramètres biochimiques selon le sexe n'a pas montré une différence significative (**Tableau IV**). L'analyse des paramètres biochimiques selon l'âge a montré une augmentation plus marquée des transaminases dans la tranche d'âge [10-20], une perturbation du bilan rénal dans la tranche d'âge [40-50], la procalcitonine et la CRP étaient plus augmentées respectivement dans les tranches d'âge [60-70] et [70-80] (**Figure 7**)

Tableau IV : Comparaison des paramètres biochimiques selon le sexe chez les malades présentant les formes modérées

Paramètres	V. Usuelles	Homme	Femme	P. Value
Urée (g/l)	0,10-0,45	0,413	0,415	0,26
Créat (mg/l)	6-13	20,48	20,24	0,73
ALAT (UI/l)	<35	38,68	38,78	0,69
ASAT (UI/l)	<45	59,15	59,67	0,89
CRP (mg/l)	<6	91,61	92,92	0,83
PCT (ng/ml)	<0,5	10,81	10,97	0,705

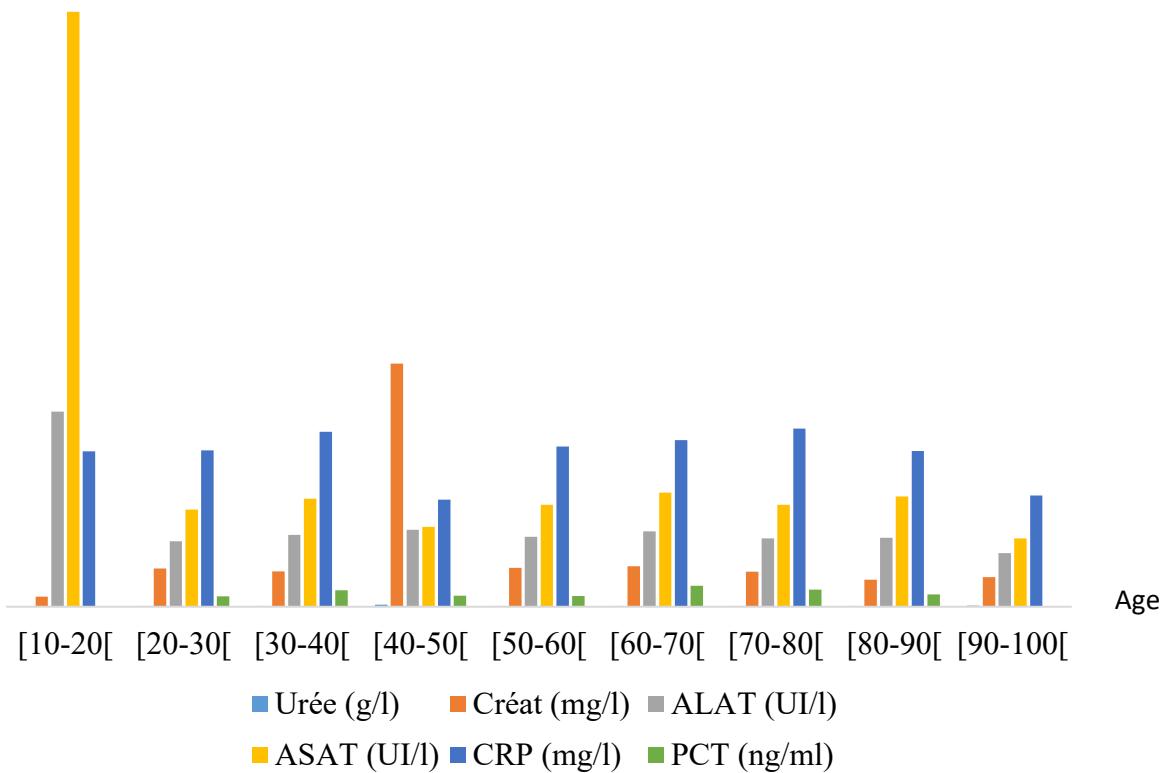


Figure 7 : Moyennes des paramètres biochimiques selon l'âge chez les malades présentant les formes modérées.

II.5.2. Profil hématologique des malades présentant une forme modérée

L'analyse comparative des variations des paramètres hématologiques selon le sexe n'a pas montré une différence significative à l'exception des D-Dimères ($p=0,012$) (**Tableau V**). L'analyse des paramètres hématologiques selon l'âge a montré une hyperleucocytose à prédominance granulocytaire et une lymphopénie dans la tranche d'âge [40-50[, une anémie sévère et une thrombopénie respectivement dans les tranches d'âge [40-50[et [60-70[, des taux élevés de D-Dimères dans les tranches d'âge [10-20[, [40-50[et [90-100[respectivement de 5000 ,2750 et 4900ng/ml (**Tableau VI**).

