



République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère De l'Enseignement Supérieur et De la Recherche Scientifique

UNIVERSITE ABBES LAGHROUR KHENCHELA

FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE

DEPARTEMENT DE BIOLOGIE MOLECULAIRE ET CELLULAIRE

MEMOIRE

Présenté pour l'obtention du diplôme de

MASTER ACADEMIQUE

FILIERE : Sciences Biologiques

OPTION: Microbiologie appliquée

Thème

**Le rôle de la protéine C réactive
comme marqueur pronostique
dans la COVID-19**

Présenté par :

Laadjal Wissam, Mellak Samah et Sekrouf Widad

Soutenu le 19 / 06 / 2023

Mémoire soutenu devant le jury composé de :

Président	M^{me} Arab Y (M.C.B)	Univ. Abbès Laghrouour – Khenchela
Encadreur	M^{me} Chorfi K (M.A.A)	Univ. Abbès Laghrouour – Khenchela
Examineur	M^{me} Krim M (M.C.B)	Univ. Abbès Laghrouour – Khenchela

Année universitaire 2022/ 2023

La protéine C réactive comme un facteur pronostic dans le diagnostic de la COVID-19

Résumé

La reconnaissance et la prise en compte des marqueurs biologiques associés aux formes sévères de COVID-19, dont la protéine C-réactive (CRP), permet d'identifier les patients à risque élevé d'évolution défavorable, afin de leur apporter une prise en charge optimale. L'étude avait pour objectif d'évaluer la valeur pronostique de la CRP dans la forme sévère de COVID-19.

Nous avons réalisé une étude rétrospective portant sur 183 patients atteints de la COVID-19 hospitalisés durant la pandémie au niveau du service d'Infectiologie au sein de l'Établissement Public Hospitalier Ali Boushaba de Khenchela et au niveau de l'Établissement Public Hospitalier Hihi Abd El Majid Kais.

Parmi ces 183 patients, une sous population de 19 patients décédés dont 14 hommes a été prise et la valeur de la CRP chez ces sujets a atteint 800 mg/l, l'âge médian était de 50-70 tandis que le taux moyen de CRP chez les patients décédés présentant des comorbidité était de 100,38 mg/l , le diabète type 2 comme morbidité ((**52.6%**) avec un niveau de CRP supérieur à 118 mg/l, Hypertension artérielle (**34%**) avec un taux moyen de CRP de 105 mg/l et Insuffisance cardiaque (10.5%) avec un taux de CRP supérieur à 57mg/l.

L'analyse des résultats suggère fortement l'existence d'un lien positif entre les taux élevés de CRP et le mauvais pronostic des patients atteints par la COVID-19.

Mots clés : COVID-19, CRP, mortalité, comorbidités.

C-reactive protein as a prognostic factor in the diagnosis of COVID-19

Summary

Recognizing and taking into account the biological markers associated with severe forms of COVID-19, including C-reactive protein (CRP), makes it possible to identify patients at high risk of an unfavorable evolution, in order to provide them with optimum load. The study had the objective to assess the prognostic value of CRP in the severe form of COVID-19.

We carried out a retrospective study of 183 patients with COVID-19 hospitalized during the pandemic at the level of the Infectiology department. within the Public Hospital Establishment Ali Boushaba of Khenchela and at the level of the Public Hospital Establishment Hihi Abd El Majid Kais.

Among these 183 patients, a subpopulation of 19 deceased patients including 14 men was taken and the CRP value in these subjects reached 800 mg/l, the median age was 50-70, while the average CRP level in deceased patients with comorbidity was 100.38 mg/l, type 2 diabetes as morbidity ((52.6%) with a CRP level greater than 118 mg/l, Arterial hypertension (34%) with an average CRP level of 105 mg/l and Heart failure (10.5%) with a CRP level above 57mg/l.

Analysis of the results strongly suggests the existence of a positive link between high CRP levels and the poor prognosis of patients with COVID-19.

Key words: COVID-19, CRP, mortality, comorbidities.

بروتين سي التفاعلي كعامل تنبؤي في تشخيص COVID - 19

ملخص

إن التعرف و النظر في العلامات البيولوجية المرتبطة بالأشكال الشديدة من الكوفيد 19، وهذا بواسطة البروتين سي التفاعلي (CRP) ، الذي يسمح بتحديد المرضى المعرضين لخطر كبير من التطور الضار، وذلك لتوفير التشخيص الامثل. الهدف من هذه الدراسة هو تقييم القيم التنبؤية للبروتين سي التفاعلي (CRP) في الحالة الخطيرة بكوفيد 19.

قمنا بإجراء دراسة ملخصة شملت 183 مريضا مصابا بفيروس كوفيد 19. كانوا متواجدين في المستشفى فترة الجائحة في قسم العدوى داخل المستشفى العام علي بوسحابة خنشة والمستشفى العام حيحي عبد المجيد قايس .

من بين هؤلاء المرضى البالغ عددهم 183 مريضًا، تم أخذ مجموعة فرعية من 19 مريضًا متوفيًا بما في ذلك 14 رجلاً اذا وصلت قيمة البروتين سي التفاعلي عند هؤلاء الأشخاص 820مغ/ل ، وكان متوسط العمر 50-70 بينما كان متوسط مستوى CRP في المرضى المتوفين المصابين بأمراض مصاحبة 100,38 مغ / ل ، لدينا داء السكري من النوع 2 كمرض قاتل (52.6%) بمستوى بروتين سي تفاعلي اكبر من (118مغ/ل)، ضغط الدم الشرياني (34%) بمتوسط مستوى CRP يبلغ 105 مغ / لتر و فشل القلب (10.5%) مع مستوى بروتين سي التفاعلي أعلى من 57 مغ/ل .

بعد تحليل النتائج تشير بقوة الى ان هناك علاقة ايجابية بين معدلات البروتين سي التفاعلي وضعف التشخيص للمرضى المصابين بكوفيد 19.

الكلمات المفتاحية: بروتين سي التفاعلي ، كوفيد19، الوفيات ، الأمراض المصاحبة.

REMERCIEMENTS

Avant tout nous remercions Dieu Tout Puissant de Nous avoir accordé santé, courage et volonté pour accomplir ce modeste travail.

Nous tenons aussi à adresser toute notre gratitude et remerciements à :

Dr. ARAB. Y, Maitre de conférences à l'Université Abbés Laghrour Khenchela qui a honoré ce travail en acceptant de présider le jury. On la remercie profondément.

Dr. KRIM. M, Maitre de conférences à l'Université Abbés Laghrour Khenchela, nous vous sommes très reconnaissantes d'avoir accepté d'examiner ce travail et de l'enrichir par vos remarques et propositions.

Nous tenons à exprimer nos vifs remerciements à notre directrice de recherche M^{me} CHORFi K pour avoir accepté de diriger et d'orienter ce travail avec sa disponibilité, ainsi pour son aide de façon significative à l'amélioration de ce manuscrit, pour sa patience et ses conseils et encouragements.

Nous tenons également à remercier l'ensemble des enseignants de la faculté de science de la nature et de la vie. Université Abbes Laghrour Khenchela qui ont contribué à notre formation, pour leur travail acharné durant notre parcours universitaire.

Merci également à tous nos collègues et amis de promotion Master 2 Microbiologie Appliquée, pour tous les moments partagés, pour leurs mots de soutiens et d'encouragement et pour leur sincère amitié.

Nous n'oublierions pas de remercier tout le personnel administratif et médical des établissements hospitaliers ALI BOUSHABA (Khenchela) et HIHI ABD EL MADJID (Kais), En particulier le directeur " BOUZID BENABID " et le Directeur des ressources humaines " LAHSEN MASSAS " pour leur aide précieuse apportée durant la période de stage et la collecte des données.

Nous tenons également à remercier l'ensemble du personnel des deux laboratoires d'accueil pour leur aide dans la réalisation de la partie pratique de notre étude.

Nos vifs remerciements vont à toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Dédicaces

Louange A Dieu Tout Puissant, Qui M'a Permis De Voir Ce Jour Tant Attendu, Toutes les lettres ne sauront trouver les mots qu'il faut... Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, L'amour, le respect, la reconnaissance.

Je dédie ce travail :

A la femme qui a souffert sans me laisser souffrir, qui n'a jamais dit non à mes exigences et qui n'épargne aucun effort pour me rendre heureuse. Mon ange, ma mère **MAHSER MESOUDA**, Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être.

Je vous remercie pour tous le soutien, le courage et l'amour que vous me portez depuis mon enfance.

A mon père **MAAMAR MELLAK**, mon précieux offre du dieu, à qui je doit ma vie, qui m'a toujours poussé et motivé dans ma vie j'espère que tu as cru en moi, je ne trouverai pas assez de mots pour t'exprimer ma profonde gratitude pour les sacrifices consentis. Que dieu te bénisses et te gardes.

A mon unique chère petite sœur **SARA**, qui sait toujours comment procurer la joie et le bonheur pour tout la famille.

A mon mari **YOUSSEF**, qui a toujours été à mes cotés et ma soutenu, m'a encouragé à réaliser qui je suis maintenant.

Mon oncle **DJAMAL MAHSER**, qui m'a élevé et est comme un second père, m'a toujours encouragé à déterminer mes études, tu as attendu ma réussite avec des regards pleins d'espoir, merci sincèrement pour tout ce que tu m'avais donné.

A tous ma famille, qui m'a doté son amour et a fait de moi ce qui je suis aujourd'hui.

A mes chères binômes **WISSAM** et **WIDAD**, vous êtes mes amies et mes compagnons, merci pour votre amour et vos encouragements, votre soutien moral et la patience tous au long de cette étude.

Samah

Dédicaces

Avant tout, je remercie Allah qui m'a éclairé sur mon chemin et m'a aidé à atteindre ce moment où je veux dédier ce travail à :

A mes très chers parents à qui je dois tout, je les remercie pour leurs encouragements, aide et sacrifices pour moi. A ma mère **Houria wasfan** ma source d'énergie Et mon père **Sadek Laadjal** bras droit, qui ont veillé sur mon parcours éducatif de ma première année scolaire jusqu'à maintenant.

A ma grand-mère et mon grand-père, ma précieuse famille. Vous êtes mon réconfort et mon bonheur. Vous m'avez toujours souhaité bonne chance et contribué à mon succès. Merci pour tout

A mes chers et adorables frères **Remzi , Rida , Mehdi, Adem, Anouar ,** merci pour vos encouragements à mon égard tout le temps, je vous souhaite bonheur, paix et longue vie.

Une spéciale dédicace pour mes binômes, **Samah et widad**, J'ai été très heureuse de votre amitié et j'ai passé de merveilleuses années avec vous pleines de travail acharné et de persévérance pour réaliser nos rêves. Je vous souhaite un avenir prospère.

Aux amies fidèles **Nassima, Khadija, Amira, khawela, Assma, Imen, Ahelam, Rania, Chaima, belkisse, Zerouala, Marwa, tounes, Meriem, Najema**, qui n'ont jamais cessé de m'aider et de me soutenir en toutes circonstances

A mon oncle bien-aimé, **Wasfan chayeb**, qui a toujours été un conseiller honnête, car il est comme un père, un ami et un enseignant, ainsi qu'à tous mes proches qui me souhaitent bonne chance.

A mon professeur de lycée **Dib Rachida** et **Bnejebel Samia**, merci de continuer à m'aider à l'université.

Wissam

Dédicaces

Tout d'abord, je tiens à remercier Dieu tout puissant et miséricordieux, qui m'a donné la force et le courage de réaliser ce modeste travail.

Je dédie ce travail

À qui je porte son nom avec fierté, à mon honneur et ma dignité, à mon cher Père, à toi mon âme. Tes conseils et tes prières pour me voir ici aujourd'hui m'ont toujours accompagné.

Que dieu te bénisses et te gardes.

À mon paradis dont ses supplications ont été le secret de ma réussite. À mon âme, chère Mama, tu t'es toujours intéressé de mon avenir en faisant tant de sacrifices, je ne pourrai jamais te remercier assez.

À mes chères sœurs : "*Imen , ibtisseme , et Aya* " en reconnaissance de leur affection toujours constante. À la joie de la famille, et son petit, à mon cher frère gâté Mahdi.

À mon binôme : "*Wissem lâajal et samah mellak* " j'espère de tout mon cœur que notre amitié durera éternellement.

À mon collègue spécialement : "*Ghendousse madiha* " pour les souvenir et le bon moment de tout ce qu'en à vécu ensemble.

À mon chérie *Asma menai*, tu m'as toujours encouragé tout au long de mon parcours, merci sincèrement pour tout ce que tu m'avais donné. Je te serai toujours reconnaissant et je ne regretterai jamais de t'avoir connue.

À mon adorable amie *Asma bouchana*, qui sait toujours comment procurer la joie et le bonheur pour moi. Tu es le symbole de la bonté par excellence, et l'exemple du dévouement qui m'a toujours encouragé sans se lasser

À mes chères amies "*Nedjma , Zerouala , fayrouz , Belkiss , Selma , marwa* " Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des sœurs et des amies sur qui je peux compter .

À tous ceux qui ont été oubliés par ma plume mais pas oubliés dans mon cœur. Je vous dédie ce travail à tous.

Widad

Sommaire

<i>Liste des figures</i>	<i>i</i>
<i>Liste des tableaux</i>	<i>ii</i>
<i>Liste des photographies</i>	<i>iii</i>
<i>Liste des abréviations</i>	<i>iv</i>

Introduction

<i>Introduction</i>	<i>1</i>
---------------------------	----------

Synthèse bibliographique

<i>I. Généralités sur les coronavirus</i>	<i>4</i>
<i>II. Le Coronavirus SARS-CoV-2</i>	<i>5</i>
<i>II.1. Taxonomie du Coronavirus SARS-CoV-2</i>	<i>5</i>
<i>II.2. Structure et organisation génomique</i>	<i>5</i>
<i>II.2.1. Structure du Coronavirus SARS-CoV-2</i>	<i>5</i>
<i>II.2.2. Organisation du génome</i>	<i>6</i>
<i>II.3. Cycle de réplication du SARS-CoV-2</i>	<i>7</i>
<i>II.4. Modes de transmission du SARS-CoV-2</i>	<i>8</i>
<i>II.4.1. Transmission par contact et gouttelettes</i>	<i>8</i>
<i>II.4.2. Transmission par des surfaces infectées</i>	<i>8</i>
<i>III. Corona Virus Disease 2019 (Covid-19)</i>	<i>9</i>
<i>III.1. Définition du covid-19</i>	<i>9</i>
<i>III.2. Physiopathologie du Covid-19</i>	<i>9</i>
<i>III.3. SRAS-CoV-2 et réponse immunitaire innée</i>	<i>10</i>
<i>III.4. Les biomarqueurs de l'inflammation</i>	<i>11</i>
<i>III.4.1. Caractères généraux de la CRP</i>	<i>12</i>
<i>III.4.2. Mécanismes de dommages cellulaires médiés par la protéine C réactive</i>	<i>12</i>
<i>III.4.3. Dosage de la protéine C réactive</i>	<i>14</i>

Matériel et Méthodes

<i>I. Type, lieu et période d'étude</i>	16
<i>II. Méthodes de dosage de la protéine C réactive</i>	16
<i>II.1. Phase pré-analytique</i>	17
<i>II.2. Phase analytique</i>	17
<i>II.2.1. Méthode d'examen qualitative</i>	18
<i>II.2.2. Méthode d'examen semi-quantitative</i>	19
<i>II.2.3. Méthode d'examen quantitatif</i>	20

Résultats et Discussion

<i>I. Caractéristiques épidémiologiques</i>	25
<i>1.1. Répartition des patients testés par sexe</i>	25
<i>1.2. Répartition des patients hospitalisés par tranche d'âge</i>	26
<i>1.3. Répartition des patients décédés par sexe et tranches d'âge</i>	26
<i>1.4. COVID et comorbidités</i>	28
<i>II. Analyse des taux de CRP</i>	30
<i>III. Discussion</i>	31
<i>Conclusion et perspectives</i>	40
<i>Références bibliographiques</i>	42

Liste des figures

Figure 01: Chronologie de l'identification des coronavirus	4
Figure 02: Structure schématisée du SARS-COV-2	6
Figure 03: Organisation génomique du SARS-COV-2.....	7
Figure 04: Cycle viral du SARS-COV-2	7
Figure 05: Pathogenèse du COVID-19 et biomarqueurs inflammatoires polypeptidiques.	11
Figure 06: Mécanisme possible des dommages à la protéines C-réactive (CRP) pendant le COVID-19	13
Figure 07: Répartition des patients hospitalisés selon le sexe	25
Figure 08: Répartition des patients hospitalisés par tranche d'âge.....	26
Figure 09: Distribution selon le sexe des patients décédés	27
Figure 10: Répartition des patients décédés selon le sexe et les tranches d'âge	27
Figure 11: Répartition des patients décédés avec les troubles sous-jacents.....	28
Figure 12: Répartition des résultats selon le taux de la protéine C réactive	30
Figure 13: Répartition des valeur de CRP selon le sexe	30

Liste des tableaux

Tableau I : Dilutions s�riees du dosage semi-quantitatif.....	20
Tableau II : Répartition des patients hospitalisés par année	25
Tableau III : Valeurs CRP chez les patients hommes décédés.....	31

Liste des Photographies

Photographie 01 : Recueil des prélèvements sanguins.....	17
Photographie 02 : Réactifs et technique utilisée.....	18
Photographie 03 : Lecture des résultats.....	19
Photographie 04 : Analyseur de biochimie automatique Mindray BS – 330.....	21
Photographie 05 : Les réactifs utilisés pour le dosage de CRP quantitative.....	21
Photographie 06 : Positionnement les éléments nécessaires sur le plateau à racks.....	22
Photographie 07 : Lire et imprimer les résultats de CRP.....	23

Liste des abréviations

2019 - n cov : Nouveau Coronavirus 2019

ACE 2 : Angiotensine converting Enzyme 2

ADN : Acide désoxyribonucléique.

ANG II : Angiotensine II.

