

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université M'Hamed Bougara – Boumerdès



Faculté des Sciences

Département de biologie

MÉMOIRE DE FIN D'ÉTUDES

En vue de l'obtention du diplôme de Master II en biologie

Spécialité : Biochimie Appliquée

Thème

**Suivi des symptômes et des résultats des examens
biologiques chez 12 patients infectés par SARS-
COVID lors de deux épisodes**

Présenté par : Melle BOUKEMAYA Nesrine

Melle MISSAOUI Hadjer

Soutenu Devant le jury composé de :

Mme Harouz H.	MCB	UMBB	Présidente
Mme souami K.	MCA	C H U Beni Massous	Promotrice
Mme fazouane F.	Professeur	UMBB	Co-promotrice
Mme Zemirline A.	Pharmacienne biologiste	C H U Beni Messous	Examinatrice

Remerciement

Tout d'abord, nous tenons à remercier le bon Dieu, de nous avoir donné la force et le courage de mener à bien ce modeste travail pour arriver à ce jour-là.

Nous tenons particulièrement à remercier notre promotrice Mme Souami Kahina maître assistance en biologie clinique (médecin biologiste) .on lui exprime notre reconnaissance pour son aide et ses conseils judicieux ainsi pour l'intérêt qu'elle a porté à ce travail en acceptant de diriger cette étude.

Nous remercions infiniment les membres de jury d'avoir accepté d'examiner ce travail :

Président : Mme Harouz Habiba

Copromotrice : Mme Fazouane née Naimi Fethia professeur et responsable de l'équipe de la spécialité Biochimie.

Examinatrice : D r Zemirline

Nous remercions chaleureux Mr Dr Malek Ait Djebara qui nous a réaliser le dosage des paramètres biologiques au niveau de son laboratoire d'analyse médicales.

Dédicace

Au nom de l'amour et de respect, je dédie ce modeste travail à :

La lumière de mes yeux, mes très chers parents

(Ammar et Khadidja)

*Qui m'ont beaucoup sacrifié et aide avec ses précieux conseils et ses
Soutien tout au long de mes années d'étude ; mes fleurs adorables de
ma vie : mes sœurs*

*Dalal et son époux Nour-eddin et surtout ses enfants Romissa, Salah et
Marwa*

*Dalila et son époux Saïd et ses enfants Dhiaa-eddin, Malak et Djinan
Warda et son époux Alaa-eddin*

*Fatiha et son époux Rabah et ses enfants Rachid-eddin, Wassim et
Farah ; Mon frère: Mustapha et sa femme Ahlem et ses enfants Ishak
et Yasmine*

Et surtout mon adorable frère Abd el malak

*Toutes les familles BOUKEMAYA et BOUDJEDJOU ; à mes amies
intimes Ahlem, Aïcha, Chaima, Lamia*

*A ma binôme Hadjer pour tous les moments de joie et de peine qu'on a
passés ensemble, et à sa famille MISSAOUI*

A tous les étudiants de ma promotion biochimie master 2

(2022).

NESRINE

Dédicace

Je ne peux pas commencer sans évoquer le nom d'ALLAH

Le toute puissant qui m'a donné la patience, la santé, le courage et la force tout au long de ma vie.

Je dédie ce travail,

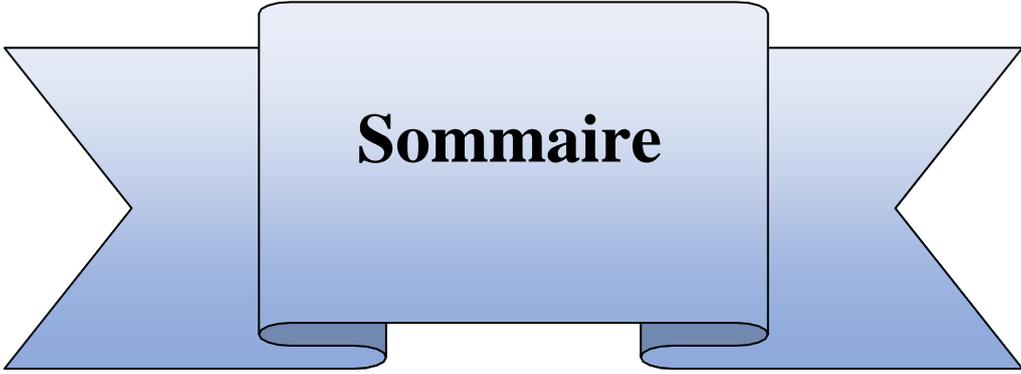
A très chère Maman, que Dieu la protège et la garde pour moi et mon cher Papa que dieu ait son âme sa sainte miséricorde, vous êtes les bougies qui illuminent ma vie et qui éclaire mon chemin, vous m'avez donné sans compter ; quoique je puisse dire et écrire je ne pourrais jamais exprimer ma gratitude et mes remerciements pour votre prières qui me réconforter dans les moments difficiles.