Tableau V : Comparaison des paramètres hématologiques selon le sexe chez les malades présentant les formes modérées

Paramètres	V. Usuelles	Homme	Femme	P. Value
GB ($10^3/\text{mm}^3$)	4-10	7,89	7,89	0,65
Hb (g/dl)	11,5-17	10,98	10,98	0,112
PLT ($10^3/\text{mm}^3$)	200-400	235,35	235,35	0,906
Gran ($10^3/\text{mm}^3$)	2-7,5	5,70	5,70	0,345
Lymp ($10^3/\text{mm}^3$)	1-4	1,63	1,63	0,167
Mono ($10^3/\text{mm}^3$)	0,2-1	11,94	11,945	0,314
D-Dimères (ng/ml)	<500	1375,49	1512,34	0,012*

*Différence significative

Tableau VI : Moyennes des paramètres hématologiques selon l'âge chez les malades présentant les formes modérées.

Paramètres	[10-20[[20-30[[30-40[[40-50[[50-60[[60-70[[70-80[[80-90[[90-100[
GB (10³/mm³)	7,29	7,35	9,8	16,8	7,96	7,65	8,3	6,5	8
Hb (g/dl)	9,2	11,4	12,6	3,9	10,57	7,3	11,08	10,2	13,1
PLT (10³/mm³)	168	215,4	217	250	224,26	50,8	308,25	263	235,5
Gran (10³/mm³)	6,01	5,67	5,2	16,4	5,87	2,65	5,93	4,3	12,8
Lymp (10³/mm³)	1,12	1,4	3,8	0,3	1,60	1,7	1,76	1,6	1,3
Mono (10³/mm³)	0,15	0,24	0,8	0,1	0,23	3,02	0,46	0,6	0,3
D-Dimères (<500ng/ml)	5000	1808	1100	2750	1246	9,8	1597	700	4900

II.6. Caractéristiques biologiques des malades infectés par le Sars-Cov-2 présentant une forme sévère

II.6.1. Profil biochimique des malades présentant une forme sévère

L'analyse comparative des variations des paramètres biochimiques selon le sexe a montré une différence significative pour l'activité des ALAT et la procalcitonine (**Tableau VII**). L'analyse des paramètres biochimiques selon l'âge a montré une augmentation plus marquée des transaminases dans la tranche d'âge [30-40[, une perturbation du bilan rénal dans toutes les tranches d'âge, la procalcitonine et la CRP étaient plus augmentées respectivement dans les tranches d'âge [40-50[et [50-60[(**Figure 8**).

Tableau VII : Comparaison des paramètres biochimiques selon le sexe chez les malades présentant les formes sévères

Paramètres	V. Usuelles	Homme	Femme	P.Value
Urée (g/l)	0,10-0,15	0,86	0,91	0,506
Créat (mg/l)	6-13	26,35	28,93	0,231
ALAT (UI/l)	<35	51,05	46,67	0,036*
ASAT (UI/l)	<45	69,03	68,65	0,106
CRP (mg/l)	<6	152,3	156,20	0,45
PCT (ng/ml)	<0,5	10,67	5,24	<0,05*