ARN : Acide ribonucléique

Covid-19 : Co : corona, Vi : virus, D : disease

Covid-19 : Maladie à coronavirus-2 et 19 pour l'année de son apparition : 2019.

CRP : Protéine C- réactive

EDTA : Acide éthylène diamine tétra-acétique.

ELISA : Enzyme-linked immuno Assay

GADD153 : Growth arrest and DNA damage-inducible gene 153.

H-COV : Coronavirus humain

H-cov-229E : Espèce de coronavirus humains (infecte les humains)

HE : Hémagglutinine _ Estérase

ICTV : International Committee on Taxonomy of Viruses.

INF : Interférons.

ISE : Electrode sélectif d'ions

LDH : Lactate déshydrogénase

MAC : Complexe d'attaque membranaire.

MAP-Kinase : Mitogen-activated protein kinases.

MERS : Syndrome respiratoire de moyen brient

MERS-COV : Coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient.

NADPH : Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate.

NSP : Protéines non structurelle.

OMS : Organisation mondiale de la santé

ORF : Open Reading frame

PAMP : Pathogen Associated Molecular Pattern.

PCR : Polymérase chaine réaction

Poly A : Poly-Adénylée.

PP : Polyprotéine

PP 1 a : Poly protéine 1 a

PP 1 b : Poly protéine 1 b

PRR : Pattern recognition receptors.

RBD : Receptor_Binding_Domain

RBM : Receptor_Binding_Motif

RT-PCR : Retrotranscription- polymérase chaîne réaction.

S : Protéine Spike ou spicule

S1 : Récepteur cellulaire " partie globulaire "

S2 : Cellule cibles " partie en forme de tige "

SARS_COV_2 : Severe Acute Respiratory syndrome coronavirus-2.

SARS-COV : Coronavirus liée à l'Orient syndrome respiratoire aigu Sèvre.

SDRA : Syndrome de détresse respiratoire d'aigu.

TMPRSS2 : Protéase transmembranaire à sérine 2

TNF- α : Tumor Necrosis Factor α .

TRS : Transcriptional regulatory sequence.

VHC : Hépatite Virale

Introduction



Introduction

Depuis la fin de l'année 2019, une série de cas de pneumonie virale due à un nouveau beta-coronavirus est apparue en Chine dans la région de Wuhan (**Gilbert *et al.*, 2020**), avant de se diffuser au monde entier, créant la plus grande pandémie infectieuse depuis la grippe espagnole de 1918. (**Cao *et al.*, 2020**). Le Comité international de taxonomie des virus (ICTV) a nommé le virus à l'origine de l'épidémie actuelle Coronavirus-2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV-2) (**Mousavi-Nasab *et al.*, 2020**).

Le SRAS-CoV-2 est un nouveau virus du genre beta-coronavirus zoonotique, sous famille des *Nidovirinae* de la famille des *coronaviridae*. Ce virus est composé d'un ARN simple brin de polarité positive (**Coulibaly, 2022**). il se transmet par contact direct avec des gouttelettes respiratoires ou en touchant des surfaces contaminées (**Doumbia, 2022**). Ce coronavirus est responsable d'un tableau clinique appelé la COVID-19 par l'OMS (pour **Corona Virus Disease 2019**), associant plusieurs atteintes d'organes mais avant tout une atteinte des voies aériennes supérieures et inférieures (**Cao *et al.*, 2020**).

La COVID-19 est une maladie caractérisée par des changements inflammatoires diffus dans les poumons (**Mackenzie et Smith, 2020**). Cependant, sa pathogénèse, ses caractéristiques cliniques et ses changements pathologiques sont encore à l'étude, en particulier chez les patients gravement malades présentant des affections compliquées, des complications multi-organes, une longue évolution de la maladie et une mortalité élevée (**Mousavi-Nasab *et al.*, 2020**).

La COVID-19 est désormais identifié comme une infection multi-systémique impliquant les systèmes hématologique et immunologique, responsable d'une réponse inflammatoire généralisée due à la libération non régulée de cytokines pro-inflammatoires. Cette tempête de cytokines est responsable du mauvais pronostic des patients COVID-19 (**Fajgenbaum et June, 2020**). Par conséquent, les paramètres hématologiques reflétant l'état immunitaire et inflammatoire (tels que les neutrophiles, les lymphocytes, l'interleukine-6, la protéine C-réactive (CRP), les plaquettes, les D-dimères, la vitesse de sédimentation des érythrocytes, la bilirubine totale et le lactate déshydrogénase (LDH)) étaient à l'étude pour l'évaluation de la gravité de la maladie de la COVID-19 (**Tonduangu *et al.*, 2021**).

La protéine C-réactive (CRP) est un marqueur diagnostique largement utilisé pour évaluer l'inflammation en cours. C'est une protéine clé de la réponse de phase aiguë, qui apparaît dans le sang dans les 6 à 10 heures suivants tout événement endommageant les tissus, a une demi-vie plasmatique de 19 heures (**Potempa et al., 2020**). Des niveaux plus élevés indiquent une infection plus grave et ont été utilisés comme indicateur de la gravité de la maladie COVID-19. Il a été démontré que les niveaux de CRP sont corrélés avec les niveaux d'inflammation et ont été observés chez des patients atteints de la COVID-19 et utilisés pour faciliter le triage, le diagnostic et le pronostic des patients. (**Sadeghi-Haddad-Zavareh, 2021**).

Objectifs de l'étude

Notre principal objectif était d'évaluer la capacité de la protéine C-réactive (CRP) à prédire l'issue de l'infection au COVID-19 chez les patients hospitalisés de la wilaya de **Khenchela**

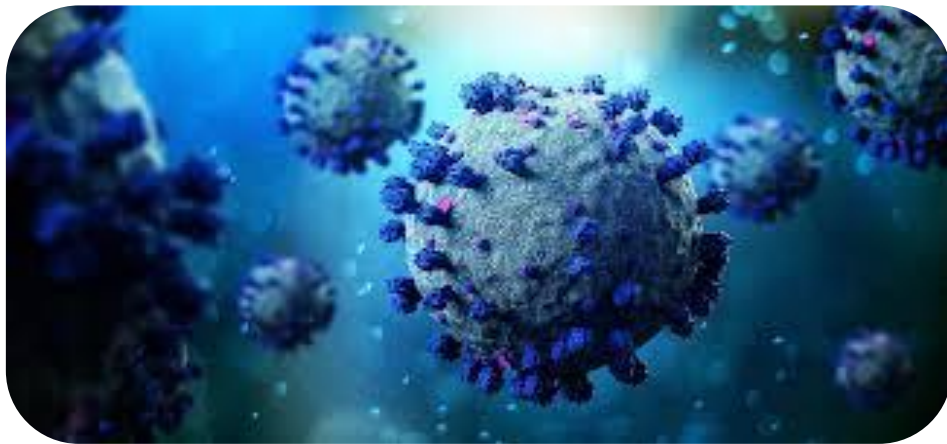
Pour réaliser cette recherche, nous avons opté pour une démarche méthodologique composée de deux niveaux d'analyse, une recherche bibliographique dont l'objectif est de décrire tous les aspects théoriques de notre thème d'étude.

Dans le souci de compléter les aspects théoriques et de les étayer d'avantage, nous avons jugé utile de présenter une partie pratique en adaptant une méthodologie descriptive rétrospective menée au niveau du service d'Infectiologie de l'Établissement Public Hospitalier **Ali Boushaba Khenchela** et au niveau de l'Établissement Public Hospitalier **Hihhi Abd El Majid Kais**.

Enfin pour atteindre les objectifs escomptés, nous avons opté pour une démarche structurée, composée de deux chapitres qui sont :

- Le premier représente une synthèse bibliographique sur la Corona Virus Disease 2019 (COVID-19).
- Et enfin, une partie expérimentale dans laquelle nous présentons les méthodes analytiques utilisées puis les résultats obtenus et leur interprétation

Synthèse bibliographique



I. Généralités sur les coronavirus

Depuis les années 1960, les coronavirus forment un grand groupe de virus infectant un grand nombre de mammifères et d'oiseaux. Ce sont des virus à ARN simple brin, enveloppés de polarité positive de très grande taille, ils constituent un groupe diversifié de virus appartenant à la famille *Coronaviridae*. 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. Leur tropisme est de nature respiratoire et entérique (Segondy, 2020).

Cette famille de virus est connue pour sa capacité à franchir les barrières d'espèces et à en infecter de nouvelles. Les coronavirus humains (HCoV) sont à l'origine d'infections respiratoires plus ou moins sévères selon la population étudiée. À ce jour, sept coronavirus humains sont décrits.

Parmi eux, deux coronavirus dits « classiques », les HCoV-OC43 et -229E ont été identifiés dans les années 1960 (Hamre *et al.*, 1967; McIntosh *et al.*, 1967). Les deux HCoV-NL63 et -HKU1, sont dits « nouveaux » car ils ont été identifiés plus récemment, au début des années 2000 (Van Der Hoek *et al.*, 2004; Fouchier *et al.*, 2004; Woo *et al.*, 2005). Ces HCoV sont généralement associés à des infections respiratoires peu sévères (Figure 01). Ils sont à distinguer des deux HCoV émergents, le SARS-CoV (Severe acute respiratory syndrome associated coronavirus) et le MERS-CoV (Middle-East respiratory syndrome coronavirus), qui sont les seuls à être associés à un syndrome de détresse respiratoire aigu ou SDRA. Le dernier coronavirus qui a été découvert est responsable de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19). (Peyronnet *et al.*, 2020).

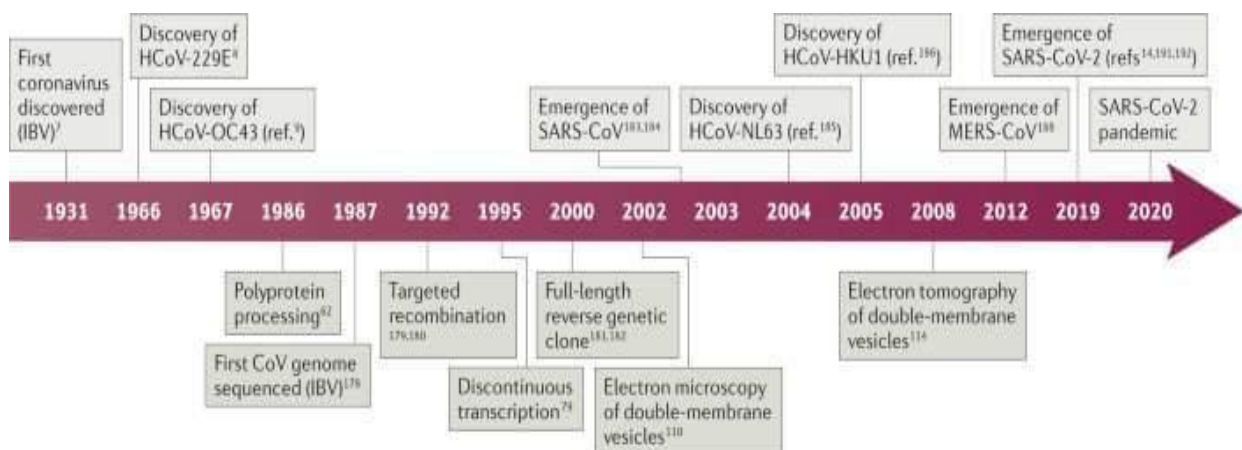


Figure 01 : Chronologie de l'identification des coronavirus (Meunier, 2021)

II. Le Coronavirus SARS-CoV-2

À la fin de l'année 2019, plusieurs cas de pneumonies atypiques sévères sont recensés dans la ville de Wuhan, dans la province du Hubei en République Populaire de Chine. Déclarés à l'OMS par les autorités chinoises, l'émergence d'un nouveau coronavirus, similaire au SARS-CoV de 2002, est alors suspectée. Après isolement de la souche infectieuse chez des patients, l'hypothèse d'un nouveau coronavirus est confirmée : il s'agit d'un coronavirus qui partage 80 % de son génome avec celui du SARS-CoV. Initialement appelé nCoV-2019, il sera finalement rebaptisé SARS-CoV-2 par le Comité international de taxonomie des virus, et la maladie qu'il induit appelée COVID-19 (*coronavirus disease 19*, 19 pour 2019). Cette maladie émergente, qualifiée de pandémie le 11 mars 2020 par le directeur général de l'OMS, provoque une crise sanitaire et économique sans précédent depuis plusieurs décennies. (Juckel *et al.*, 2020).

II.1. Taxonomie du Coronavirus SARS-CoV-2

La classification des coronavirus est régulièrement revue par l'ICTV (International Committee on Taxonomy of Viruses) depuis les années 2000. Actuellement, les coronavirus appartiennent à l'ordre des *Nestoviridae* et à la famille des *Coronaviridae*, et la famille des *Coronaviridae* elle-même est subdivisée en 2 sous-familles, les *Coronavirinae* et les *Torovirinae*.

La sous-famille des *coronavirinae* est classifiée en quatre genres à savoir l'*alphacoronavirus* (*alpha-CoV*), le *bêtacoronavirus* (*bêta-CoV*), *gammacoronavirus* (*gamma-CoV*) et le *deltacoronavirus* (*delta-CoV*) et le SARS-CoV-2 appartient au genre des *Betacoronavirus* (Juckel *et al.*, 2020).

II.2. Structure et organisation génomique

II.2.1. Structure du Coronavirus SARS-CoV-2

Les coronavirus sont des virus enveloppés sphériques dont la taille varie de 80 à 200 nanomètres (Lefeuvre *et al.*, 2020). La capsid virale formée par la nucléoprotéine (N) et le génome (ARNg) est contenu dans l'enveloppe virale.

La nucléocapsid est entourée d'une bicouche lipidique dérivée de la cellule hôte, dans laquelle sont enchâssées trois glycoprotéines : la protéine de membrane (M), la protéine d'enveloppe (E) et la protéine de surface *Spike* (S) et on note l'absence de l'hémagglutinine-estérase (HE); une protéine qui n'est présente que chez certains coronavirus comme *Betacoronavirus*. (Tratner, 2003).

La protéine de surface *Spike* (S) est responsable non seulement de l'aspect en couronne visible en microscopie électronique mais aussi de la dénomination de cette famille virale (**Bonnin, 2018**).

Elle se lie au récepteur cellulaire ACE2 qui est exprimé dans de nombreux tissus. Elle contient 2 sous-unités, S1 et S2, S1 incluant le domaine de liaison au récepteur (RBD, receptor binding domain) contenant le motif de liaison au récepteur (RBM, receptor binding motif). La sous-unité S2 contient le peptide de fusion (**Mousavizadeh et Ghasemi, 2020**). (**Figure 02**).

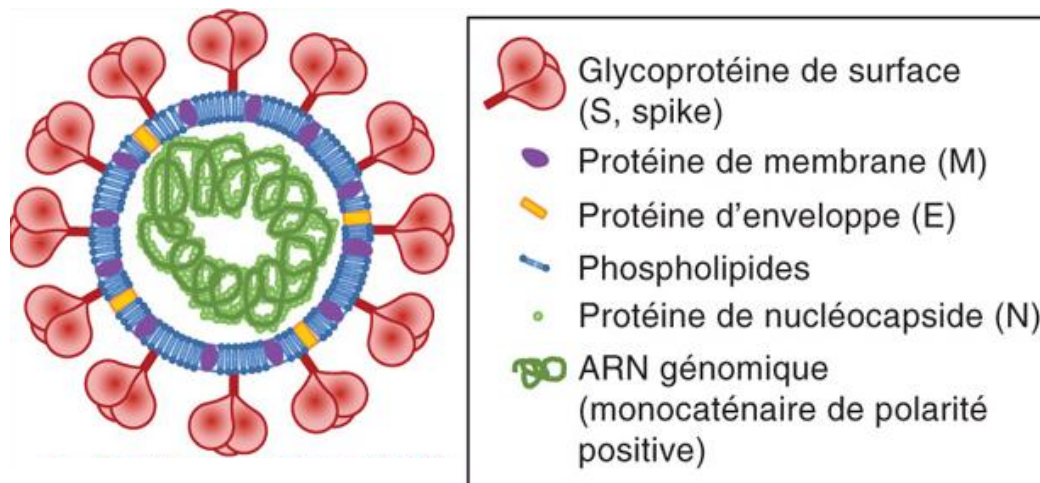


Figure 02 : Structure schématisée du SARS - CoV-2 (**Wallet, 2021**)

II.2.2. Organisation du génome

Le génome du SARS-CoV-2 composé de 29 903 nucléotides a une taille de 30 kb (**Yan et al., 2020**). Il s'agit d'ARN monocaténaire linéaire non segmentée, positivement polarisé, il est génétiquement identique avec le SARS-CoV avec 80 % de similarité et le MERS avec 96 % de similarité. (**Chaolin et al., 2020; Kannan et al., 2020**).

Le génome du SARS-CoV-2 possède une extrémité 5' coiffée et une queue polyadénylée (polyA) en 3'.

Il comporte un nombre variable de cadres de lecture ouverts (ORF). Les deux tiers de l'ARN viral sont situés principalement dans le premier ORF (ORF1a/b), traduit deux polyprotéines, pp1a et pp1b, et code pour 16 protéines non structurales (NSP).

Le reste du génome du virus code pour quatre protéines essentielles de structure, dont la glycoprotéine (S), la protéine de l'enveloppe (E), la protéine matricielle (M) et la protéine nucléocapside (N), ainsi que plusieurs protéines accessoires, qui interfèrent avec la réponse immunitaire de l'hôte. (**Amir et Lebar, 2020**).