A mes très chères sœurs : Meriem, Samira, Zineb, Assia, Roukaya et son époux Djamel et leurs enfants : Doaa, Asma, Islam.

A mes chers frères : Hamza, Abd el Hamid, Abd el Hak, Abd el Allatif et sa femme Fatima et leurs enfants : Houssam, Ahmed, Areej el Janah.

A toutes mes chères amies : mon binôme Nesrine, Chaima, Aicha, Selma : ceux qui leur souhaitent un avenir plein de joie et de bonheur.

HADJER



Sommaire

SOMMAIRE

Liste des tableaux

Liste des figures

Liste des symboles et des abréviations

Introduction..... a

Chapitre I : étude bibliographique

1.1. Définitions.....	1
1.1.1. Bronchite aigue.....	1
1.1.2. Pneumonie aigue communautaire (PAC) de l'adulte	1
1.1.3. Exacerbation aiguë de broncho-pneumopathie chronique obstructive(EABPCO).....	2
2. Epidémiologie des IRB	2
3. Rappel anatomique des vois respiratoire.....	4
4. Physiologie et mécanismes de défense de l'arbre respiratoire (alonso, 2008)	5
5. Physiopathologie	7
6. Les marqueurs biochimiques pertinents pour le diagnostic de l'IRB	10
6.1. C-Réactive protéine (CRP).....	10
6.1.2. Biochimie et physiologie	11
6.2. Les cytokines.....	14
6.2.1. Effets des cytokines inflammatoires sur les cibles cardio-vasculaires	15
6.2.2. Effets sur les vaisseaux	16
6.2.3. Effets sur les muscles.....	16
6.2.4. Effets sur le foie	17
6.4. Fibrinogène	19
6.5. D-dimères.....	21

7.	Les principaux germes dans IRB	23
7.1.	Les bronchites aiguës communautaires de l'adulte immunocompétent.....	24
7.2.	Les décompensations infectieuses des BPC	24
7.3.	Les pneumopathies aiguës communautaires.....	25
7.3.1.	<i>Chlamydiae spp Chlamydiae pneumoniae</i>	25
7.3.2.	<i>chlamydia spp</i>	25
7.3.3.	<i>Legionella spp</i>	25
7.4.	Pneumopathies aiguës communautaires d'origine virale.....	26
7.5.	Pneumopathies aiguës communautaires « mixtes »	26
7.6.	Rappelle sur le covid.....	27
7.6.1.	Comment le SARS covid entraine-t-il la coagulopathie ?.....	28
7.6.2.	Facteurs biologiques et mécaniques impliqués dans la gravité du covid-19 chez les obèses.....	30
7.6.3.	Inflammation chronique du tissu adipeux	30
7.6.4.	Rôle des récepteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2.....	26
8.	Les examens complémentaires dans l'IRB.....	32
8.1.	La radiographie du thorax.....	32
8.1.1.	Pneumonie lobaire	33
8.1.2.	Bronchopneumonie.....	33
8.1.3.	Pneumonie interstitielle.....	33
8.2.	La tomodensitométrie	34
8.3.	Examens Biologiques	37

Chapitre II : Matériel et méthodes

1.	Matériel d'étude	38
┆	Critères d'inclusion.....	38
┆	Critères d'exclusion	38
1.2.	Matériel biologique.....	38

1.3.	Questionnaire standardisé	38
1.4.	Equipement, consommables et réactifs	38
2.	Méthodes.....	39
2.2.	Réalisation de l'étude.....	39
A.	Identification des volontaires	39
B.	Organisation de la collecte des prélèvements biologiques.....	39
C.	Nombre de prélèvements.....	40
2.2.2.	Collecte des informations cliniques, biologiques, radiologiques et évolutifs	40
2.2.3.	Conditionnement, transport et conservation des prélèvements biologiques	40
2.2.4.	Paramètres biologiques	41
B.	Dosages réalisés durant notre étude.....	41
┆	Dosage de la CRP	41
┆	Dosage de la créatinine	42
┆	ASAT/ALAT.....	42
2.3.	Analyse des résultats de l'étude.....	42