*Différence significative

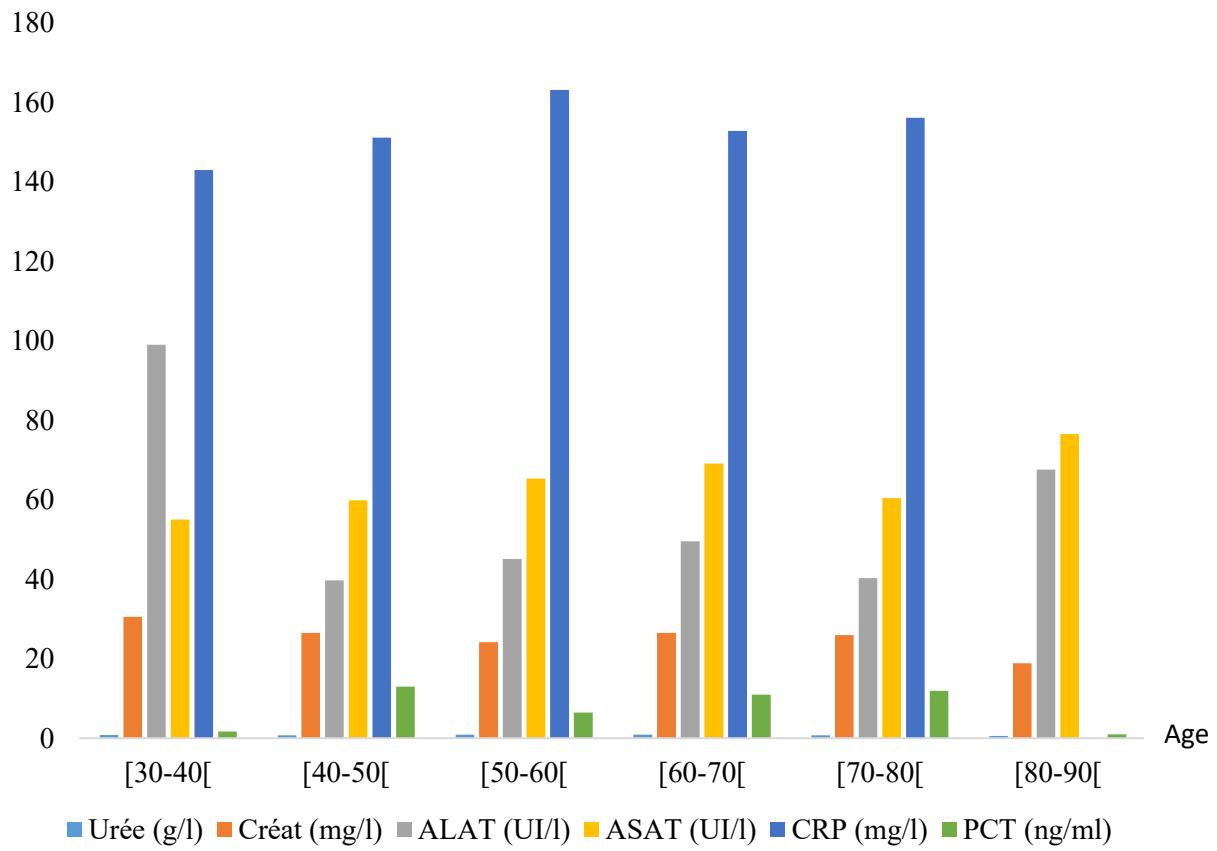


Figure 8 : Moyennes des paramètres biochimiques selon l'âge chez les malades présentant les formes sévères

II.6.2. Profil hématologique des malades présentant une forme sévère

L'analyse comparative des variations des paramètres hématologiques selon le sexe n'a pas montré une différence significative sauf pour les D-Dimères ($p=0,011$) (**Tableau VIII**). L'analyse des paramètres hématologiques selon l'âge a montré une hyperleucocytose franche à prédominance granulocytaire dans la tranche d'âge [30-40[, des taux élevés de D-Dimères dans toutes les tranches d'âge (**Tableau IX**).

Tableau VIII : Comparaison des paramètres hématologiques selon le sexe chez les malades présentant les formes sévères

Paramètres	V. Usuelles	Homme	Femme	P.Value
GB ($10^3/\text{mm}^3$)	4-10	14,52	14,99	0,308
Hb (g/dl)	11,5-17	11,57	11,3	0,256
PLT ($10^3/\text{mm}^3$)	200-400	292,2	300,11	0,123
Gran ($10^3/\text{mm}^3$)	2-7,5	12,3	12,71	0,279
Lymp ($10^3/\text{mm}^3$)	1-4	1,49	1,51	0,413
Mono ($10^3/\text{mm}^3$)	0,2-1	0,5	0,52	0,765
D-Dimères (ng/ml)	<500	2212,5	2155	0,011*

présentant les formes sévères

*Différence significative

Tableau IX : Moyennes des paramètres hématologiques selon l'âge chez les malades présentant les formes sévères

Paramètres	[30-40[[40-50[[50-60[[60-70[[70-80[[80-90[
GB ($10^3/\text{mm}^3$)	30,1	13,84	14,11	14,31	13,87	14,43
Hb (g/dl)	10,8	11,89	11,38	11,46	11,45	11,55
PLT ($10^3/\text{mm}^3$)	421	320,56	303,52	293,38	309,84	301,42
Gran ($10^3/\text{mm}^3$)	26,6	11,43	11,74	12,12	11,49	12,08
Lymp ($10^3/\text{mm}^3$)	2,3	1,54	1,575	1,49	1,54	1,54
Mono ($10^3/\text{mm}^3$)	1,2	0,50	0,49	0,49	0,49	0,47
D-Dimères (<500ng/ml)	4000	5000	2209,35	2125	2000	2727