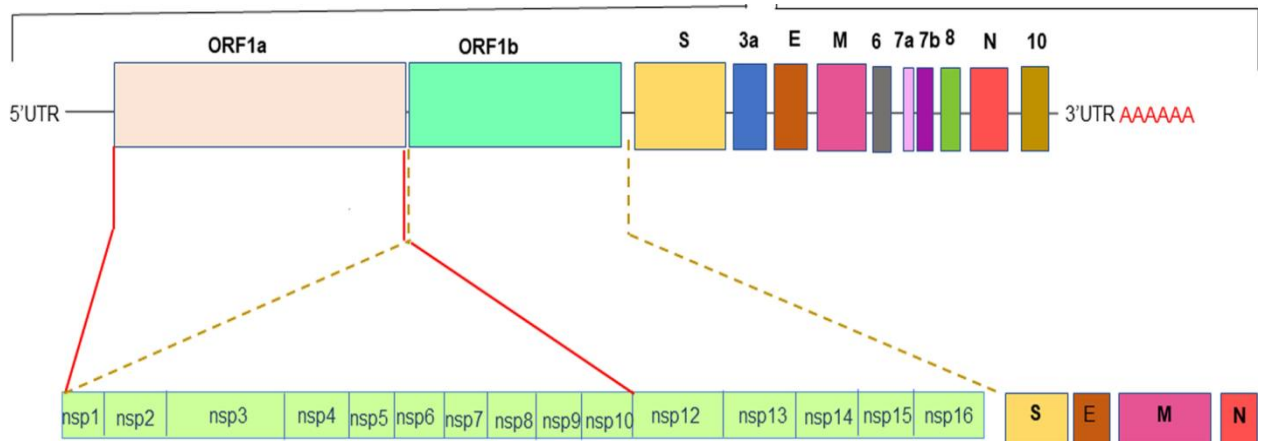


Figure 03 : Organisation génomique du SARS-CoV-2. (Lefevre et al., 2020)

Chaque gène est précédé d'une séquence régulatrice transcriptionnelle (*transcriptional regulatory sequence* TRS) qui est requise pour l'expression de chaque gène. (Wallet, 2021). (Figure 03).

II.3. Cycle de réplication du SARS-CoV-2

Le SARS-CoV-2 infecte principalement les cellules épithéliales bronchiques ciliées et les pneumocytes de type II, où il se lie au récepteur de surface, l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2), par l'intermédiaire de la glycoprotéine S située à sa surface. (Figure 04).

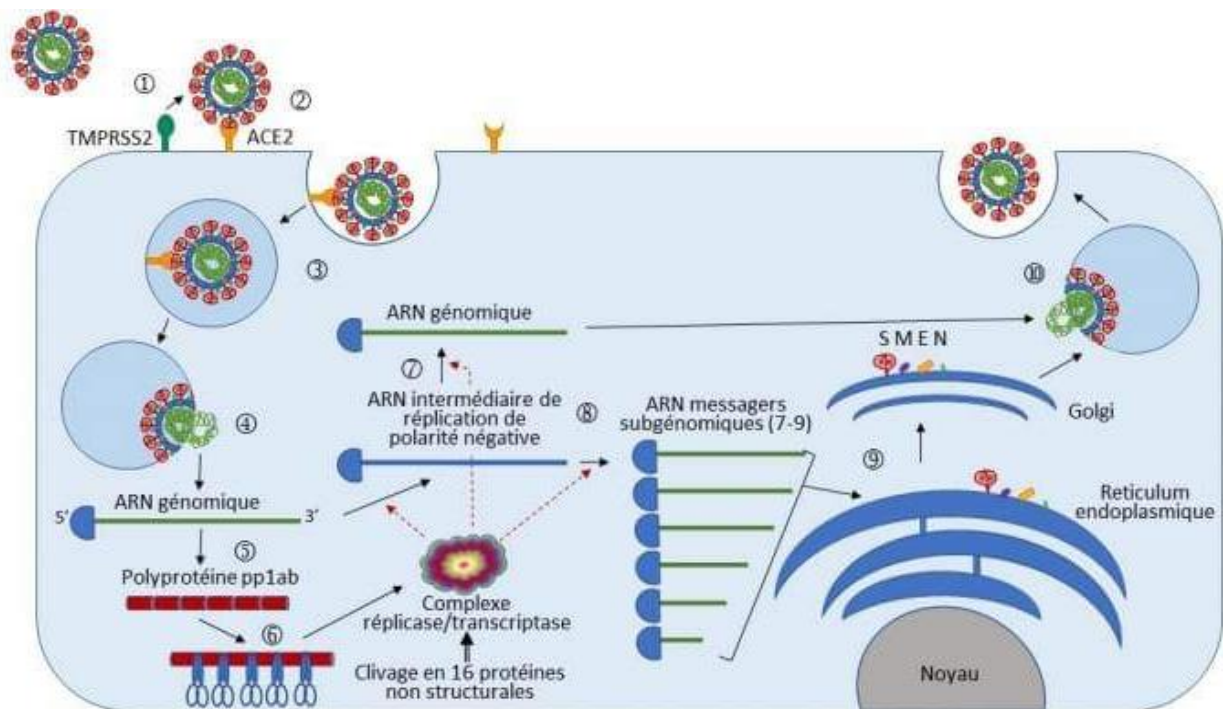


Figure 04 : Cycle viral du SARS-CoV-2 (Shang et al., 2020)

La liaison de la sous unité S1 à ACE2 entraîne une modification dans la conformation de la protéine S, exposant S2 ce qui permet l'endocytose puis la fusion membranaire. (Bonny *et al.*, 2020).

Le SARS-CoV-2 pourrait également utiliser d'autres récepteurs cellulaires de la protéine S pour infecter les cellules n'exprimant pas ACE2. Après pénétration, la cellule traduit ensuite le gène de la réplicase en deux polyprotéines (pp1a et pp1ab) qui seront clivées en nombreuses protéines indispensables au cycle viral (notamment deux protéases virales et une ARN-polymérase ARN-dépendante) s'assemblant en un large complexe de transcription et de réplication. Grâce à ce complexe, le virus peut alors reproduire son ARN et ainsi peut former de petits brins d'ARN anti-sens dits ARN sous génomiques. Ces derniers permettent la synthèse des protéines de structure (S, E, M et N) pour former les nouveaux virions. (De Wilde *et al.*, 2017).

Enfin, les brins d'ARN synthétisés sont combinés avec la protéine N pour former la nucléocapside et l'assemblage avec les glycoprotéines d'enveloppe permet le bourgeonnement de nouvelles particules virales (De Wit *et al.*, 2016).

II.4. Modes de transmission du SARS-CoV-2

La maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) est une maladie respiratoire qui peut se propager d'une personne à une autre. Cette maladie infectieuse est une zoonose, dont l'origine est encore débattue.

II.4.1. Transmission par contact et gouttelettes

Le SARS-CoV-2 peut se transmettre par contact direct, indirect ou étroit avec une personne contaminée par le biais de sécrétions infectées telles que la salive et les sécrétions respiratoires ou par des gouttelettes respiratoires, qui sont expulsées lorsqu'une personne infectée tousse, éternue, parle ou chante. Le fait de respirer et de parler normalement entraîne l'expulsion d'aérosols. Ainsi, une personne sensible pourrait inhaler des aérosols et être infectée si les aérosols contiennent le virus en quantité suffisante pour provoquer l'infection. (O.M.S, 2020)

II.4.2. Transmission par des surfaces infectées

Les sécrétions respiratoires ou les gouttelettes expulsées par des personnes infectées peuvent contaminer les surfaces et les objets. Le virus viable du SARS-CoV-2 et/ou l'ARN détecté par RT-PCR peuvent être trouvés sur ces surfaces pendant des périodes allant de quelques heures à quelques jours, en fonction du milieu ambiant (y compris la température et

l'humidité) et du type de surface, en particulier à forte concentration dans les établissements de soins de santé où les patients de la COVID-19 sont traités. Par conséquent, la transmission peut également se produire indirectement en touchant des surfaces dans l'environnement immédiat ou des objets contaminés par le virus d'une personne infectée (p. ex. stéthoscope ou thermomètre), puis en se touchant la bouche, du nez ou les yeux. (O.M.S, 2020).

III. Corona Virus Disease 2019 (Covid-19)

III.1. Définition du covid-19

Covid-19 est le nom donné par l'OMS le 11 février 2020 à une nouvelle maladie infectieuse respiratoire apparue en décembre 2019, en Chine, et causée par le coronavirus SARS-CoV-2. "Co" pour "corona", "vi" pour "virus", "D" pour "disease" ("maladie" en anglais) et 19 pour l'année de son apparition : 2019. C'est une maladie hautement contagieuse, regroupant des formes légères et graves et comprend des manifestations cliniques associées à de la fièvre, des myalgies, une toux sèche ou une production d'expectorations.

Les personnes âgées et les personnes atteintes de troubles sous-jacents (Hypertension, broncho-pneumopathie chronique obstructive, diabète, maladies cardiovasculaires) ont rapidement décompensées sur un syndrome de détresse respiratoire aiguë associé à un choc septique, suivie d'une acidose métabolique difficile à corriger avec un trouble de la coagulation, entraînant même la mort (Huang *et al.*, 2020).

III.2. Physiopathologie du Covid-19

Les infections à coronavirus causées par le SARS-CoV-2 résultent conjointement d'une action directe du virus sur les cellules cibles et d'une action indirecte du système immunitaire de l'organisme lui-même. (El Bahri, 2021)

Le SRAS-CoV-2 se réplique dans les alvéoles de type II où il se lie au récepteur ACE2. Par le processus de transcription et de traduction, l'ARN simple brin du virus SARS-CoV2 est répliqué en plusieurs copies. Ces copies détériorent les alvéoles en initialisant les cascades inflammatoires comprenant les interleukines et les neutrophiles. Les interleukines activées agissent sur l'hypothalamus dans le *cerveau*, affectant la libération des prostaglandines, responsable de la fièvre.

La sur-activation des interleukines augmente la perméabilité capillaire des alvéoles, entraînant un œdème alvéolaire. Par conséquent, l'hypoxémie se produit avec un essoufflement, affectant le débit pulmonaire. La pression partielle d'oxygène diminue, affectant la fréquence cardiaque et la fréquence respiratoire. Lorsque l'infection n'est pas contrôlée, une inflammation

supplémentaire affecte gravement le *cœur*, ce qui influence l'apport sanguin aux *reins* et au *foie*. Une inflammation excessive génère une quantité importante d'espèces réactives de l'oxygène qui affectent rigoureusement l'estomac. L'infection par le SRAS-CoV-2 entraîne une défaillance multiviscérale pouvant même entraîner la mort. (**Kaushik et al., 2020**).

Cette phase dysimmunitaire, parfois appelée orage cytokinique, peut être associée à une coagulopathie, l'ensemble correspondant, pour certains auteurs, à un sepsis viral. (**Bonny et al., 2020**).

III.3. SRAS-CoV-2 et réponse immunitaire innée

Le système immunitaire inné fonctionne comme la première ligne de défense de l'hôte contre les agents pathogènes, y compris le SRAS-CoV-2. Les réponses immunitaires innées limitent l'entrée, la traduction, la réplication et l'assemblage du virus, aident à identifier et éliminer les cellules infectées et coordonnent et accélèrent le développement de l'immunité adaptative. (**Kanneganti, 2020**)

Les récepteurs de reconnaissance (Pattern recognition receptor : PRR) exprimés à la membrane plasmique, à la membrane des endosomes ou encore dans le cytosol des cellules du système immunitaire résidant dans les tissus reconnaissent des motifs moléculaires associés aux agents pathogènes (Pathogen Associated Molecular Pattern : PAMP) pour déclencher des réponses inflammatoires et la mort cellulaire programmée qui limitent l'infection virale et favorisent la clairance (**Kanneganti, 2020**). Cependant, une activation immunitaire excessive peut entraîner une inflammation systémique et une maladie grave.

Les infections à coronavirus sont caractérisées notamment par l'apparition d'une inflammation excessive déclenchée par le virus qui est la traduction physiologique d'un « orage » de cytokines, commençant au site de l'infection et se propageant dans tout l'organisme via la circulation sanguine (**Diamond et Kanneganti, 2022**). Cet « orage » est souvent associé à une septicémie virale, un syndrome de détresse respiratoire aiguë (ou SARS), une insuffisance respiratoire, un choc, une défaillance d'organe et la mort (**Huang et al., 2020**).

Plus précisément, cette réponse est caractérisée par une libération exacerbée de cytokines pro-inflammatoires (l'IL-1 β , de l'IL-6, du TNF, de l'IL-12, de l'IFN- β , de l'IFN- γ , de l'IL-17) et par une faible production d'interférons de type I (IFN-I) (**Hadjadj et al., 2020**). Il paraît donc raisonnable de supposer que la réponse

inflammatoire, évaluée à la fois au niveau cellulaire et moléculaire, représenterait une signature pronostique de la maladie et de sa gravité.

III.4. Les biomarqueurs de l'inflammation

La réaction inflammatoire étant un processus complexe, difficile à décrire et à mesurer de manière objective, il a fallu proposer des biomarqueurs de l'inflammation. Ces molécules qui participent à la réaction inflammatoire doivent répondre à un certain nombre de critères pour être considérées comme telles. Parmi eux, la C-reactive protein (CRP) semble être le plus puissant biomarqueur de l'inflammation, elle est synthétisée par le foie sous la dépendance de cytokines, notamment l'interleukine 6. Elle est connue comme une protéine de la phase aiguë de l'inflammation (Benoit, 2001).

Des niveaux élevés de protéine C-réactive sérique ont été observés chez des patients atteints de COVID-19 et ont été utilisés pour faciliter le triage, le diagnostic et le pronostic. (Chen *et al.*, 2020; Liu *et al.*, 2020).

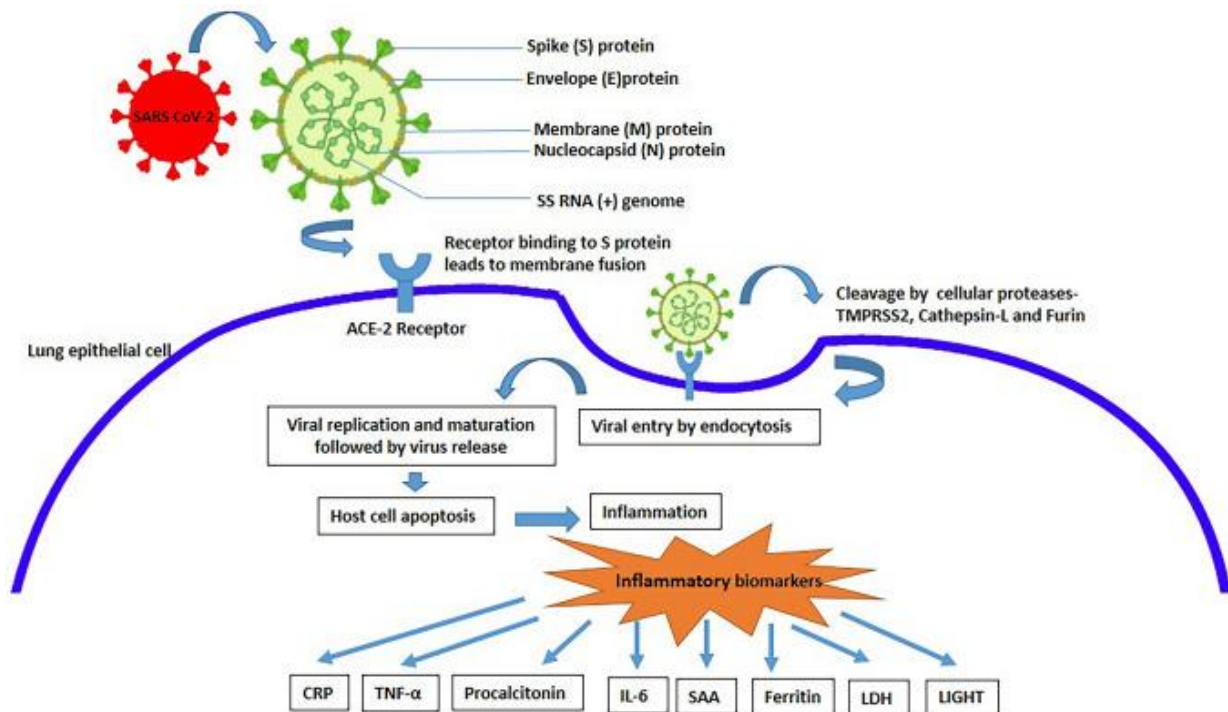


Figure 05 : Pathogénèse du COVID-19 et biomarqueurs inflammatoires polypeptidiques (Sen *et al.*, 2022).

III.4.1. Caractères généraux de la CRP

Découverte en 1930 par Tillet et Francis, la protéine C réactive (CRP) a été isolée à partir de sérums de patients infectés par *Streptococcus pneumoniae*. Elle tient son nom de la

réactivité qu'elle exerce vis-à-vis du polysaccharide C contenu dans la paroi des pneumocoques. C'est une molécule polypeptidique non glycosylée appartenant à la famille des pentraxines. C'est une molécule de reconnaissance de type calcium-dépendante. Elle est organisée en 5 sous-unités identiques qui contiennent 206 acides aminés chacune et sont associées entre elles par des liaisons non covalentes. (**Moutachakir et al., 2017**).

La CRP est une protéine de phase aiguë non spécifique qui est produite par les hépatocytes. La CRP est synthétisée principalement dans le foie par les hépatocytes et est ensuite libérée au niveau plasmatique, sa valeur est élevée en cas d'infection ou d'inflammation aiguë. La sécrétion commence 4 à 10 h après une attaque inflammatoire et culmine à 48 h, avec une courte demi-vie de 19 h. Fondamentalement, il peut être élevé avant que les signes vitaux d'un patient ne soient affectés ou que les leucocytes ne soient élevés. (**Pepys et Hirschfield, 2003**). Le profil de ce biomarqueur a rendu la CRP utile et couramment disponible en médecine clinique pour le diagnostic.

La CRP a un rôle important dans la réponse immunitaire innée par ses propriétés d'opsonisation du complément et de liaison aux récepteurs des immunoglobulines, permettent aussi la mobilisation, l'activation des globules blancs et des leucocytes (**Dupuy et al., 2003**).