Chapitre III : résultats

1.	Présentation de la population d'étude	43
2.	Répartition des patients selon les signes cliniques et selon la période de l'infection	44
	Symptomatologie durant l'épisode infectieux de la période 1 (juin 2021)	44
	Symptomatologie durant l'épisode infectieux de la période 2 (janvier 2022)	45
3.	Répartition des patients en fonction des facteurs de risque.....	45
4.	Résultats des analyses.....	46

Chapitre IV : discussion

1.	La répartition des patients en fonction de facteur de risque	50
2.	Les paramètres biologiques lors de la première infection	51

3.	Les symptômes persistants lors de la deuxième période	52
4.	Les paramètres biologiques liés au post covid 19 lors de la première période	52
5.	Les paramètres biologiques liés au post covid 19 lors de la deuxième période	52
	Conclusion Générale.....	53
	Perspective.....	53
	Résumé	



**Liste des tableaux
et des figures**

Liste des tableaux

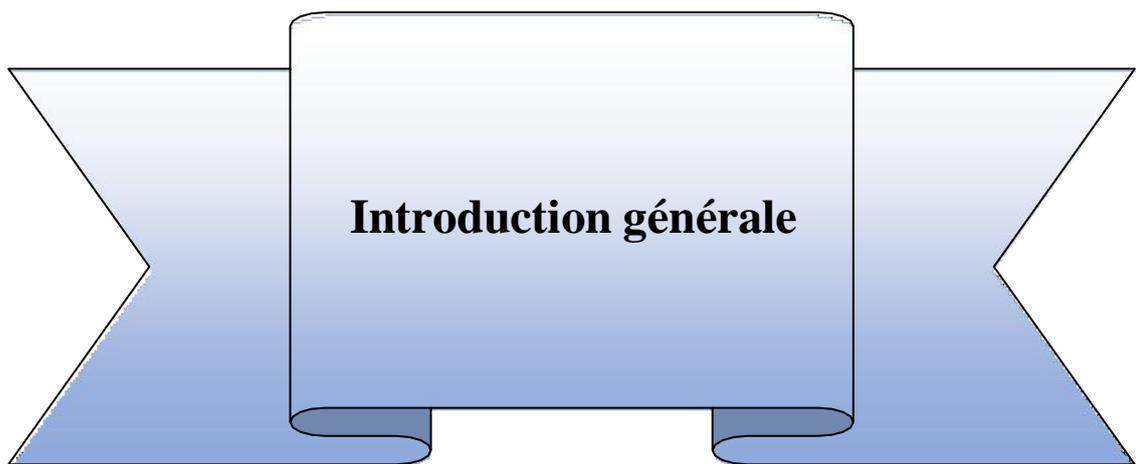
Tableau I : Agents pathogènes fréquemment retrouvés dans les Bronchites aiguës communautaires	24
Tableau II : Agents pathogènes fréquemment retrouvés dans Les EABP.....	25
Tableau III : agents pathogènes fréquemment retrouvés dans les PAC	27
Tableau IV : Présentation de la population d'étude.....	43
Tableau V : Symptômes cliniques de la 1 ^{ère} période d'infection covid-19 (juin 2021, variant delta probablement).....	44
Tableau VI : Symptômes Clinique lors de la 1 ^{ère} période d'infection Covid-19 avec leurs pourcentages.....	44
Tableau VII : Symptômes Clinique lors de la 2 ^{ème} période d'infection Covid-19.....	45
Tableau VIII : Symptômes Clinique lors de la 2 ^{ème} période d'infection Covid-19 avec leurs pourcentages.....	45
Tableau IX : la répartition de la population selon la comorbidité	46
Tableau X : répartition des patients selon les classes de l'IMC	46
Tableau XI : paramètres biologiques liés à la Covid-19 lors de la 1 ^{ère} infection	46
Tableau XII : paramètres biologiques liés à la Covid-19 lors de la 1 ^{ère} infection.....	47
Tableau XIII : les symptômes persistants lors de la 2 ^{ème} période (post Covid).....	48
Tableau XIV : : paramètres biologiques liés au post Covid-19 lors de la 1 ^{ère} période.....	48
Tableau XV : paramètres biologiques liés au post covid lors de première période avec leur moyenne et intervalles de confiances	48
Tableau XVI : Paramètres biologiques liés au post Covid-19 lors de la 2 ^{ème} période	48
Tableau XVIII : paramètres biologiques liés au post covid lors de la deuxième période avec ses moyennes et intervalles de confiances.....	49