III. DISCUSSION

L'infection à SARS-CoV-2, appelée COVID-19 est à l'origine de pneumonies potentiellement mortelles (43) d'où l'intérêt d'un diagnostic positif précoce. La particularité du virus est sa transmission rapide inter humaine ainsi, cette vitesse de propagation du Sars-CoV-2 a conduit les scientifiques partout dans le monde à mener de nombreuses recherches pour mieux connaître et affronter ce virus redoutable, qualifié par l'OMS d'« ennemi de l'humanité ». C'est dans ce contexte que nous nous sommes fixés comme objectif général d'évaluer les profils biochimiques et hématologiques des patients infectés par le SARS-CoV-2 suivis niveau du centre de traitement épidémiologique CHNU de Fann. L'exploitation de nos résultats a permis de montrer que l'âge moyen de notre population était de 54 ans, avec des extrêmes de 17 et 92 ans, le sexe ratio était de 1,92. Nos résultats sont similaires à ceux rapportées par trois études (44-4-45) ; qui ont montré que la majorité des patients atteints de la Covid-19 sont des hommes adultes, avec une moyenne d'âge qui était respectivement de 55,5 ans, 49 ans et 56 ans. En effet ces études ont été menées à Wuhan où la plupart des travailleurs du marché était constituée majoritairement d'hommes. Michalakis et al, ont publié une étude menée sur une population française dans laquelle les hommes étaient plus infectés que les femmes, et ont émis des hypothèses liées au comportement ou d'un déficit en G6PD pour expliquer ces différences (46). L'évaluation des paramètres biochimiques dans notre population a montré des taux de 0,60 g/l, 23,5mg/l, 121,6mg/l, 10,82ng/ml, 45,41UI/L, 47,3UI/L respectivement pour l'urée sanguine, la créatininémie, la CRP, ALAT et ASAT. L'étude des paramètres hématologiques a montré des moyennes de $11,52 \cdot 10^3/\text{mm}^3$, 11,31g/dl, $9,32 \cdot 10^3/\text{mm}^3$, $1,5 \cdot 10^3/\text{mm}^3$ et 1839,10ng/ml respectivement pour les leucocytes, le taux d'hémoglobine, les granulocytes, les lymphocytes et les D-Dimères. Nos résultats sont similaires à ceux rapportés par une étude menée sur une population algérienne (47) et sur une population chinoise (48). L'analyse des moyennes des paramètres biologiques a montré une augmentation plus importante de l'urée, de

la créatinine, de l'activité des transaminases et de la CRP chez les formes sévères. Dans ce même groupe une hyperleucocytose à prédominance granulocytaire a été trouvée. L'analyse comparative des moyennes des paramètres biologiques selon les formes cliniques a montré des différences significatives ($p<0,05$) pour l'urée sanguine, la CRP, les leucocytes, les plaquettes, les granulocytes. Les valeurs moyennes de D-Dimères, paramètre d'exclusion des maladies veineuses thromboemboliques (49) étaient de 1412,37 et 2212,5ng/ml respectivement chez les formes modérées et sévères. La COVID-19 s'accompagnerait d'une hypercoagulabilité expliquant la fréquence des complications thromboemboliques (50). Une étude rétrospective chinoise a relaté l'évolution clinique de 191 patients hospitalisés en termes de mortalité et de facteurs pronostiques. Elle a conclu que le risque de décès était amplifié par des taux plasmatiques de d-Dimères $> 1 \mu\text{g/l}$ lors de l'admission. (38) Le profil biochimique des malades selon le stade clinique (modéré, sévère) dans notre étude n'a montré aucune différence significative quant au sexe du malade excepté pour la procalcitonine ($p<0,05$) et l'activité des ALAT chez les malades présentant des formes sévères. L'analyse des paramètres selon l'âge et la forme clinique a montré une perturbation biochimique dans toutes les tranches d'âge. Une étude menée à Wuhan a aussi montré sur l'ensemble de leur population d'étude cette même tendance excepté des valeurs de transaminases dans les limites normales dans les deux formes cliniques (45). Une autre étude réalisée sur 344 patients en soin intensifs a montré des valeurs normales des transaminases, de la protéine C-réactive et de la procalcitonine. (35) Ces désordres biologiques suggèrent que l'infection au Sars-CoV-2 est associée à une lésion hépatique, rénale, à un état inflammatoire, à l'hypoxie et au choc en raison de la localisation dans de nombreux tissus du récepteur ACE2. Ces anomalies biologiques sont similaires à celles précédemment observées chez les patients infectés par le MERS-CoV et le SARS-CoV. (45)