L'activation du complément est une étape cruciale dans la biologie de la CRP. Cette molécule active le complément par la voie classique activant C1q. À cet égard, l'activation de C1q induit l'activation en chaîne de C4, C2 et C3. Le C3 activé peut induire les effets suivants : opsonisation, par la production de C3b et C4b; la lyse cellulaire, par l'activation de C5-C9 conduisant au complexe d'attaque membranaire (MAC) et l'inflammation, par la production de C3a et C5a. (**Thiele et al., 2014; Du Clos, 2000**).

III.4.2. Mécanismes de dommages cellulaires médiés par la protéine C réactive

Après la liaison du SRAS-CoV-2 à son récepteur ACE2, le complexe est internalisé dans la cellule et détermine l'hyperactivité de l'angiotensine II (Ang II), qui entre autres effets induit la production de CRP et de cytokines pro-inflammatoires avec des lésions tissulaires ultérieures et une sévérité accrue du Covid-19.

La CRP induit des effets délétères dans l'organisme médiés par l'activation du complément, la liaison aux récepteurs Fc et l'induction de l'apoptose. La production de cytokines et de CRP peuvent ensemble faire partie de la tempête de cytokines signalée dans le Covid-19.

La CRP induit l'apoptose par plusieurs mécanismes (**Mosquera-Sulbaran et al., 2021**) :

(1) Induction de cytokines pro-apoptotiques telles que TNF- α et IL-1- β et induction d'espèces réactives de l'oxygène par l'activation des récepteurs Fc- γ .

(2) Induction de la régulation à la hausse de p53 modifiant le cycle cellulaire par l'activation de Fc- γ RII.

(3) Activation de gènes liés à l'expression de molécules d'adhésion et de cytokines chimiotactiques.

(4) Induction de l'expression du gène GADD153 liée à l'arrêt du cycle cellulaire et aux dommages à l'ADN.

(5) Activation de la caspase-3 qui favorise en outre l'opsonisation des cellules apoptotiques.

D'autres études ont montré que la CRP inhibe l'oxyde nitrique synthase endothéliale, entraînant des effets délétères en diminuant la production d'oxyde nitrique, en augmentant l'expression des molécules d'adhésion et en induisant une vasoconstriction et une inflammation. Cet effet est médié par l'activation de la NADPH oxydase et des voies de la protéine kinase activée par le mitogène p38 (MAP kinase). (Eisenhardt *et al.*, 2009).

En raison des multiples effets délétères sur le corps médiés par la CRP, la relation entre l'augmentation des niveaux de CRP et le mauvais pronostic et la gravité de Covid-19 est plausible. (Figure 06).

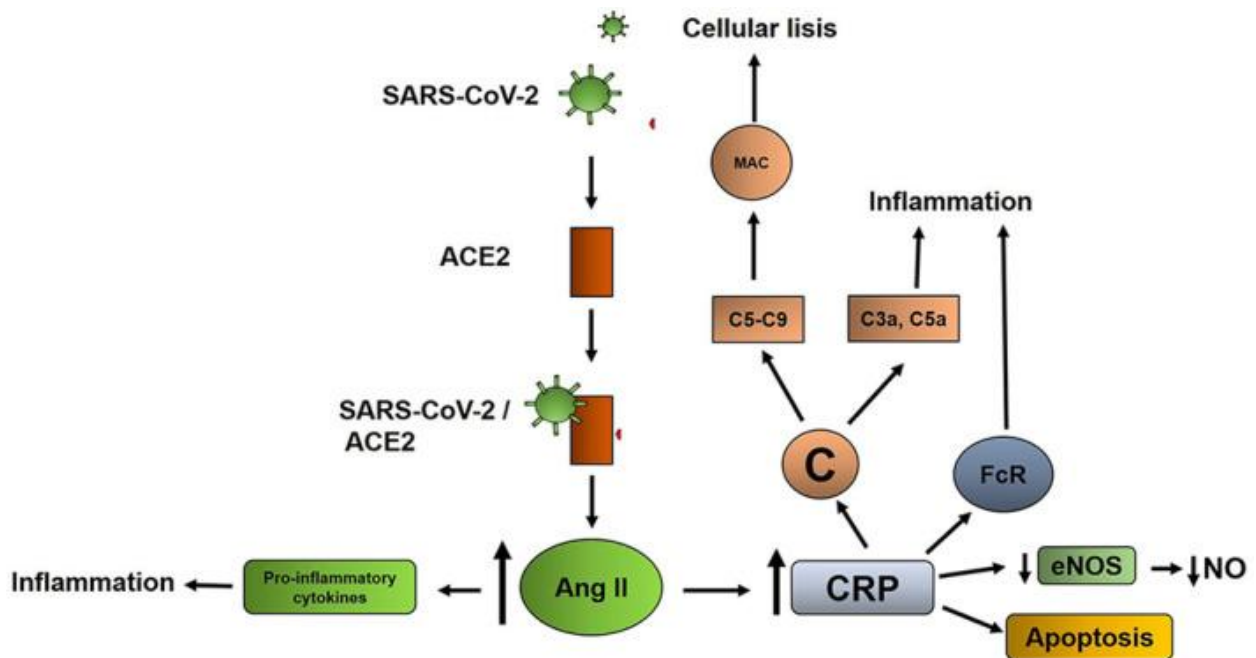


Figure 06 : Mécanisme possible des dommages à la protéine C-réactive (CRP) pendant la Covid-19. (Mosquera-Sulbaran *et al.*, 2021).

III.4.3. Dosage de la protéine C-réactive

La protéine C-réactive peut être mesurée dans le sérum ou le plasma. Elle doit être impérativement mesurée par une technique rapide, car la demi-vie de cette protéine est brève (**Bienvenu, 2003**).

De nombreuses techniques ont été mises au point au cours de l'histoire pour doser les protéines dont la protéine C réactive mais deux seulement sont actuellement utilisées par les laboratoires d'analyse (**Descoutures, 2005**). Il s'agit de deux techniques d'immunoprécipitation en milieu liquide : la technique d'immunonephélométrie et celle d'immunoturbidimétrie.

Les laboratoires utilisent préférentiellement la technique d'immunoturbidimétrie car c'est la moins onéreuse. Ces deux techniques sont rapides et automatisées ; elles permettent un dosage quantitatif précis. Un dosage ELISA (Enzyme linked immunosorbent assay) aurait été possible mais n'étant pas automatisable et beaucoup plus long, il n'est pas utilisé.

La mesure par turbidimétrie est basée sur l'absorption de la lumière par des complexes immuns en milieu liquide. Elle nécessite, à la sortie, un spectrophotomètre d'une grande sensibilité. Les deux principaux problèmes rencontrés sont : l'excès d'antigène et les interférences (hémolyse, hyperlipémie). La mesure par néphélométrie, quant à elle, est basée sur la propriété de déviation de la lumière d'un rayon laser par les complexes immuns en milieu liquide. Un rayon laser traverse le tube et la diffraction de la lumière est mesurée à la sortie. Plus il y a de complexes immuns plus le signal sera important sur le photomultiplicateur (appareil mesurant la diffraction) (**Moutachakkir et al., 2017**).

Pour doser la CRP, il faut effectuer un prélèvement de sang veineux sur anticoagulant EDTA, de sérum ou de sang capillaire, il est préférable d'être à jeun. L'unité de mesure est le mg/l. La valeur normale de la protéine C réactive est inférieure à 5 mg/L. Néanmoins, des valeurs allant jusqu'à 10 mg/L sont acceptées et considérées comme non pathologiques. La valeur peut être légèrement augmentée chez la femme enceinte ainsi que chez un gros fumeur. L'obésité entraîne elle aussi une augmentation de la valeur ; en effet, les adipocytes produisent de grande quantité de CRP et d'IL-6. Une prise de corticoïdes, d'anti-inflammatoires ou de statines entraîne une diminution de la CRP. (**Zerbato, 2009**).

Matériel et méthodes



La protéine C-réactive (CRP) est une protéine de phase aiguë non spécifique, sa valeur augmente en cas d'une infection ou d'une inflammation. Des niveaux plus élevés indiquent une infection plus grave et ont été utilisés comme indicateur de la gravité de la maladie COVID-19. Cependant, la preuve de la CRP en tant que marqueur pronostique reste à déterminer. Le but de cette étude est d'examiner la réponse de la CRP chez les patients hospitalisés avec COVID-19 et de déterminer l'utilité de la CRP à l'admission pour prédire la mortalité des patients hospitalisés.

I. Type, lieu et période d'étude

Pour atteindre nos objectifs, nous avons réalisé une étude rétrospective portant sur 183 patients atteints de la Covid-19 hospitalisés durant la période 2020 - 2022 au niveau du service d'Infectiologie de l'Établissement Public Hospitalier **Ali Boushaba Khenchela** et au niveau de l'Établissement Public Hospitalier **Hihi Abd El Majid Kais**. Pour la réalisation pratique de cette étude, il a fallu d'abord avoir une autorisation du chef de service pour avoir des données des malades atteints de la COVID-19.

Les données ont été obtenues à partir des dossiers médicaux des patients des deux sexes hospitalisés suite à une atteinte par la COVID-19 (diagnostic confirmé par un test de PCR positif et/ou des signes radiologiques spécifiques au scanner thoracique). Les résultats du dosage de la protéine C réactive (CRP) (bilan d'admission et suivi) ou obtenus dans les 24 heures suivant l'hospitalisation ainsi que les caractéristiques démographiques comprenaient l'âge, le sexe et les affections sous-jacentes telles que l'obésité (définie comme un indice de masse corporelle calculé $\geq 30 \text{ kg/m}^2$), le statut tabagique, l'hypertension, le diabète, les maladies pulmonaires et les cancers ont été utilisés dans l'étude.

Tous les patients de l'étude ont été suivis depuis leur admission jusqu'à leur décès ou jusqu'à leur sortie de l'hôpital. Pour les patients ayant subi plusieurs admissions au cours de la période d'étude, le résultat le plus grave a été attribué. Le critère de jugement principal de cette étude était la mortalité toutes causes confondues pendant l'hospitalisation.

Les patients présentant la COVID-19 et dont les dossiers médicaux étaient incomplets sont exclus de cette étude

II. Méthodes de dosage de la protéine C réactive

Pour connaître les techniques de dosage de la protéine C réactive nous avons effectué une période de stage au niveau de deux laboratoires de biologie médicale.

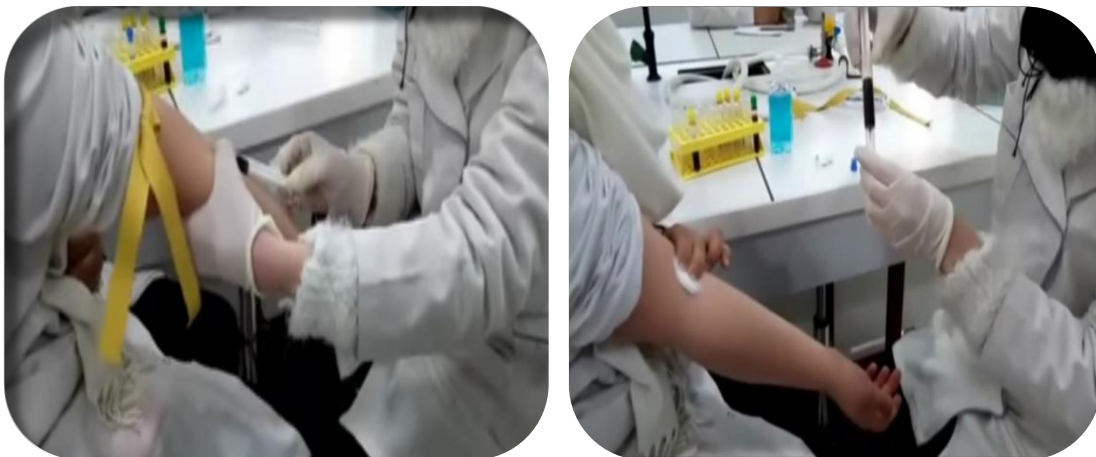
Le laboratoire de la polyclinique **Ben Nadji Rebai (El Hamma)** et le laboratoire de l'Établissement Public Hospitalier **Hihhi Abd El Majid Kais.**,

II.1. Phase pré-analytique

En général, il n'y a pas de préparations particulières avant de faire l'analyse, il s'agit d'un test sanguin de routine qui peut être effectué à tout moment et ne nécessite pas d'être à jeûne, sauf si l'échantillon de sang sera utilisé pour des tests supplémentaires.

Selon la technique de dosage, l'examen est réalisé sur sérum ou sur plasma (sang recueilli sur héparine ou éventuellement éthylène diamine tétracétate [EDTA]). L'hémolyse et la bilirubine sont sans influence sur le dosage.

Pour la conservation et le transport, les échantillons sériques et plasma doivent être conservés à une température située entre + 2 et + 8 ° C pendant une semaine, ou congelés à - 20 ° C dans les 24 heures suivant le prélèvement pendant plusieurs mois si le dosage est différé (**Bienvenu, 2003**)



Photographie 01 : Recueil des prélèvements sanguins

Sur les tubes sont mentionnés le nom et prénom du patient puis sont centrifugés à l'aide d'une centrifugeuse de paillasse pour récupérer le sérum ou le plasma (20 minutes à 2000 g ou 10 minutes à 3900 g).

II.2. Phase analytique

Deux méthodes de laboratoire clinique sont utilisées pour mesurer les taux sériques de la protéine C réactive :

- Test Qualitatif suivi d'un test Semi-quantitative
- Quantitatif

Les deux tests sont basés sur la capacité de la CRP à se lier à une grande variété de ligands biologiques formant un complexe (CRP-ligand). Quand un réactif contenant des anticorps anti-CRP humains est ajouté à un échantillon, la CRP se lie aux anticorps formant un complexe (CRP-ligand) insoluble, qui peut être visualisé et mesuré ensuite. (Hengst *et al.*, 2003)

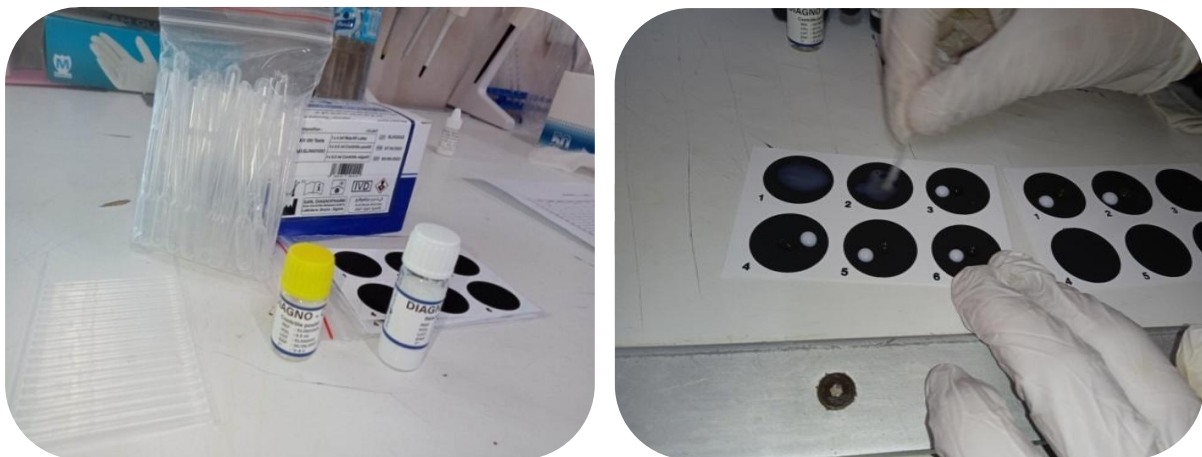
II.2.1. Méthode d'examen qualitative

Le test qualitatif d'agglutination au latex, est la méthode la plus utilisée pour mesurer la CRP. Cette méthode permet de mesurer la présence ou l'absence d'agglutination et de précipitation, ce qui indique l'existence ou l'absence de la CRP dans l'échantillon de sérum. (Hengst *et al.*, 2003 ; Benmammar, 2012).

Un résultat positif indique la présence du complexe CRP-ligand formés lors d'une agglutination, tandis qu'un résultat négatif indique qu'aucun complexe n'est formé.

Mode opératoire

Le dosage de la CRP se fait à partir de l'échantillon de sérum ou de plasma par la technique d'immuno-agglutination, en utilisant un antisérum contenant des anticorps anti-CRP fixés sur des particules de latex. Ce qui permet de doser la CRP par un dosage qualitatif. (KIT DIAGNO-PHARM). Les particules de CRP-Latex sont recouvertes d'anticorps anti-CRP humaine.



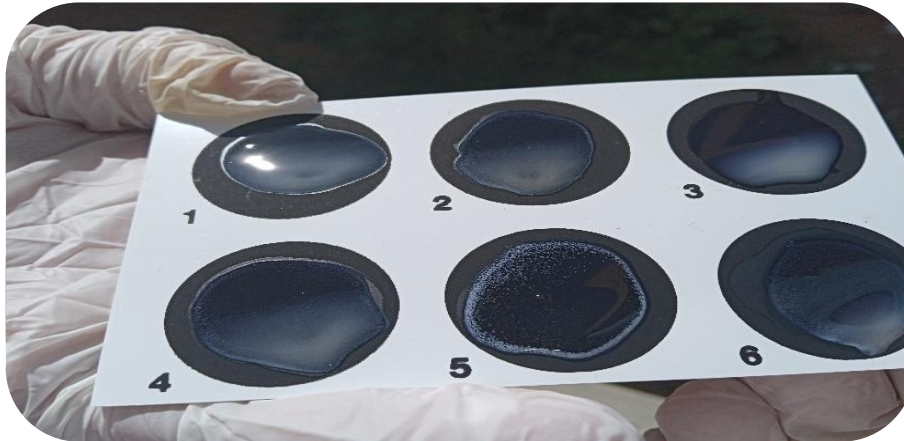
Photographie 02 : Réactifs et technique utilisée

Le réactif CRP-latex est standardisé pour détecter des taux de CRP dans le sérum aux environ de 6 mg/L, taux considéré comme étant la plus petite concentration ayant une signification clinique dans ce kit. Le mélange d'une goutte du réactif latex avec 50 µl du

sérum contenant la CRP conduit à une réaction antigène-anticorps qui se traduit par une agglutination facilement visible dans les 2 minutes.