Liste des figures

Figure 01 : Anatomie de l'appareil respiratoire	5
Figure 02 : L'arbre trachéobronchique : dualité anatomo- immunologique	6
Figure 03 : Défenses de l'épithélium respiratoire Trois niveaux de défenses : mécanique et micro écologique, sécrétoire et recrutables après stimulation antigénique ou par des polluants	7
Figure 04 : Neutrophiles et infection pulmonaire	9
Figure 05 : la structure pentamère de la CRP	12
Figure 06 : les principales fonctions de la CRP dans le système Immunitaire Inné	13
Figure 07 : Interactions entre les cytokines de l'inflammation	15
Figure 08 : Effets des cytokines de l'inflammation sur les Cibles Cardiovasculaires	18
Figure 09 : Hémostase secondaire ; formation et stabilisation du Caillot de fibrine insoluble	20
Figure 10 : Schéma d'un poumon avec embolie pulmonaire.....	21
Figure 11 : Les activateurs et les inhibiteurs de dégradation de la Fibrine.....	22
Figure 12 : formation de caillot et fibrinolyse.....	23
Figure 13 : aspects radiographiques des PAC.....	34
Figure 14 : Algorithme d'exploration d'un patient immunocompétent Suspect de pneumopathie infectieuse.....	36
Figure 15 : Aspects TDM des IRABC en fonction de l'agent causal.....	36

Liste des symboles et des abréviations

- % : pourcentage
- °C : degré Celsius
- μL : microlitre
- **BALT** : bronchial associated lymphoid tissue
- **BPCO** : Bronchopneumopathie chronique obstructive
- **CRP** : protéine C réactive
- **CV** : cardio-vasculaire
- **EABPCO** : Exacerbation aiguë de broncho-pneumopathie chronique obstructive
- **FT** : facteur tissulaire
- **h** : heure
- **IC** : Intervalle de confiance
- **IgA** : immunoglobuline A
- **IgG** : immunoglobuline G
- **IL1** : interleukine -1
- **IL12** : interleukine- 12
- **IL17** : interleukine-17
- **IL6** : interleukine- 6
- **IL8** : interleukine -8
- **IRABC** : Infections respiratoires aiguës basses communautaires
- **IRB** : infection respiratoire basse
- **KDa** : kilo-dalton
- **l** : litre
- **LB** : lymphocyte B
- **LT** : lymphocyte T
- **mg** : milligramme
- **min** : minute
- **ml** : millilitre
- **NET** : neutrophil extracellular trap
- **ng** : nanogramme
- **OMS** : organisation mondiale de la santé
- **OR** : Odds ratio ou rapport des cotes
- **PAC** : pneumonie aiguë communautaire
- **PCT** : Procalcitonine
- **PFAA** : Pneumonie franche alvéolaire aiguë
- **rpm** : rond par minute
- **TNF α** : facteur de nécrose tumorale
- **VAS** : Voies aériennes supérieures
- **VRI** : Voies respiratoires inférieures



Introduction générale

Introduction Générale

Les infections broncho-pulmonaires sont des infections respiratoires basses pouvant toucher les bronches (bronchites), le parenchyme (pneumonies, suppurations pulmonaires et pleuropulmonaire) ou les deux à la fois (bronchopneumonie).

La pneumonie aiguë communautaire (PAC) est une maladie fréquente, grave et coûteuse. Son incidence annuelle est estimée entre 1,6 et 9 cas pour 1000 habitants en Europe. L'incidence annuelle des cas hospitalisés est estimée en France entre 0,9 et 2,7 cas pour 1000 habitants, pour une durée moyenne de séjour à l'hôpital de 13,6 jours, une admission en réanimation ou soins intensifs pour 10% à 20% des patients et une mortalité proche de 5% en moyenne, très variable selon l'âge et la population (Philippot et *al.*, 2020). Elle représente la première cause de décès par maladie infectieuse (Welte et *al.*, 2012) et la 3^e cause de mortalité dans le monde avec 2,7 millions de décès/an et un taux de décès ajusté sur l'âge de 41,6 (IC 95 % : 38 - 43,5) pour 100 000 personnes (Wang et *al.* , 2015). Les IRB restent ainsi un enjeu majeur de santé publique en termes de morbi-mortalité et de coût des soins, tant chez le patient immunocompétent que chez l'immunodéprimé. Elles peuvent être dues à divers micro-organismes tels que bactéries, virus, champignons, parasites, voire être d'origine polymicrobienne, mais près de 50 % des IRB restent non documentées et/ou sans étiologie microbiologique retrouvée (Woodhead et *al.*, 2011).

les IRB sont aussi à l'origine de la majeure partie de la prescription d'antibiotiques, tant en pratique de ville qu'en milieu hospitalier (Bitterman et *al.* , 2016), alors qu'ils ne sont pas recommandés au cours de la bronchite aiguë simple et qu'ils s'avèrent inutile.