L'analyse des paramètres hématologiques des malades selon le stade clinique (modéré, sévère) dans notre étude n'a montré aucune différence significative

selon le sexe excepté pour les D-Dimères (**p<0,05**) chez les malades présentant des formes modérées et sévères. Le profil hématologique des malades présentant des formes modérées selon les tranches d'âge a montré une hyperleucocytose à prédominance granulocytaire dans la tranche d'âge, une lymphopénie et une anémie sévère, toute retrouvée dans la tranche d'âge [40-50[et une thrombopénie dans la tranche d'âge [60-70[. Des taux élevés de D-Dimères dans les tranches d'âge [10-20[, [40-50[et [90 100[ont été observés. Une étude menée à Wuhan a montré une augmentation des granulocytes chez les malades présentant des formes modérées (45). L'analyse des paramètres hématologiques chez les malades présentant des formes sévères selon les tranches d'âge a montré une hyperleucocytose franche à prédominance granulocytaire dans la tranche d'âge [30-40[et des taux élevés de D-Dimères dans toutes les tranches d'âge. Une étude menée sur 138 patients à Wuhan, n'a pas montré de perturbation du bilan hématologique chez les malades en soins intensifs (45). Une autre étude menée sur 344 patients en soins intensifs a montré des leucocytes dans la limite supérieure, un taux de lymphocytes dans la limite inférieure, un taux de granulocytes normale à éléver, et des plaquettes dans la norme voire la limite inférieure des valeurs usuelles.(35) Ces anomalies suggèrent que l'infection au 2019-nCoV peut être associée à un déficit immunitaire cellulaire et à l'activation de la coagulation. La neutrophilie peut être liée à la tempête de cytokines induite par l'invasion virale, l'activation de la coagulation aurait pu être liée à une réponse inflammatoire soutenue. En effet, l'hypercoagulabilité est soulignée par le fait qu'une des caractéristiques histologiques du dommage alvéolaire diffus présent dans la COVID-19 est le dépôt de fibrine et le recrutement de cellules mononucléées. Ce dépôt de fibrine est en lien avec un excès d'activation de la coagulation et un défaut de fibrinolyse. Une partie de la coagulopathie de la COVID-19 peut être due aux interactions entre l'activation de la coagulation et l'inflammation lors du sepsis. Un autre facteur impliqué dans l'hypercoagulabilité est probablement la profondeur de l'hypoxémie au cours de l'infection à SARS-

CoV-2. En cas d'hypoxémie, il y a la transcription de multiples facteurs pro-thrombotiques comme le PAI-1 ou le facteur tissulaire, et inhiber la synthèse des anticoagulants naturels (51).

CONCLUSION

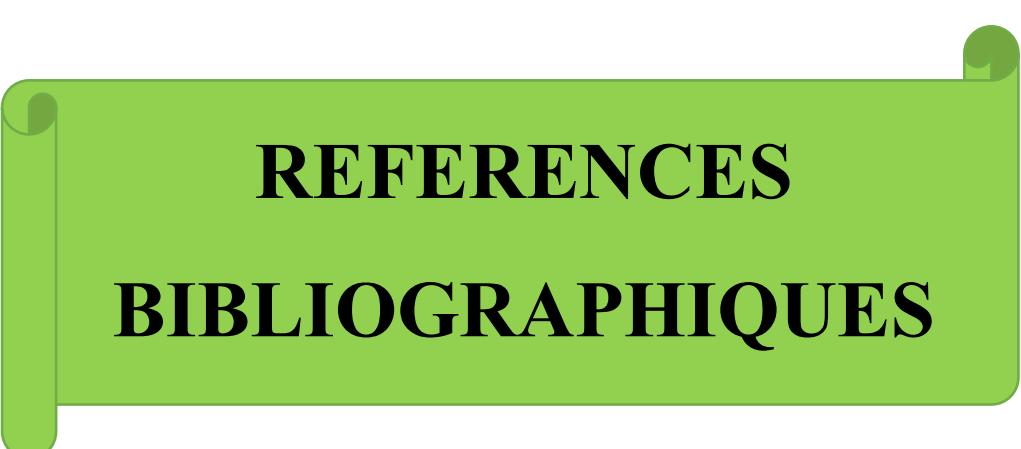
Le SARS-CoV-2 est un nouveau type de virus apparu en fin 2019. La particularité du virus est sa transmission rapide inter humaine. L'infection qu'il cause est à l'origine de pneumonies potentiellement mortelles nécessitant un diagnostic positif précoce. Le Sénégal se positionne actuellement parmi les pays les plus affectés par cette pandémie en Afrique (2) mais avec un taux de guérison très important, qui résulte de stratégies de luttes efficaces. La covid-19 est associée à de nombreux désordres biologiques touchant de nombreux tissus et/ou organes, dus à leur expression du récepteur ACE2. Ainsi, l'objectif de notre étude était d'évaluer les profils biochimiques et hématologiques des patients infectés par le SARS-CoV-2 suivi au niveau du centre de traitement épidémiologique du CHNU de Fann.