La présence ou l'absence d'agglutination visible indique la présence ou l'absence de la protéine.

Les Résultats positifs indiquent un niveau supérieur à 6 mg / L de CRP ou supérieure à 10 mg / l, selon le kit et réactif spécifique utilisé.



Photographie 03 : Lecture des résultats

Réaction négative : La suspension reste homogène, absence d'agrégats, suspension uniforme

Réaction positive : Agglutination nette en 2 minutes.

Ces méthodes d'examens purement qualitatifs ne sont pas généralement utilisées pour mesurer les niveaux de la CRP, parce qu'ils ont une faible sensibilité. Un test qualitatif positif de la CRP doit toujours être suivi par un test semi-quantitatif, qui est un procédé de mesure plus sensible à quantifier la concentration de la CRP. (Hengst *et al.*, 2003).

II.2.2. Méthode d'examen semi-quantitative

Le test d'agglutination au latex semi-quantitative implique l'utilisation de dilutions successives du sérum avec une solution saline ou eau physiologique. Chaque dilution est mélangée avec le réactif de latex et examinée pour une présence ou non d'agglutination. (Hengst *et al.*, 2003).

Les résultats sont présentés sous forme en mg approximative / l de concentration (CRP).

Mode opératoire

Des dilutions sériées de deux en deux (1/2, 1/4, 1/8, 1/16, 1/32) du plasma ou sérum à analyser sont réalisées à l'aide de l'eau physiologique. Pour chaque dilution, la procédure du test qualitatif est exécutée.

Le titre du sérum est défini comme la plus haute dilution montrant un résultat positif. La concentration de la CRP peut alors être estimée à partir de la dernière dilution avec agglutination visible. (**Tableau I**)

Tableau I : Dilutions sériées du dosage semi-quantitatif.

Dilution	1	1/2	1/4	1/8	1/16	1/32	1/64	1/128
Sérum	00	50µl						
Eau physiologique (diluante)	50µl	50µl	50µl	50µl	50µl	50µl	50µl	50 µl
Mélanger et transférer		→	50µl →	50µl →	50µl →	50µl →	50µl →	50µl →
Réactif latex	50µl	50µl	50µl	50µl	50µl	50µl	50µl	50µl
Concentration de CRP en mg/l (Seuil de détection) × N° de la dilution	06	06×2	06×4	06×8	06×16	06×32	06×64	06×128

La présence d'agglutination indique une concentration de CRP supérieur ou égale à 6 mg/l. taux considéré comme étant la plus petite concentration ayant une signification clinique.

Pour calculer la concentration de la CRP dans la méthode semi-qualitative, la valeur de la plus grande dilution conduisant à une agglutination est multipliée par le seuil de détection (6 mg/l).

II.2.3. Méthode d'examen quantitatif

La méthode immunologique quantitative est la plus rapide, sophistiquée et sensible pour détecter et mesurer la CRP. (**Hengst *et al.*, 2003**)

L'analyseur automatique de biochimie Mindray BS-330 a été utilisé pour le dosage automatique de la CRP dont le principe de mesure est **photométrie d'absorbance, turbidimétrie, ion**



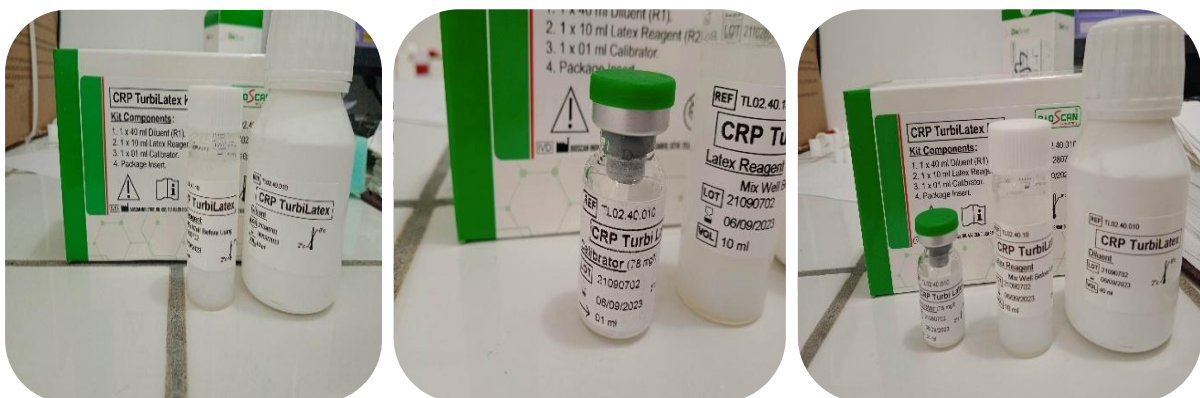
Photographie 04 : Analyseur de biochimie automatique Mindray BS - 330

C'est un analyseur de paillasse d'une capacité de 400 à 530 tests photométriques par heure avec ISE (K, Na, Cl), cet automate dispose d'un chargement séquentiel jusqu'à 40 échantillons. Les réactifs utilisés sont :

Réactif A : tampon.

Réactif B : Suspension de particules de latex sensibilisées avec les anticorps anti CRP humaine.

Etalon de CRP ou standard : est un lyophilisat de sérum humain qu'on reconstitue avec 1.0 ml d'eau distillée.



Photographie 05 : Les réactifs utilisés pour le dosage de CRP quantitative.

Préparation de réactif de travail

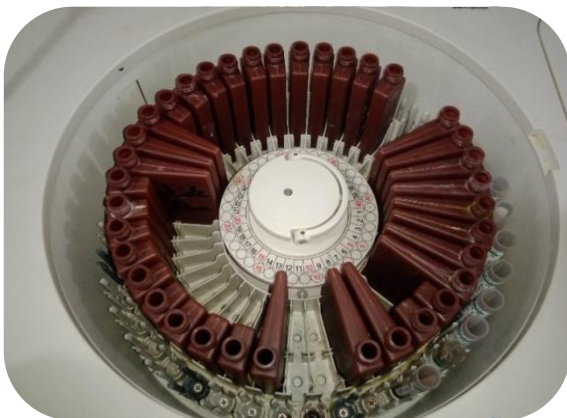
- Vider le contenu d'un tube de Réactif B dans un flacon de Réactif A puis homogénéiser (Stable 60 jours à 2-8°C).

- Ajouter l'étalon pour la calibration (La solution étalon est stable 1 mois à 2 - 8°C).
- Pour préparer des volumes moins importants, mélanger dans la proportion : 1 ml de Réactif B + 4 ml de Réactif A.

Mode opératoire

Méthode de routine de l'analyseur peut être résumée par les instructions suivantes :

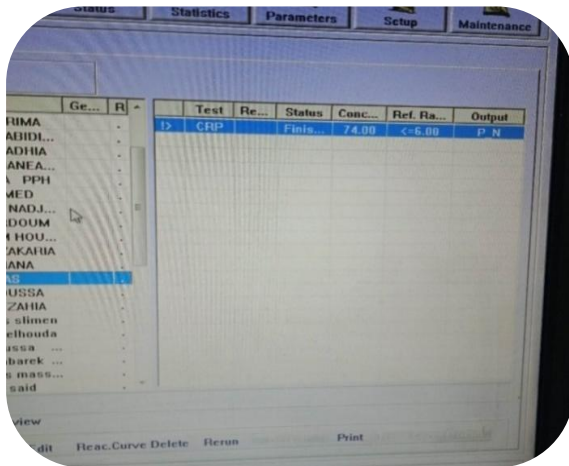
- Vérifier que le conteneur de déchets est vide et que l'accord rapide de celui-ci est dûment connecté. Remplir le conteneur de liquide de système.
- Mettre en place un rotor de réactions. Allumer l'ordinateur et accéder au logiciel d'usage.
- Cliquer sur le bouton Warm Up pour allumer et démarrer l'analyseur.
- Saisir le code du patient et ajouter l'échantillon à la liste d'échantillon en cliquant sur le bouton ajouter.
- Cliquer sur le bouton positionner et positionner l'échantillon pour que l'analyseur positionne automatiquement l'échantillon et tous les éléments nécessaires sur le plateau à racks. Cliquer sur le bouton ok.



Photographie 06 : Positionnement des éléments nécessaires sur le plateau à racks.

- Placer les flacons de réactifs et les tubes d'échantillons sur le plateau de l'analyseur, en suivant la configuration affichée par l'ordinateur. Placer le flacon d'eau distillée et, si besoin, les flacons de solution de lavage et de solution saline.
- Cliquer sur le bouton commencer pour démarrer le travail de l'analyseur. Une fois les analyses terminées, visualiser et imprimer les rapports à partir de l'écran.

- Extraire le rotor de réactions de l'analyseur. Eteindre l'analyseur en cliquant sur le bouton Shutdown. Vider le conteneur de déchets, lorsque l'analyseur est éteint.



Photographie 07 : Lire et imprimer les résultats de CRP

Il est recommandé d'utiliser un étalon de CRP et de calibrer au moins tous les 2 mois, après un changement de lot de réactif.

La courbe de calibration est effectuée en utilisant le kit de calibration indiqué dans la section Référence de commande ». Le point zéro de la courbe de calibration est effectuée avec du sérum physiologique.

Résultats et discussion



I. Caractéristiques épidémiologique

Durant la période 2020 - 2022 et après avoir exclu les dossiers incomplets, un total de 183 dossiers de patients atteints de COVID-19 a été inclus dans l'analyse finale, 29 patients hospitalisés durant l'année 2020, 128 patients en l'an 2021 et enfin 27 patients en l'an 2022.

1.1. Répartition des patients testés par sexe

Dans notre étude, la répartition sur la **figure 07** des patients hospitalisés durant la pandémie du COVID-19 par sexe montre une légère prédominance masculine avec 55.19 % (101 patients) contre 44.80 % chez les femmes (82 patients).

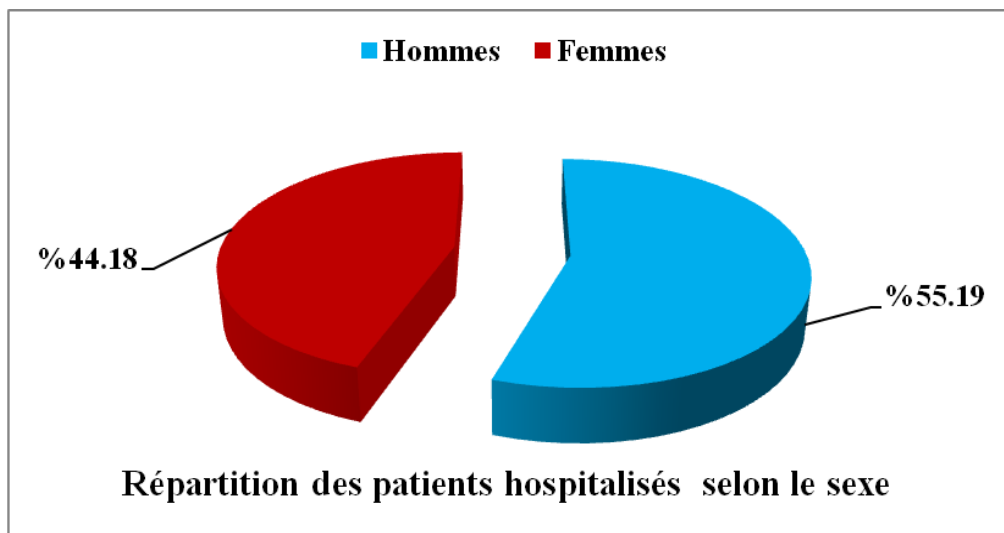


Figure 07 : Répartition des patients hospitalisés selon le sexe

La répartition des patients hospitalisés par année est représentée sur le tableau III et on remarque la même légère prédominance masculine durant la période de la pandémie

Tableau II : Répartition des patients hospitalisés par année

Année	Sexe	Nombre de cas
2020	Homme	19 patients (65.51%)
	Femme	10 patients (34.48%)
2021	Homme	65 patients (51.18%)
	Femme	62 patients (48.81%)
2022	Homme	17 patients (62.96%)
	Femme	10 patients (37.03%)

1.2. Répartition des patients hospitalisés par tranche d'âge

La structure par âge de notre population d'étude est également un facteur à prendre en considération, en effet le taux d'hospitalisation augmente avec l'âge, plus la personne infectée par le SARS-CoV-2 est âgée plus elle a des chances d'avoir une forme sévère du COVID-19. On remarque que les personnes âgées de 80 ans et plus présentent un taux élevé d'hospitalisation et présentent donc les formes sévères du COVID -19 (**Figure 08**). Plusieurs études ont démontré que l'âge avancé est un facteur de conséquences graves de la COVID-19. (*Grasselli et al., 2020; Wu et al., 2020; Sun et al., 2020*).

L'analyse des résultats représentés sur la **figure 08**, montre aussi des différences entre hommes et femmes dans toutes les catégories d'âge.

La prédominance masculine est présente dans toutes les catégories de tranches d'âge sauf pour les patients dont l'âge varie entre 60 et 69 ans, où on remarque une prédominance féminine.

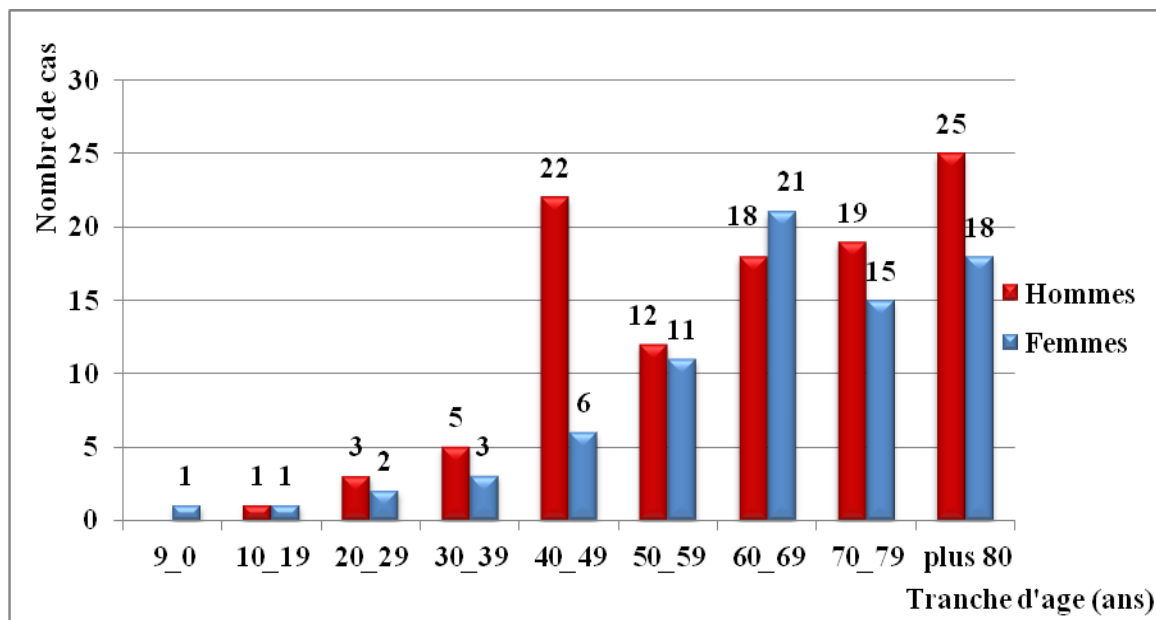


Figure 08 : Répartition des patients hospitalisés par tranche d'âge

1.3. Répartition des patients décédés par sexe et tranches d'âge

Sur la **figure 09** l'évolution de la maladie COVID-19 chez nos patients montre que 164 patients (**89.61%**) se sont rétablis et ont survécu à leur maladie alors que 19 patients (**10.38%**) sont décédés.

Durant la pandémie, des études ont révélé plusieurs facteurs de risque indépendamment associés à la mortalité (à l'hôpital) liée au COVID-19, notamment

un âge plus avancé, des comorbidités préexistantes et le sexe masculin, (Henkens *et al.*, 2022), ce qui est conforme aux résultats de notre étude.

Dans notre population d'étude, on constate que les hommes avaient beaucoup plus de cas de décès avec 14 cas (73.68%) sur 19 que les femmes avec 5 cas (26.31%), la prédominance masculine observée dans notre étude est similaire avec celles rapportées dans la littérature.

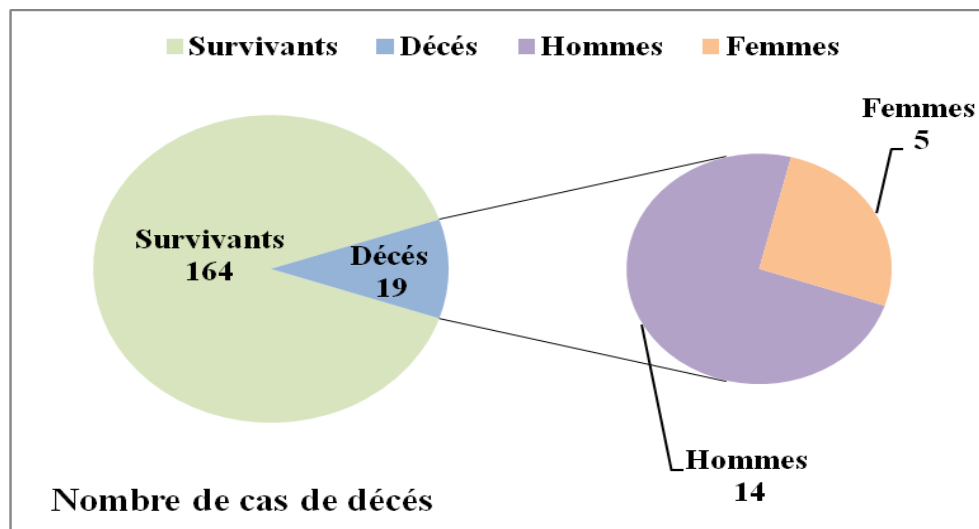


Figure 09 : Distribution selon le sexe des patients décédés

La répartition des patients décédés par tranche d'âge montre que la surmortalité masculine due à la Covid-19 est importante à partir de la cinquantaine et plus importante pour le groupe d'âge de 70 ans et plus (Figure 10).

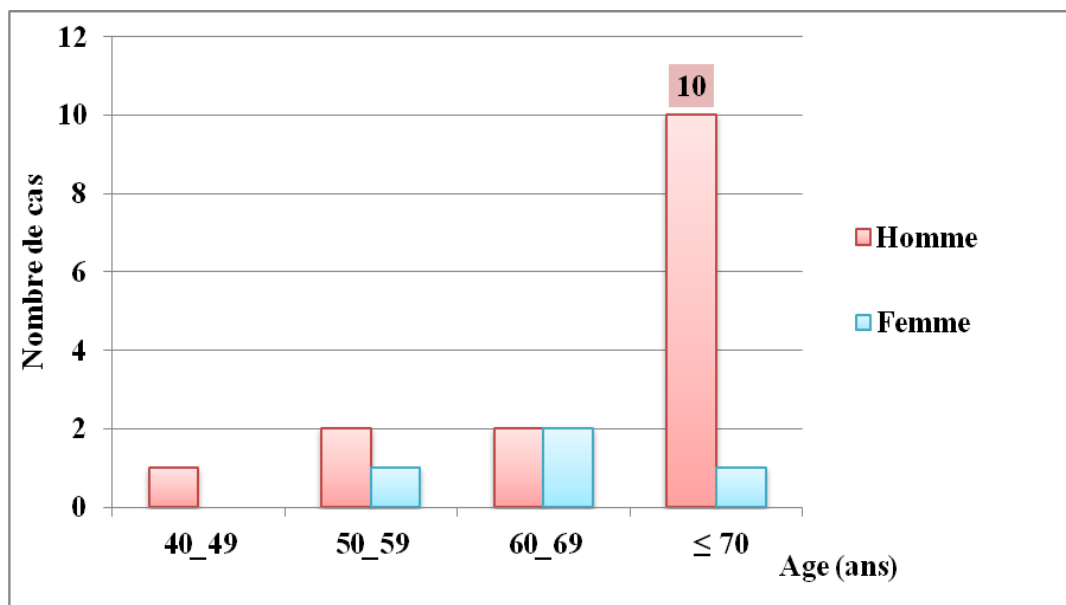


Figure 10 : Répartition des patients décédés selon le sexe et les tranches d'âge

Cela pourrait venir d'un plus grand risque pour les hommes d'être contaminés, du fait de leurs comportements de moindre respect des gestes barrière, plus grande interaction sociale et aussi de comorbidités (hypertension, diabète), plus fréquentes chez eux à partir de la cinquantaine, qui entraîneraient une plus grande létalité (risque de mourir de la maladie quand on est atteint). (Pison et Meslé, 2022)

Nos résultats pour la mortalité des cas sont en accord avec une revue qui a trouvé une association log-linéaire entre l'âge et le taux de mortalité par infection, mais qui n'a pas inclus les comorbidités dans leur analyse. (Henkens *et al.*, 2022).

I.4. COVID et comorbidités

Parmi les patient décédés on observe que (5.26%), ne possèdent pas de trouble sous-jacent, par contre (94.73%) des patients présentaient au moins un facteur de risque ou une comorbidité.

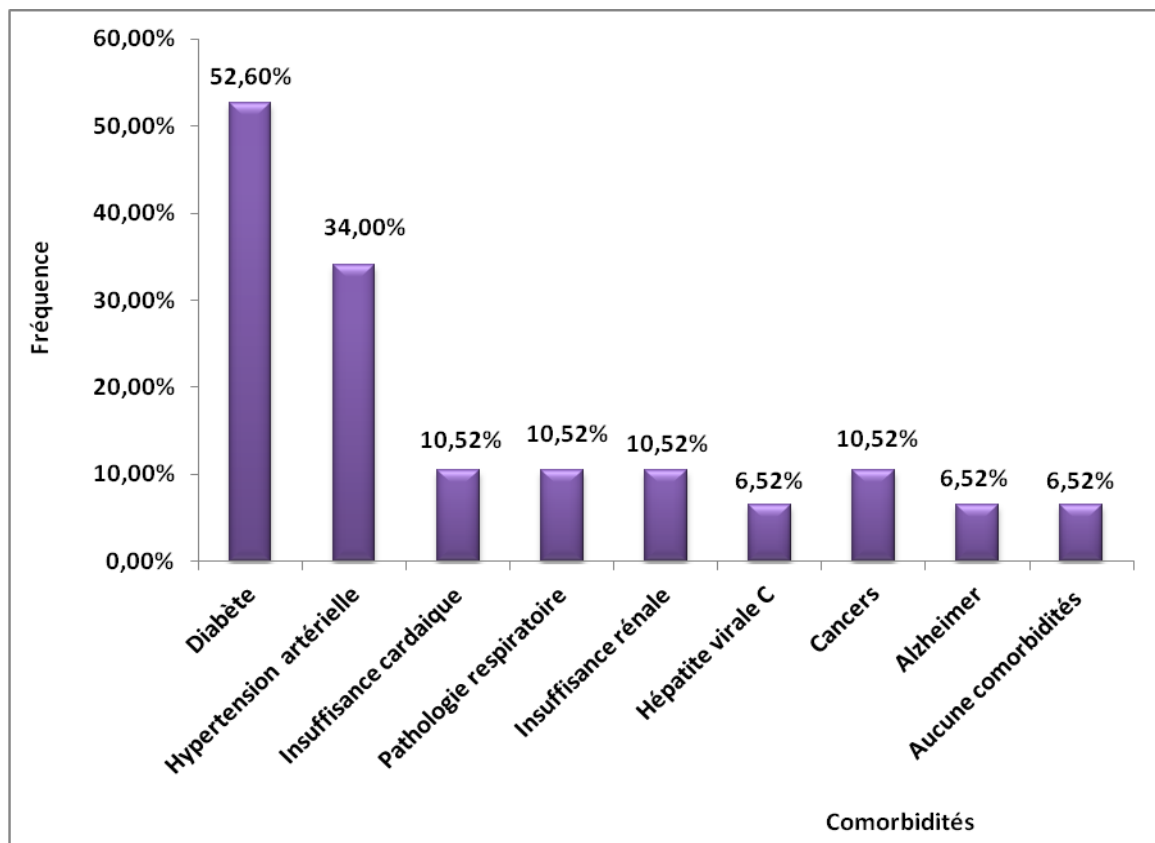


Figure 11 : Répartition des patients décédés avec les troubles sous-jacents

Parmi ces comorbidités on peut citer :

- Diabète (52.60%)
- Hypertensions artérielle (34%)
- Insuffisances cardiaque (10.52%)

- D'autre maladie (Cancer, Alzheimer, hyperthyroïdie, asthme, bronchique, insuffisances rénal, Hépatite Virale C, la leucémie lymphoïde chronique)

Six patients (**31.5%**) ont eu une complication, dont la survenue d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA)

Le diabète et l'hypertension artérielle sont des facteurs de risque fréquents de sévérité dans notre série. Lorsque les patients sont associés à ces deux maladies le corps est dans un état de stress permanent et l'immunité a tendance à diminuer. De plus, les antécédents à long terme du diabète et d'hypertension endommagent la structure vasculaire ce qui favorise l'évolution vers des formes sévères et critiques de COVID 19. Ces dernières nécessitent une admission aux soins intensifs et/ou le recours à la ventilation mécanique invasive, et sont associées à des taux de mortalité élevés (**Zheng et al., 2020**).

Dans une étude menée sur 24 patients diabétiques atteints de COVID-19, sans aucun autre trouble sous-jacent, les niveaux de D-dimères, de CRP et de ferritine sérique ont augmenté de manière significative. Ce résultat peut indiquer que les patients diabétiques sont plus susceptibles de tomber gravement malades (**Guo et al., 2020**).

Selon **Ronderos et al.**, les antécédents d'infection par le VHC chez les patients atteints de COVID-19, entraînent une virulence accentuée du coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV-2), quelles que soient les comorbidités de base, les variables de laboratoire d'admission ou les lésions hépatiques induites par le COVID-19, qui peuvent être liés aux effets extra hépatiques du VHC entraînant une amélioration des mécanismes ACE-2/TMPRSS de l'entrée virale du SRAS-CoV-2, une pro-inflammation de base méditée par les cytokines et un dysfonctionnement endothélial (**Ronderos et al., 2021**).

Les preuves actuelles montrent que l'asthme (pathologie respiratoires) ne fait pas partie des 10 principales comorbidités associées aux décès dus au COVID-19, l'obésité, le diabète et les maladies cardiaques chroniques. Par L'expression du récepteur ACE2 dans l'épithélium bronchique, le rôle éventuellement protecteur des corticoïdes inhalés, des différentes habitudes de protection vis-à-vis des virus respiratoires sont autant de pistes à explorer pour comprendre la relation entre COVID-19 et asthme. Enfin, en dehors du risque direct d'infection par le SARS-CoV-2 chez les patients asthmatiques, il existe aussi un risque d'exacerbation d'asthme provoquée par l'infection par le coronavirus (**Underner et al., 2020**).

II. Analyse des taux de CRP

L'analyse des dossiers des patients hospitalisés nous a permis de classer leur taux de CRP en valeurs négatives inférieures à 6 mg/l et des valeurs positives supérieures à 6 mg/l, les résultats obtenus sont représentés sur **la figure 12**. 95,62 % des patients avaient un taux de CRP positif alors que 4,37 % avaient un taux de CRP Négatif. Les valeurs CRP positives augmentent suite à une réaction inflammatoire accrue.

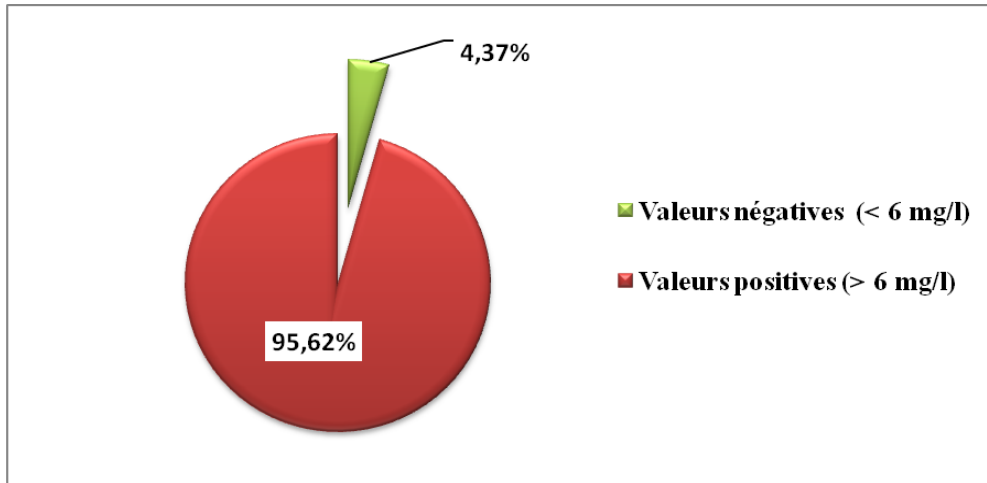


Figure 12 : Répartition des résultats selon le taux de la protéine C réactive

Les valeurs de CRP les plus élevées sont retrouvées chez les patients hommes, la valeur la plus élevée était de 820 mg/l

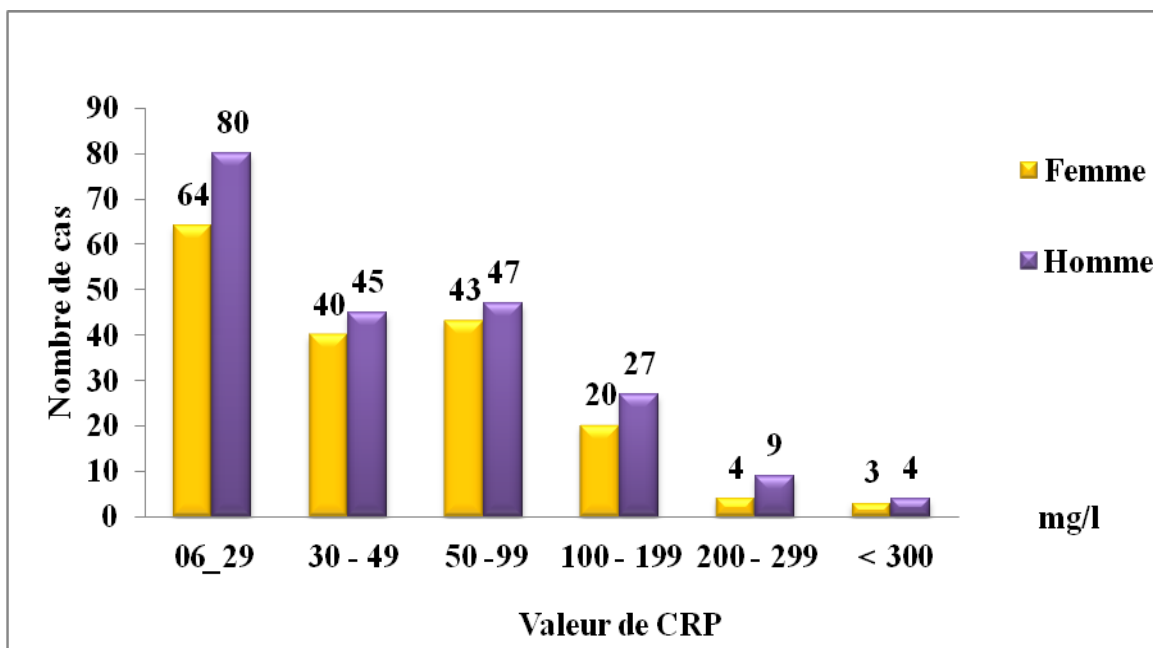


Figure 13 : Répartition des valeurs de CRP selon le sexe

Les informations figurant sur le tableau II montrent le lien étroit entre le taux de létalité, le sexe, les niveaux plus élevés de protéine C-réactive (CRP) et les comorbidités,

Tableau II : Valeurs CRP chez les patients hommes décédés

Protéine C Réactive (mg/l)	Décès (Hommes =19)	Facteur de risque
[6 - 118]	10 cas (52.6%)	Diabète
[6 - 105]	07 cas (34%)	Hypertension artérielle
[7 - 57]	02 cas (10.5%)	Insuffisance cardiaque
[6 - 153]	06 cas (31.5%)	Détresse respiratoire

Selon Madore, De nombreuses études ont établi un lien entre des niveaux plus élevés de protéine C-réactive (CRP) et le développement de facteurs de risque cardiovasculaire, notamment le diabète et l'hypertension, et un risque accru d'événements vasculaires. Le tissu adipeux sert d'organe endocrinien, sécrétant une multitude de cytokines inflammatoires, dont l'IL-6, qui stimule la production hépatique de CRP. (**Madore, 2004**)

III. Discussion

La prédominance masculine des patients hospitalisés observée dans notre étude est similaire avec celles rapportées dans la littérature. Les premiers rapports en provenance de Chine ont mis en évidence un déséquilibre entre les sexes en ce qui concerne les cas détectés et le taux de létalité du COVID-19 (**Guan et al., 2020; Zhao et al., 2020**). Cependant, à ce jour, seuls quelques rapports ont abordé la disproportion sexuelle dans l'incidence du COVID-19 et l'évolution de la maladie et une analyse approfondie des causes sous-jacentes fait actuellement défaut (**Conti & Younes, 2020 ; Wenham et al., 2020**).

En effet, à partir des premières données épidémiologiques disponibles, des différences entre les femmes et les hommes ont émergé. Il est apparu tout d'abord que les femmes étaient plus fréquemment infectées par le virus SARS-CoV-2 mais présentaient des formes plus souvent bénignes (**Nations unies, 2020**).

Les hommes, quant à eux, avaient des formes plus sévères et une mortalité plus élevée. Ces observations ont été possibles grâce à la stratification des analyses par sexe. (**Peckham et al., 2020**).

De façon globale, les hommes consultent les médecins moins que les femmes. Il n'existe pas à notre connaissance de données sur le délai d'hospitalisation chez les personnes présentant des complications liées à une infection à SARS-CoV-2, mais on peut faire l'hypothèse que les hommes ont consulté plus tardivement le réseau de soins, ce qui pourrait contribuer à un moins bon pronostic.

L'initiative « Global Health 5050 » a mis en place la plus importante base de données des cas de Covid-19 désagrégés par sexe (COVID-19 Sex-Disaggregated Data Tracker, <https://globalhealth5050.org/>). Malheureusement, les initiatrices de ce grand projet déplorent le fait qu'un nombre insuffisant de pays fournissent des données désagrégées et, plus inquiétant encore, que certains pays reviennent en arrière et arrêtent de le faire. Les données désagrégées permettent non seulement une meilleure compréhension de la maladie, mais aussi des stratégies tenant compte des disparités de genre.

Les femmes sont globalement plus infectées que les hommes avec une proportion de 52,5 % de cas confirmés contre 47,5 % selon le site GlobalHealth (<https://globalhealth5050.org/>) et ceci dans presque toutes les catégories d'âge.

La répartition de nos patients par sexe et par tranche d'âge indique une prédominance masculine dans toutes les catégories de tranches d'âge sauf pour les patients dont l'âge varie entre 60 et 69 ans, où on remarque une prédominance féminine.

Les raisons exactes de cette différence entre les sexes sont encore obscures. Sur la base des données de l'épidémie de SARS dans les années 2002/2003, il est suspecté que le récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA-) 2, qui est présent à la fois dans le sang et dans la membrane cellulaire, joue un rôle central dans les différences entre les sexes (**Gebhard et al., 2020; Barbry et al., 2020**). La protéine permet la pénétration cellulaire du SARS-CoV-2. La concentration sanguine d'ECA-2 augmente plus fortement chez les garçons durant la puberté que chez les filles (**Swärd et al., 2020**).