Il s'agissait d'une étude prospective analytique, d'une durée de quatre mois allant du 1^{er} Mai 2020 au 20 Août 2020. Le recrutement des patients s'était déroulé au niveau du centre de traitement épidémiologique (CTE) du CHNU de Fann et les tests biologiques ont été réalisés au laboratoire du CTE. L'analyse des paramètres épidémiologiques de notre population d'étude a permis de mettre en exergue une prédominance masculine avec un sexe ratio de 1,92.

La détermination des moyennes des paramètres biochimiques a montré chez les malades des taux de 0,6 g/l, 23,5mg/l, 121,6mg/l, 10,82ng/ml, 45,41UI/L, 47, 3UI/L respectivement pour l'urée sanguine, la créatininémie, la CRP, ALAT et ASAT. L'étude des paramètres hématologiques a montré des moyennes de 11,52 $10^3/\text{mm}^3$, 11,31g/dl, 9,32 $10^3/\text{mm}^3$ et $1,5 \cdot 10^3/\text{mm}^3$, 1839,10 ng/ml, respectivement pour les leucocytes, le taux d'hémoglobine, les granulocytes, les lymphocytes et les D-dimères. L'analyse des moyennes des paramètres biologiques selon le stade clinique a montré une augmentation plus importante de l'urée, de la créatinine, de l'activité des transaminases et de la CRP chez les formes sévères. Dans ce même groupe une hyperleucocytose à prédominance granulocytaire a été trouvée. L'analyse comparative des moyennes des paramètres biologiques selon les formes cliniques a montré des différences significatives

(p<0,05) pour l'urée sanguine, la CRP, les leucocytes, les plaquettes, les granulocytes. Les valeurs moyennes de D-Dimères, paramètre d'exclusion des maladies veineuses thromboemboliques (49) étaient de 1412,37 et 2212,5ng/ml respectivement chez les formes modérées et sévères. L'analyse comparative des perturbations biologiques selon le sexe a montré des différences significatives chez les patients suivis pour des formes sévères pour l'activité des ALAT, pour la procalcitonine, ainsi qu'une différence significative pour les D-dimères dans les formes modérées et sévères. L'analyse des paramètres selon la tranche d'âge a montré des variations hétérogènes des valeurs moyennes des paramètres biochimiques et hématologiques. L'infection à la COVID-19, provoque donc dans les formes modérées un état inflammatoire élevé, un taux de D-dimères élevé et une leucocytose à prédominance granulocytaire associé à un taux de lymphocytes dans la limite inférieure des valeurs usuelles. L'infection à la COVID-19, provoque donc dans les formes sévères un état inflammatoire élevé, un taux de D-dimères élevé et une leucocytose à prédominance granulocytaire associé à une lymphopénie. L'infection au 2019-nCoV est associée à une lésion hépatique, rénale, à un état inflammatoire qui auraient pu être liés aux effets directs du virus, à l'hypoxie et au choc. Cette infection au SARS-CoV-2 est aussi associée à un déficit immunitaire cellulaire et à l'activation de la coagulation due à la réponse inflammatoire soutenue. De par ses nombreuses complications biologiques, un suivi rigoureux et méticuleux doit accompagner le traitement du patient.

La COVID19 nécessite un suivi et des soins adaptés au patient infecté, surtout ceux présentant des facteurs de risques. De plus l'utilisation de gestes barrières doit automatiquement s'appliquer pour freiner cette rapide propagation.