Des études expérimentales chez l'animal laissent en outre à penser que les œstrogènes abaissent à la fois l'expression de l'ECA-2 dans la membrane cellulaire et inhibent l'interaction du SARS-CoV-2 avec l'ECA-2 dans les poumons. (**Steck et al., 2021**).

Les taux d'œstrogènes varient avec l'âge, augmentant chez les individus prépubères et diminuant avec l'âge. Ainsi, la baisse des taux d'œstradiol associée à l'âge pourrait être une explication de la sensibilité plus élevée et de la progression sévère du COVID-19 chez les sujets femmes plus âgés. (**Fortunato et al., 2021; Fernandes et al., 2023**).

Le fait que les différences entre les femmes et les hommes persistent dans les autres catégories d'âge suggère une cause biologique. En effet, il existe des différences de réponse

immunitaire entre les femmes et les hommes tant au niveau moléculaire que cellulaire. (Klein et Flanagan, 2016).

De façon générale, les femmes ont un système immunitaire plus réactif. Elles en subissent les conséquences dans le cadre des maladies auto-immunes qui les touchent davantage. Mais cette plus forte réponse immunitaire peut aussi être un avantage, par exemple dans le contexte de maladies infectieuses. Il a été montré par exemple que lors de la vaccination contre la grippe saisonnière, les femmes avaient globalement une meilleure réponse immunitaire et développaient des taux d'anticorps plus élevés que les hommes. (Clair *et al.*, 2021).

Dans le cadre d'une infection à SARS-CoV-2, cette réponse immunitaire plus efficace des femmes, notamment pour combattre l'infection et éliminer la charge virale, pourrait donc expliquer leur meilleur pronostic. (Capuano *et al.*, 2020).

Une autre piste explicative se situe au niveau du processus d'entrée du virus dans la cellule. En effet, pour pénétrer dans la cellule, le virus se lie au récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) et à la protéase trans-membranaire à sérine 2 (TMPRSS2). Le gène qui code pour le récepteur à l'ACE2 est lié au chromosome X et est inhibé par les œstrogènes (Acedera *et al.*, 2023). Quant à la TMPRSS2, normalement présente dans les tissus de la prostate, elle est régulée par les androgènes qui augmentent sa production. Les taux d'ACE2 et de TMPRSS2 sont généralement plus élevés chez les hommes et cela facilite donc l'entrée du virus dans les cellules. Le rôle des stéroïdes sexuels dans la réponse immunitaire est important mais ne permet pas de tout expliquer. La diminution des taux d'estrogènes et de progestérone et l'immunosénescence peuvent contribuer à expliquer l'augmentation de la mortalité chez les femmes après la ménopause mais n'explique pas la persistance d'un écart entre femmes et hommes. (Newson *et al.*, 2021).

La structure par âge de la population est également un facteur à prendre en considération (Hannoun *et al.*, 2020). Nos résultats montrent que les personnes âgées sont les plus qui contractent les formes sévères de la Covid-19 par rapport aux sujets jeunes. En effet les résultats des chercheurs ont montré que l'association entre l'âge avancé et la COVID-19 présentait un risque de mortalités important dès l'âge de 70 ans et plus (Julie, 2020), quelques hypothèses peuvent expliquer ce résultat :

- Le système immunitaire est moins efficace chez les personnes âgées, et leur organisme est généralement moins résistant. (Deluzarche, 2021).

- Les personnes âgées sont aussi plus souvent dénutries ou atteintes d'autres facteurs de fragilité (insuffisance cardiaque, cancer...) (Deluzarche, 2021).

- Les personnes âgées peuvent également être confrontées à une discrimination liée à l'âge lors des décisions concernant l'offre de soins médicaux, lors du triage et en ce qui concerne l'offre de thérapies vitales. En raison des inégalités mondiales, déjà avant la COVID-19, jusqu'à la moitié des personnes âgées dans certains pays en développement n'avaient pas accès aux services de santé essentiels. **(OMS, 2016).**

- Les personnes âgées peuvent présenter des anomalies sur le plan métabolique et dans l'élimination des médicaments, ainsi qu'une plus grande sensibilité aux médicaments et aux interactions médicamenteuses. Il est également possible qu'elles doivent prendre plusieurs médicaments pour des maladies chroniques, ce qui amène des problèmes de poly-traitement lors de l'administration des traitements contre la COVID-19 **(Rylett et al ., 2020).**

- Les personnes âgées sont plus susceptibles que les jeunes d'avoir des problèmes de santé sous-jacents. Les conditions à haut risque comprennent les maladies neuro-dégénératives chroniques telles que la démence, les maladies cardiovasculaires et le diabète. Pour cette raison, les personnes âgées ont été invitées à rester chez elles pendant la pandémie, une restriction qui a eu ses propres effets sur leur santé **(Wolfe et al ., 2021) .**

Au contraire, les sujets jeunes présentent des formes simples parfois asymptomatiques de la maladie, quoique quelques formes graves ont été décrites dans la littérature **(Doumbia, 2022).**

La plus grande gravité de la maladie chez les hommes n'était pas due à l'effet de l'âge ou des comorbidités; cependant, conformément aux études expérimentales, les hommes présentaient des preuves d'une réponse inflammatoire accrue, contribuant probablement à la gravité de la maladie. **(Marik et al., 2021).**

Les hormones sexuelles jouent probablement un rôle dans la modulation de la réponse immunitaire à un agent pathogène. Il a été suggéré que la testostérone pourrait entraîner une augmentation de la gravité de la maladie chez les patients infectés par le COVID-19 en augmentant l'expression de la protéase transmembranaire, la sérine 2 (TMPRSS2), qui est nécessaire pour l'amorçage de la protéine de pointe pour la fusion cellulaire. Le gène humain TMPRSS2 a un élément de réponse aux androgènes, et chez l'homme, les androgènes sont les seuls promoteurs de transcription connus pour le gène TMPRSS2. Contrairement à l'expression d'ACE2, l'expression accrue de TMPRSS2 entraîne une plus grande entrée de SARS-CoV-2 dans la cellule. **(Lucas et al., 2014).**

Des niveaux élevés de protéine C-réactive sérique (CRP) ont été observés chez des patients atteints de COVID-19 et utilisés pour faciliter le triage, le

diagnostic et le pronostic (**Fazal, 2021**). La CRP est une protéine de phase aiguë non spécifique qui est produite par les hépatocytes et élevée en cas d'infection ou d'inflammation aiguë. (**Stringer et al., 2021**).

Dans la présente étude rétrospective, les caractéristiques cliniques des patients COVID-19 sévères ont été comparées à celles des patients non sévères et nous avons analysé les facteurs possibles associés à la progression et à la gravité de la maladie. De plus, la valeur pronostique de la CRP dans la progression des cas de COVID-19 a été prouvée. Notre étude a évalué l'association entre la CRP et l'infection au COVID-19, et les résultats ont indiqué qu'un patient avec un taux de CRP > 50 mg/L était plus susceptible de développer la forme sévère de la maladie. En d'autres termes, l'analyse a confirmé que la CRP était un prédicteur précieux de la progression et de la gravité du COVID-19.

En réponse aux infections, le foie synthétise des quantités importantes de protéines de phase aiguë, telles que la CRP. Cette protéine inflammatoire aiguë est un biomarqueur très sensible de l'inflammation, des lésions tissulaires et de l'infection. Il a été démontré que les niveaux de CRP sont corrélés avec les niveaux d'inflammation. Les niveaux de CRP peuvent favoriser la phagocytose et activer le système du complément. En d'autres termes, la CRP se lie aux micro-organismes et favorise leur élimination par phagocytose. (**Sadeghi-Haddad-Zavareh et al., 2021**).

Notre étude a révélé des niveaux de CRP significativement plus élevés dans les cas graves que chez les patients non graves, ce qui suggère que le niveau de CRP peut être un biomarqueur de la gravité et de la progression de la maladie chez les patients atteints de COVID-19. **Liu et al.** ont rapporté que les cas plus graves infectés par le COVID-19 exprimaient des taux de CRP significativement plus élevés que les patients non sévères (**Liu et al., 2020**).

Qin et al. ont observé des taux de CRP plus élevés chez les patients atteints de COVID-19 sévère que dans les cas non graves, ce qui suggère que ce biomarqueur peut être surveillé pour évaluer la progression de la maladie (**Qin et al., 2020**).

Sahu et al. ont effectué une méta-analyse pour évaluer les niveaux de CRP en tant que biomarqueur potentiel du pronostic COVID-19. Leurs résultats indiquent que les concentrations de CRP restent élevées chez les patients décédés et pourraient être un biomarqueur prometteur pour évaluer la mortalité (**Sahu et al., 2020**). En outre, certaines études ont montré que certaines complications fréquentes chez les

patients COVID-19 graves et décédés, telles que le choc, le SDRA, les lésions rénales aiguës et les lésions cardiaques aiguës, étaient corrélées à des taux de CRP plus élevés (**Deng et al ., 2020**).

L'étude de **Liu et al**, a exploré la relation entre la CRP et la Covid-19 et a observé que les patients ayant une CRP élevée ($> 41,8$ mg/L) étaient plus susceptibles de développer une forme grave de l'infection par le SARS-CoV-2. Des données ont été fournies sur des niveaux élevés de CRP comme marqueur pronostique de la gravité de l'infection par le SRAS-CoV-2, car elle est associée à la progression des infiltrats pulmonaires (**Liu et al ., 2020**).

Conclusion et perspectives



Conclusion et perspectives

A la fin d'année 2019, un nouveau Coronavirus est apparu en Chine (SARS-CoV-2), ce pathogène, de la famille des *Coronavirus* est responsable d'une crise sanitaire à laquelle le monde est confrontée, une infection respiratoire hautement contagieuse légère à sévère appelée maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) affecte différents organes et est devenu une préoccupation mondiale depuis décembre 2019.

L'importance de cette maladie et sa gravité qui a touché toutes les personnes partout dans le monde ont poussé les scientifiques et les médecins à rechercher des méthodes et des biomarqueurs spécifiques et sensibles pour le diagnostic rapide de cette infection. Parallèlement, Il existe plusieurs biomarqueurs qui nous aident à diagnostiquer et à prédire la gravité de la maladie. Parmi ces biomarqueurs, nous avons étudié la protéine C réactive.

Le protéine C réactive est un marqueur biologique d'inflammation de la phase aigue. Dans notre étude, nous nous sommes intéressés principalement à l'impact et le rôle de protéine C réactive comme biomarqueur pronostic dans le diagnostic de la COVID-19 qui peut présenter un outil rapide et accessible dans la gestion clinique, fournir des informations sur la progression probable de la maladie et faciliter les discussions précoces sur les traitements.

Dans cette étude, nous avons étudié 183 patients hospitalisés atteints de la COVID-19 qui ont subi un test de CRP dont le résultat est mentionné sur leurs dossiers médicaux, les informations de ces patients ont été prises auprès de deux hôpitaux : Hôpital Hihi Abd El Majid Kais et Ali Boushaba de la wilaya de Khenchela. Les principaux résultats obtenus étaient : La catégorie la plus touchée par la maladie Covid-19 dans notre étude est celle des hommes avec un taux de **55,19 %** par rapport aux femmes (**44,18 %**) et des personnes âgées (plus de 80 ans).

Nous avons également trouvé des patients avec une protéine C réactive positive (90,62%) significativement plus élevée (20 fois) que des patients avec une protéine C négative, 19 patients sont décédés, 73,68 % sont de sexe masculin et 26,31 % de sexe féminin.

Les personnes décédés ont des valeurs de CRP plus élevées et souffrent des plusieurs maladies sous jacentes (diabète, hypertension artérielle, cancer,

Alzheimer insuffisance rénale....etc). Le diabète et hypertensions artérielle sont les pathologies les plus fréquentes.

Nous concluons que la CRP, doit occuper une place importante dans la démarche clinique et biologique puisqu'elle permet d'apprécier la réaction de défense de l'organisme, d'adapter un traitement au patient et d'émettre un pronostic fiable.

Ce travail de recherche, à notre connaissance, est le premier de la wilaya Khenchela, et nous aspirons à utiliser largement d'autres bio-marqueurs inflammatoires, tels que la vitesse de sédimentation et la procalcitonine, dans les approches diagnostiques et pronostiques du suivi des patients COVID-19. Cependant, leur vraie précision diagnostique et leur utilité ne sont pas bien connues et sont probablement surestimées.

Dans les recherches futures, ces indicateurs nécessitent plus d'attention et d'analyse.

La wilaya de Khenchela reste parmi les wilayas les moins touchées par la COVI-19 en Algérie. Des études supplémentaires sont nécessaires pour pouvoir identifier les facteurs expliquant cette situation épidémiologique.

Références bibliographiques



Références bibliographiques

A

1. **Acedera, M. L., Sirichokchatchawan, W., Brimson, S., & Prasansuklab, A. (2023).** Age, comorbidities, c-reactive protein and procalcitonin as predictors of severity in confirmed COVID-19 patients in the Philippines. *Heliyon*, 9(4).
2. **Amir, I. J., Lebar, Z. (2020).** Covid-19: virologie, épidémiologie et diagnostic biologique. *Option/Bio*, 31(619), 15

B

3. **Benmammar, R. (2012).** *Intérêt du dosage de la CRP dans le dépistage des infections nosocomiales à l'unité de néonatalogie de l'EHS mèreenfants de Tlemcen du 14 mai au 22 juin 2012* (Doctoral dissertation).
4. **Bienvenu F. (2003).** C-reactive protein (CRP). *EMC - Biologie médicale*, 1-0 [Article 90- 10-0315]. <https://www.em-consulte.com/article/61058/c-reactive-protein-crp>
5. **Bonnin, A. (2018).** *Caracterisation de la proteine S du coronavirus humain 229E* (Doctoral dissertation, Université de Lille).
6. **Bonny, V., Maillard, A., Mousseaux, C., Plaçais, L., & Richier, Q. (2020).** COVID-19: physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages. *La Revue de médecine interne*, 41(6), 375-389.

C

7. **Cao, Y., Liu, X., Xiong, L., Cai, K. (2020).** Imaging and clinical features of patients with 2019 novel coronavirus SARS CoV 2: a systematic review and meta analysis. *Journal of medical virology*, 92(9), 1449-1459.
8. **Capuano, A., Rossi, F., Paolisso, G. (2020).** Covid-19 kills more men than women : an overview of possible reasons. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 7, 131.
9. **Chen, W., Zheng, K. I., Liu, S., Yan, Z., Xu, C., & Qiao, Z. (2020).** Plasma CRP level is positively associated with the severity of COVID-19. *Annals of clinical microbiology and antimicrobials*, 19(1), 1-7.

10. Clair, C., Dao, M., D., Ageron, A., G., Schlüter, V. (2021). Covid-19 : dans le genre on peut faire mieux !, Rev Med Suisse, 7, no. 737, 881-884.
11. Conti, P., & Younes, A. (2020). Coronavirus COV-19/SARS-CoV-2 affects women less than men: clinical response to viral infection. J Biol Regul Homeost Agents, 34(2), 339-343.
12. Coulibaly, Y. (2022). Caractéristiques virologiques et cliniques du SARS-CoV-2 dans les centres de prise en charge de la COVID-19 au Mali et en Guinée (Doctoral dissertation, USTTB).

D

13. De Wilde, A. H., Snijder, E. J., Kikkert, M., & van Hemert, M. J. (2017). Host factors in coronavirus replication. Roles of host gene and non-coding RNA expression in virus infection, 1-42.
14. De Wit, E., Van Doremalen, N., Falzarano, D., & Munster, V. J. (2016). SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. Nature Reviews Microbiology, 14(8), 523.
15. Deluzarche, C. (2021). Covid-19 : pourquoi les personnes âgées sont-elles plus à risque . Disponible sur : <https://www.futura-sciences.com. sante actualites . coronavirus-covid-19- personnes-agees-sont-elles-plus-risque-94836>.
16. Deng, Y., Liu, W., Liu, K., Fang, Y. Y., Shang, J., Zhou, L., ... & Liu, H. G. (2020). Clinical characteristics of fatal and recovered cases of coronavirus disease 2019 in Wuhan, China: a retrospective study. Chinese medical journal, 133(11), 1261-1267.
17. Descoutures J. (2005). Pathologies cardiaques et vasculaires : 12e Journées de l'Internat des Hôpitaux de Paris-Ile-de-France. Biologie médicale et pharmacie. Paris: John Libbey Eurotext. 383 p.
18. Diamond, M. S., & Kanneganti, T. D. (2022). Innate immunity: the first line of defense against SARS-CoV-2. Nature immunology, 23(2), 165-176.
19. Doumbia, A. (2022). Patients COVID 19 en réanimation: Facteurs de risque de mortalité (Doctoral dissertation, USTTB).

- 20. Du Clos, T. W. (2000).** Function of C-reactive protein. *Annals of medicine*, 32(4), 274-278.
- 21. Dupuy, A. M., Terrier, N., Sénécal, L., Morena, M., Leray, H., Canaud, B., & Cristol, J. P. (2003).** La CRP est-elle plus qu'un marqueur de l'inflammation?. *Néphrologie*, 24(7), 337-342. e2221.

E

- 22. Eisenhardt, S. U., Thiele, J. R., Bannasch, H., Stark, G. B., & Peter, K. (2009).** C-reactive protein: how conformational changes influence inflammatory properties. *Cell cycle*, 8(23), 3885-3892.
- 23. El Bahri, L. (2021).** Covid-19 et systeme cardiovasculaire.