REFERENCES

BIBLIOGRAPHIQUES

1. **Plaçais L, Richier Q. COVID-19 : caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques chez l'adulte, la femme enceinte et l'enfant. Une mise au point au cœur de la pandémie. La Revue de Médecine Interne.**
2. **ANSD, Agence Nationale de la Statistique et de la Démographie.** Repère statistique sur le COVID 19- Introduction générale [en ligne]. Disponible sur :
<https://www.anasd.sn/ressources/publications/Repere%20statistique%20sur%20le%20COVID%2019-%20Introduction%20generale.pdf>
3. **CAHSS, Canadian Animal Health Surveillance System.** INFOSHEET: CORONAVIRUSES AT THE HUMAN-ANIMAL INTERFACE [en ligne]. 2020. Disponible sur :
https://cahss.ca/media/uploads/CEZD/documents/20-02-18_16-24/Infosheet_-_Coronaviruses_at_the_Human-Animal_Interface.pdf
4. **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. 2020 ;395(10223) :497-506.
5. **WHO, World Health Organization.** Novel Coronavirus (2019-nCoV) [en ligne]. 2020. Disponible sur :
https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200121-sitrep-1-2019-ncov.pdf?sfvrsn=20a99c10_4
6. **WHO, World Health Organization.** Novel Coronavirus(2019-nCoV) Situation Report - 11 [en ligne]. 2020. Disponible sur :
https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200131-sitrep-11-ncov.pdf?sfvrsn=de7c0f7_4
7. **WHO, World Health Organization.** Appellation de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) et du virus qui la cause [en ligne]. Disponible sur : [https://www.who.int/fr/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/fr/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it)

8. **CDC, Centers for Disease Control and Prevention.** Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [en ligne]. Disponible sur :
<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cdcrespone/about-COVID-19.html>
9. **Almeida J.D, Berry D.M, Cunningham C.H, Hamre D, Hofstad M.S, Mallucci L, et al.** Virology: Coronaviruses. *Nature.* 1968 ; 220 (5168) :650-650.
10. **Florindo H.F, Kleiner R, Vaskovich-Koubi D , Acúrcio R.C , Carreira B, Yeini E, et al.** Approches à médiation immunitaire contre COVID-19. Nanotechnologie de la nature [en ligne]. Disponible sur :
<https://www.nature.com/articles/s41565-020-0732-3>
11. **CliniSciences.** SARS-CoV-2 - Antigènes (Protéines et peptides) pour la recherche et le développement. [en ligne]. 2020. Disponible sur :
<https://www.clinisciences.com/achat/cat-sars-cov-2-antigenes-proteines-5102.html>
12. **Coronavir.** Les désinfectants dont l'efficacité a été démontrée contre Sars-CoV-2 [en ligne]. Coronavir.org. 2020. Disponible sur :
<https://www.coronavir.org/les-produits-de-desinfection-pour-sars-cov-2/les-desinfectants-efficaces>
13. **Coronavir.** Résistance du coronavirus Sars-Cov-2 à différentes variables chimiques et physiques. Persistance du virus sur les surfaces. [en ligne]. 2020. Disponible sur : <https://www.coronavir.org/le-sars-cov-2/persistance-surfaces-resistance-coronavirus>
14. **Matthew Borok.** Le cycle viral de SARS-CoV-2. Arbre des Connaissances [en ligne]. 2020. Disponible sur :
<http://arbre-des-connaissances-apsr.org/2020/05/29/le-cycle-viral-de-sars-cov-2/>

15. **Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, et al.** Clinical characteristics, and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. Lancet. 2020;395(10226):809-15.
16. **Lescure F-X, Bouadma L, Nguyen D, Parisey M, Wicky P-H, Behillil S, et al.** Clinical and virological data of the first cases of COVID-19 in Europe: a case series. Lancet Infect Dis. 2020;20(6):697-706.
17. Qiao J. What are the risks of COVID-19 infection in pregnant women? Lancet. 2020 ;395(10226) : 760-2.
18. **Chen W, Lan Y, Yuan X, Deng X, Li Y, Cai X, et al.** Detectable 2019-nCoV viral RNA in blood is a strong indicator for the further clinical severity. Emerg Microbes Infect. 26 févr 2020 ;9(1) :469-73.
19. **Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al.** Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. JAMA. 12 mai 2020 ;323(18) :1843-4.
20. **Wu P, Duan F, Luo C, Liu Q, Qu X, Liang L, et al.** Characteristics of Ocular Findings of Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. JAMA Ophthalmol. mai 2020 ;138(5) :575-8.
21. **Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al.** Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia. N Engl J Med. 26 mars 2020;382(13):1199-207.
22. **Backer JA, Klinkenberg D, Wallinga J.** Incubation period of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections among travellers from Wuhan, China. Euro Surveillance [en ligne]. 2020 ; 25(5). Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7014672/>
23. **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. Lancet. 15 2020 ;395(10223) :507-13.