F

- 24. Fajgenbaum, D. C., & June, C. H. (2020).** Cytokine storm. *New England Journal of Medicine*, 383(23), 2255-2273.
- 25. Fazal, M. (2021).** C-reactive protein a promising biomarker of COVID-19 severity. *Korean Journal of Clinical Laboratory Science*, 53(3), 201-207.
- 26. Fernandes, M. D. C. R., Vasconcelos, G. S., de Melo, A. C. L., Matsui, T. C., Caetano, L. F., de Carvalho Araújo, F. M., & Fonseca, M. H. G. (2023).** Influence of age, gender, previous SARS-CoV-2 infection, and pre-existing diseases in antibody response after COVID-19 vaccination: a review. *Molecular Immunology*, 156, 148-155.
- 27. Fortunato, F., Martinelli, D., Caputo, S. L., Santantonio, T., Dattoli, V., Lopalco, P. L., Prato, R. (2021).** Sex and gender differences in COVID-19: an Italian local register-based study. *BMJ open*, 11(10), e051506.
- 28. Fouchier, R. A., Hartwig, N. G., Bestebroer, T. M., Niemeyer, B., De Jong, J. C., Simon, J. H., & Osterhaus, A. D. (2004).** A previously undescribed coronavirus associated with respiratory disease in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101(16), 6212-6216.

G

- 29. Gilbert, A., Piazza, J., Szeceł, J., Ancion, A., Gensburger, M., Lopez Iglesias, R., ... & Ghuysen, A. (2020).** Gestion des admissions aux urgences durant la pandémie de COVID-19 au sein du CHU de Liège: Apport d'un centre de tri avancé. *Revue Médicale de Liège*, 75 (Supplément), S11-S17.
- 30. Grasselli, G., Greco, M., Zanella, A., Albano, G., Antonelli, M., Bellani, G., ... & Zoia, E. (2020).** Risk factors associated with mortality among patients with COVID-19 in intensive care units in Lombardy, Italy. *JAMA internal medicine*, 180(10), 1345-1355.
- 31. Guan, W. J., Ni, Z. Y., Hu, Y., Liang, W. H., Ou, C. Q., He, J. X., ... & Zhong, N. S. (2020).** Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *New England journal of medicine*, 382(18), 1708-1720.

H

- 32. Hadjadj, J., Yatim, N., Barnabei, L., Corneau, A., Boussier, J., Smith, N., ... & Terrier, B. (2020).** Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science*, 369(6504), 718-724.
- 33. Hamre, D., Kindig, D. A., & Mann, J. (1967).** Growth and intracellular development of a new respiratory virus. *Journal of virology*, 1(4), 810-816.
- 34. Hannoun, D., Boughoufalaha, A., Hellala, H., Meziania, K., Attiga, A. L., Oubellia, K. A., Rahal, L. (2020).** Covid-19 : Situation épidémiologique et évolution en Algérie. *Revue Algérienne d'allergologie*. Vol. 5(01), 2543-3555.
- 35. Hengst, J. M. (2003).** The role of C-reactive protein in the evaluation and management of infants with suspected sepsis. *Advances in neonatal care*, 3(1), 3-13.
- 36. Henkens, M. T. H. M., Raafs, A. G., Verdonschot, J. A. J., Linschoten, M., Van Smeden, M., Wang, P., ... & Heymans, S. R. B. (2022).** Age is the main determinant of COVID-19 related in-hospital mortality with minimal impact of pre-existing comorbidities, a retrospective cohort study. *BMC geriatrics*, 22(1), 1-11.
- 37. Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., ... & Cao, B. (2020).** Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The lancet*, 395(10223), 497-506

J

- 38. Juckel, D., Dubuisson, J., & Belouzard, S. (2020).** Les coronavirus, ennemis incertains. *médecine/sciences*, 36(6-7), 633-641.
- 39. Julie, k.(2020).** Coronavirus l'âge augmente-t-il le risque d'être infecté ?. *futura explorer le monde*. Disponible sur : <https://www.futura-sciences.com/sante/actualites/coronavirus-coronavirus-age-augmente-t-il-risque-etre-infecte-83581>.

K

- 40. Kannan, S. P. A. S., Ali, P. S. S., Sheeza, A., & Hemalatha, K, (2020) .** COVID-19 (Novel Coronavirus 2019)- recent trends. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci*, 24(4).
- 41. Kanneganti, T. D. (2020).** Intracellular innate immune receptors: Life inside the cell. *Immunological reviews*, 297(1), 5.
- 42. Kaushik, P., Kaushik, M., Parveen, S., Tabassum, H., Parvez, S. (2020).** Cross-talk between key players in patients with COVID-19 and ischemic stroke: a review on neurobiological insight of the pandemic. *Molecular Neurobiology*, 57(12), 4921-4928.

L

- 43. Lefeuvre, C., Przyrowski, É., Apaire-Marchais, V. (2020).** Aspects virologiques et diagnostic du coronavirus Sars-CoV-2. *Actualites Pharmaceutiques*, 59(599), 18-23.
- 44. Liu, F., Li, L., Xu, M., Wu, J., Luo, D., Zhu, Y., ... & Zhou, X. (2020).** Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *Journal of clinical virology*, 127, 104370.

M

- 45. Mackenzie, J. S., & Smith, D. W. (2020).** COVID-19: a novel zoonotic disease caused by a coronavirus from China: what we know and what we don't. *Microbiology Australia*, 41(1), 45-50.
- 46. Madore, F. (2004).** Vascular risk factors and renal failure. *Medecine sciences: M/S*, 20(12), 1100-1103.

- 47. McIntosh, K., Dees, J. H., Becker, W. B., Kapikian, A. Z., & Chanock, R. M. (1967).** Recovery in tracheal organ cultures of novel viruses from patients with respiratory disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 57(4), 933-940.
- 48. Meunier, T. (2021).** Étude des mécanismes d'action de nouveaux inhibiteurs de coronavirus humains (Doctoral dissertation, Université de Lille).
- 49. Mosquera- Sulbaran, J. A., Pedrañez, A., Carrero, Y., & Callejas, D. (2021).** C reactive protein as an effector molecule in Covid-19 pathogenesis. *Reviews in medical virology*, 31(6),
- 50. Mousavi-Nasab, S. D., Mardani, R., Azadani, H. N., Vasmehjani, A. A., Sabeti, S., Darazam, I. A., & Ahmadi, N. (2020).** Neutrophil to lymphocyte ratio and C-reactive protein level as prognostic markers in mild versus severe COVID-19 patients. *Gastroenterology and hepatology from bed to bench*, 13(4), 361.
- 51. Mousavizadeh L, Ghasemi S . (2021).** Genotype and phenotype of COVID-19: their roles in pathogenesis. *Journal of Microbiology Immunology and Infection*, 54 (2), 159_163
- 52. Moutachakir, M., Hanchi, A. L., Baraou, A., Boukhira, A., & Chellak, S. (2017).** Caractéristiques immunoanalytiques de la protéine C-réactive et de la protéine C-réactive ultrasensible. In *Annales de Biologie Clinique* (Vol. 75, No. 2, pp. 225-229).

N

- 53. Nations unies. 2020.** Policy Brief : The Impact of COVID-19 on Women. 9 avril 2020. Disponible sur : www.un.org/sexualviolenceinconflict/wp-content/uploads/2020/06/report/policy-brief-the-impact-of-covid-19-on-women/policy-brief-the-impact-of-covid-19-on-women-en-1.pdf.

O

- 54. Organisation mondiale de la Santé (O.M.S). (2020).** Transmission du SARS-CoV-2: implications pour les précautions visant à prévenir l'infection: document d'information scientifique, No. WHO/2019-nCoV/Sci_Brief/Transmission_modes/2020.3.

- 55. Organisation mondiale de la Santé, (2016).** Rapport mondial sur le vieillissement et la santé. Disponible sur : <https://apps.who.int/ins/handle/10665/206556>.

P

- 56. Pepys, M. B., & Hirschfield, G. M. (2003).** C-reactive protein: a critical update. *The Journal of clinical investigation*, 111(12), 1805-1812.
- 57. Peyronnet, V., Sibiude, J., Deruelle, P., Huissoud, C., Lescure, X., Lucet, J. C., ... & Picone, O. (2020).** Infection par le SARS-CoV-2 chez les femmes enceintes: état des connaissances et proposition de prise en charge par CNGOF. *Gynécologie obstétrique fertilité & sénologie*, 48(5), 436-443.
- 58. Pison, G., & Meslé, F. (2022).** COVID-19 is more deadly for men than for women. *Population Societies*, 598(3), 1-4.
- 59. Potempa, L. A., Rajab, I. M., Hart, P. C., Bordon, J., & Fernandez-Botran, R. (2020).** Insights into the use of C-reactive protein as a diagnostic index of disease severity in COVID-19 infections. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 103(2), 561.

Q

- 60. Qin, C., Zhou, L., Hu, Z., Zhang, S., Yang, S., Tao, Y., ... & Tian, D. S. (2020).** Dysregulation of immune response in patients with coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clinical infectious diseases*, 71(15), 762-768.

R

- 61. Ronderos, D., Omar, A. M. S., Abbas, H., Makker, J., Baiomi, A., Sun, H., ... & Chilimuri, S. (2021).** Chronic hepatitis-C infection in COVID-19 patients is associated with in-hospital mortality. *World Journal of Clinical Cases*, 9(29), 8749.
- 62. Rylett, R. J., Alary, F., Goldberg, J., Rogers, S., Versteegh, P. (2020).** La COVID-19 et les priorités de recherche sur le vieillissement. *Canadian Journal on Aging/La Revue canadienne du vieillissement*, 39(4), 506-512.
- 63. Sadeghi-Haddad-Zavareh, M., Bayani, M., Shokri, M., Ebrahimpour, S., Babazadeh, A., Mehraeen, R., ... & Javanian, M. (2021).** C-reactive protein as a

prognostic indicator in COVID-19 patients. *Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases*, 2021.

- 64. Sahu, B. R., Kampa, R. K., Padhi, A., & Panda, A. K. (2020).** C-reactive protein: a promising biomarker for poor prognosis in COVID-19 infection. *Clinica chimica acta*, 509, 91-94.
- 65. Segondy, M. (2020).** Les Coronavirus humains. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2020(526), 32-39.
- 66. Shang, J., Wan, Y., Luo, C., Ye, G., Geng, Q., Auerbach, A., & Li, F. (2020).** Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 117(21), 11727-11734.
- 67. Sophie T. (2020).** Aspects immunologiques et virologiques de l'infection par le SARS-CoV-2. Variabilité génétique, réponses immunitaires, plateformes vaccinales et modèles animaux. Rapport. HAS, novembre, 2020-11.
- 68. Steck, N., Buch, T., Banz, V., Beldi, G., Clair, C., & Gebhard, C. (2021).** COVID-19: un regard sur la pandémie sous l'angle du genre et du sexe. In *Forum Médical*.
- 69. Stringer, D., Braude, P., Myint, P. K., Evans, L., Collins, J. T., Verduri, A., ... & Carter, B. (2021).** The role of C-reactive protein as a prognostic marker in COVID-19. *International journal of epidemiology*, 50(2), 420-429.
- 70. Sun, P., Lu, X., Xu, C., Sun, W., & Pan, B. (2020).** Understanding of COVID-19 based on current evidence. *Journal of medical virology*, 92(6), 548-551.
- 71. Sward, P., Edsfeldt, A., Reepalu, A., Jehpsson, L., Rosengr Karlsson, M. K. (2020).** Age and sex differences in soluble ACE2 may give i COVID-19. *Critical care*, 24(1), 1-3.

T

- 72. Thiele, J. R., Habersberger, J., Braig, D., Schmidt, Y., Goerendt, K., Maurer, V., ... & Eisenhardt, S. U. (2014).** Dissociation of pentameric to monomeric C-reactive protein localizes and aggravates inflammation: in vivo proof of a powerful proinflammatory mechanism and a new anti-inflammatory strategy. *Circulation*, 130(1), 35-50.

73. Tonduang, N., Le Borgne, P., Lefebvre, F., Alame, K., Bérard, L., Gottwalles, Y., ... (2021). Prognostic value of C-reactive protein to lymphocyte ratio (CLR) in emergency department patients with SARS-CoV-2 infection. *Journal of Personalized Medicine*, 11(12), 1274.

74. Tratner, I. (2003). SRAS: 1. Le virus. *M/S: médecine sciences*, 19(8-9), 885-891.

U

75. Underner, M., Peiffer, G., Perriot, J., & Jaafari, N. (2020). Asthma and COVID-19: a risk population?. *Revue des maladies respiratoires*, 37(7), 606-607.

V

76. Van Der Hoek, L., Pyrc, K., Jebbink, M. F., Vermeulen-Oost, W., Berkhout, R. J., Wolthers, K. C., ... & Berkhout, B. (2004). Identification of a new human coronavirus. *Nature medicine*, 10(4), 368-373.

77. Wallet, F. (2021). SARS-CoV-2. *Environnement, Risques et Santé*. 20(3):330-333.

78. Wenham, C., Smith, J., & Morgan, R. (2020). COVID-19: the gendered impacts of the outbreak. *The lancet*, 395(10227), 846-848.

79. Wolfe, K., Sirota, M., & Clarke, A. D. (2021). Age differences in COVID-19 risk-taking, and the relationship with risk attitude and numerical ability. *Royal Society open science*, 8(9), 201445.

80. Woo, P. C., Lau, S. K., Chu, C. M., Chan, K. H., Tsoi, H. W., Huang, Y., ... & Yuen, K. Y. (2005). Characterization and complete genome sequence of a novel coronavirus, coronavirus HKU1, from patients with pneumonia. *Journal of virology*, 79(2), 884-895.

81. Wu, C., Chen, X., Cai, Y., Zhou, X., Xu, S., Huang, H., ... & Song, Y. (2020). 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.

Y

- 82. Yan R , Zhang Y , Li Y , et al . (2020).** Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2 . *Science* 2020 ; 367 (6485) : 1444 – 8 .

Z

- 83. Zerbato, M. (2009).** Intérêt du dosage par micro- méthode de la protéine C réactive au cabinet de pédiatrie (Doctoral dissertation, Thèse Pharm).
- 84. Zhao, S., Cao, P., Chong, M. K., Gao, D., Lou, Y., Ran, J., ... & Wang, M. H. (2020).** The time-varying serial interval of the coronavirus disease (COVID-19) and its gender-specific difference: A data-driven analysis using public surveillance data in Hong Kong and Shenzhen, China from January 10 to February 15, 2020. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 10, 1-8.
- 85. Zheng, Z., Peng, F., Xu, B., Zhao, J., Liu, H., Peng, J., Tang, W. (2020).** Risk factors of critical mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *Journal of infection*, 81(2), e16-e25.

الأطروحة : بروتين سي التفاعلي كعامل تنبؤي في تشخيص COVID - 19

الإسم و اللقب: : لعجال وسام - ملاك سماح - سكرووف وداد

المؤطر: : شرفي كلثوم

ملخص :

إن التعرف و النظر في العلامات البيولوجية المرتبطة بالأشكال الشديدة من الكوفيد 19، وهذا بواسطة البروتين سي التفاعلي (CRP) ، الذي يسمح بتحديد المرضى المعرضين لخطر كبير من التطور الضار، وذلك لتوفير التشخيص الامثل.

الهدف من هذه الدراسة هو تقييم القيم التنبؤية للبروتين سي التفاعلي (CRP) في الحالة الخطيرة بكوفيد 19.

قمنا بإجراء دراسة ملخصة شملت 183 مريضا مصابا بفيروس كوفيد 19. كانوا متواجدين في المستشفى فترة

الجائحة في قسم العدوى داخل المستشفى العام علي بوشابة خنشلة والمستشفى العام حيحي عبد المجيد قايس .

من بين هؤلاء المرضى البالغ عددهم 183 مريضًا، تم أخذ مجموعة فرعية من 19 مريضًا متوفيًا بما في ذلك 14

رجلاً إذا وصلت قيمة البروتين سي التفاعلي عند هؤلاء الأشخاص 820 مغ/ل ، وكان متوسط العمر 50-70 بينما

كان متوسط مستوى CRP في المرضى المتوفين المصابين بأمراض مصاحبة 100,38 مغ / ل ، لدينا داء السكري من

النوع 2 كمرض قاتل (52.6%) بمستوى بروتين سي تفاعلي اكبر من (118مغ/ل)، ضغط الدم الشرياني (34%) بمتوسط

مستوى CRP يبلغ 105 مغ / لتر و فشل القلب (10.5%) مع مستوى بروتين سي التفاعلي أعلى من 57 مغ/ل .

بعد تحليل النتائج تشير بقوة الى ان هناك علاقة ايجابية بين معدلات البروتين سي التفاعلي وضعف التشخيص للمرضى

المصابين بكوفيد 19.

الكلمات المفتاحية : بروتين سي التفاعلي ، كوفيد 19، الوفيات ، الأمراض المصاحبة.

Thesis : C-reactive protein as a prognostic factor in the diagnosis of COVID-19

First name and Name : LAAJAL WISSAM - MELLAK Samah - SEKROUF Widad

Directed by : CHORFI Keltoum

Summary:

Recognizing and taking into account the biological markers associated with severe forms of COVID-19, including C-reactive protein (CRP), makes it possible to identify patients at high risk of an unfavorable evolution, in order to provide them with optimum load. The study had the objective to assess the prognostic value of CRP in the severe form of COVID-19.

We carried out a retrospective study of 183 patients with COVID-19 hospitalized during the pandemic at the level of the Infectiology department. within the Public Hospital Establishment Ali Boushaba of Khenchela and at the level of the Public Hospital Establishment Hih Abd El Majid Kais.

Among these 183 patients, a subpopulation of 19 deceased patients including 14 men was taken and the CRP value in these subjects reached 800 mg/l, the median age was 50-70, while the average CRP level in deceased patients with comorbidity was 100.38 mg/l, type 2 diabetes as morbidity ((52.6%) with a CRP level greater than 118 mg/l, Arterial hypertension (34%) with an average CRP level of 105 mg/l and Heart failure (10.5%) with a CRP level above 57mg/l.

Analysis of the results strongly suggests the existence of a positive link between high CRP levels and the poor prognosis of patients with COVID-19.

Key words: COVID-19, CRP, mortality, comorbidities.