24. **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. 15 2020 ;395(10223) :497-506.
25. **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. 17 2020;323(11):1061-9.
26. **Ryu S, Chun BC.** An interim review of the epidemiological characteristics of 2019 novel coronavirus. Epidemiol Health. 2020;42: e2020006.
27. **Yin Y, Wunderink RG.** MERS, SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia. Respirology. 2018;23(2):130-7.
28. **Verity R, Okell LC, Dorigatti I, Winskill P, Whittaker C, Imai N, et al.** Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. Lancet Infect Dis. 2020 ; 20(6):669-77.
29. **Monique R.** COVID-19 Diagnostic et Prise en charge thérapeutique. Elsevier [en ligne] 2020. Disponible sur : <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/aru/covid-19-diagnostic-therapeutique-urgences>
30. **Liang T, Cai H, Chen Y, Chen Z, Fang Q, Han W et al.** Manuel de prévention et de traitement du COVID-19. MEDBOX. [en ligne]. 2020. Disponible sur : <https://medbox.org/document/manuel-de-prevention-et-de-traitement-du-covid-19#GO>
31. **Plaçais L, Richier Q.** COVID-19 : Caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques chez l'adulte, la femme enceinte et l'enfant. Une mise au point au cœur de la pandémie. La Revue de Médecine Interne. 2020 ;41(5) :308-18.
32. **Wu P, Duan F, Luo C, Liu Q, Qu X, Liang L, et al.** Characteristics of Ocular Findings of Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. JAMA Ophthalmol. mai 2020 ;138(5) :575-8.

33. **Hoffmann C, Kamps B.S. Présentation clinique.** COVID Reference [en ligne]. 2020. Disponible sur : https://covidreference.com/clinical_fr
34. **Pan F, Ye T, Sun P, Gui S, Liang B, Li L, et al.** Time Course of Lung Changes at Chest CT during Recovery from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Radiology*. 2020 ;295(3) :715-21.
35. **Wang Y, Lu X, Li Y, Chen H, Chen T, Su N, et al.** Clinical Course and Outcomes of 344 Intensive Care Patients with COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(11):1430-4.
36. **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 [en ligne]. Disponible sur :
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jth.14817>
37. **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* [en ligne] 2020. Disponible sur :
<https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2763184>
38. **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. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-62.
39. **Bonow R.O, Fonarow G.C, O'Gara P.T, Yancy C.W.** Association of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) With Myocardial Injury and Mortality. *JAMA Cardiology* [en ligne]2020. Disponible sur :
<https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/fullarticle/2763844>
40. **Hendren NS, Drazner MH, Bozkurt B, Cooper LT.** Description and Proposed Management of the Acute COVID-19 Cardiovascular Syndrome. *Circulation*. 09 2020 ;141(23):1903-14.

41. **Tran Van Nho J, Pardo E.** Complications cardiaques de la COVID-19 en réanimation. *Prat Anesth Reanim.* sept 2020 ;24(4):212-7.
42. **Professional S. Suresign Finecare. FIA PCT (Procalcitonin).** [en ligne] 2020. Disponible sur : <https://www.suresignprofessional.com/fia-pct>
43. **Futura santé. SARS-CoV-2 - 2019-nCoV. [en ligne]. 2020.** Disponible sur : <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/coronavirus-sars-cov-2-18559/>
44. **Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, et al.** Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet.* 2020 ;395(10226) :809-15.
45. **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.
46. **Michalakis Y, Sofonea M, Alizon S.** Les effets sexe spécifiques de COVID-19 en France pourraient-ils être expliqués par des comorbidités ? [Rapport de recherche] 10, Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS) ; Institut de recherche pour le développement (IRD); Université de Montpellier (UM), FRA. 2020. fffhal-02950676f
47. **Ketfi A, Chabati O, Chemali S, Mahjoub M, Gharnaout M, Touahri R, et al.** Profil clinique, biologique et radiologique des patients Algériens hospitalisés pour COVID-19 : données préliminaires. *The Pan African Medical Journal* [en ligne]. 2020 ; 35(77). Disponible sur : <https://www.panafrican-med-journal.com/content/series/35/2/77/full/>
48. **Amir J.L, Lebar Z, yahyaoui G, Mahmoud M.** **Covid-19 :** virologie, épidémiologie et diagnostic biologique. *Option/Bio.* 2020 ;31(619) :15-20.

- 49. CEP, Collège des Enseignants de Pneumologie.** Item 224 & 326 Embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde Prescription et surveillance des antithrombotiques [en ligne]. 2018. Disponible sur : http://cep.splf.fr/wp-content/uploads/2018/09/items_224_MTEV_2018.pdf
- 50. Conan P, Delattre C, Zimmermann H, Gervaise A, Dubost C, Leclerc T, et al.** Facteurs associés à la survenue d'une embolie pulmonaire au cours du COVID-19. Médecine et Maladies Infectieuses. 2020 ;50(6, Supplement) : S81.
- 51. Bonny V, Maillard A, Mousseaux C, Plaçais L, Richier Q. COVID-19 : physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages.** Rev Med Interne. 2020; 41(6) :375-89.