Dans les IRB d'origine virale (influenza, rhinovirus, corona virus,...) qui concerne près de 30 % des PAC (Prina et *al.* , 2015). Outre le surcoût engendré au cours des IRB peu sévères, une antibiothérapie prescrite empiriquement et de façon inappropriée lors d'infections sévères, incluant les PAC, peut aussi s'observer dans plus de 50 % des cas (Marquet et *al.* ; 2015). Cette antibiothérapie inappropriée expose ainsi les patients non seulement à des effets secondaires mais surtout à un risque de surmortalité intra-hospitalière comparativement à une antibiothérapie appropriée, et ce d'autant plus que l'infection initiale est sévère (Ferrer et *al.*, 2014). L'antibiothérapie inappropriée peut résulter de la non-observance des recommandations, mais également de l'émergence des résistances bactériennes, laquelle est maintenant reconnue comme étroitement liée à la pression de sélection bactérienne induite par une prescription excessive ou (trop) prolongée d'une antibiothérapie (Girault et Godet , 2017).

Introduction générale

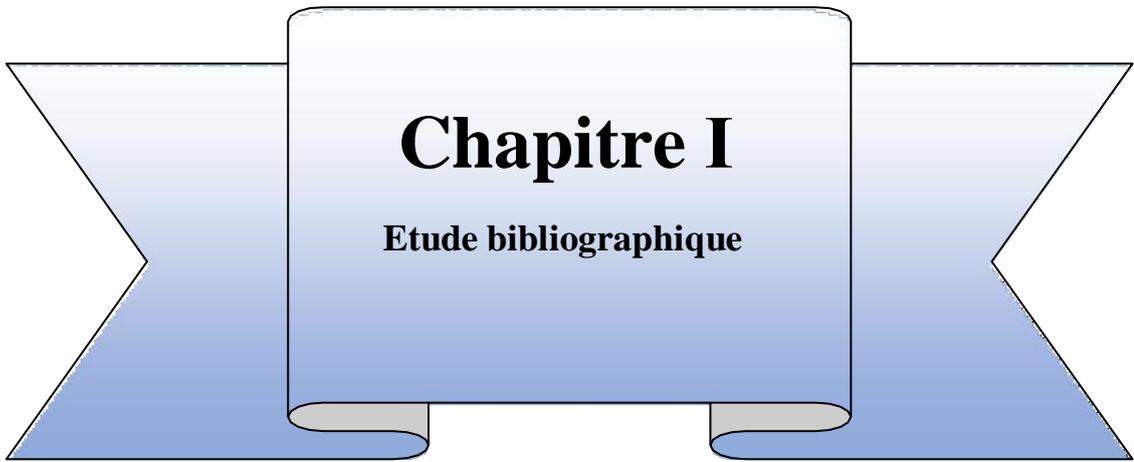
Cette problématique souligne la nécessité d'améliorer l'usage des antibiotiques au cours des PAC, par des stratégies d'antibiothérapie courte et/ou à durée personnalisée, guidée par l'évolution clinique initiale, par les bios marqueurs ou encore par l'utilisation des nouveaux tests diagnostiques moléculaires (Philippot et *al.*, 2020). Le développement de nouvelles techniques visant à déterminer le profil épidémiologique de ces infections permettra une meilleure maîtrise du risque infectieux et une rationalisation de la prescription abusive des antibiotiques. Le diagnostic moléculaire par approche syndromique, apparaît comme une technique de choix pour établir le diagnostic moléculaire des agents respiratoires pathogènes d'une manière simultanée et à partir d'un même échantillon avec des résultats rendus dans un délai très court (Bertholom, 2017).

La covid est une pandémie mondiale qui menace la santé publique, ce travail est réalisé afin d'analyser et de mettre en lumière des modifications causées par une infection par SARS - covid 2.

Cette étude qui est basée sur 12 patients qui sont déjà infectées par ce virus qui provoque des signes neurologiques et extra- respiratoire.

Et pour mieux comprendre ces modifications ; le dosage des paramètres biologiques est réalisé, on prend en considération les facteurs de risque qui peuvent impacter sur les résultats et

la sévérité du covid.



Chapitre I

Etude bibliographique

Chapitre I : étude bibliographique

1. Les infections respiratoires basses

1.1. Définitions

Les infections respiratoires sont réparties en deux catégories :

- Les infections respiratoires hautes : rhinopharyngite, otite, sinusite, angine, laryngite...
- Les infections respiratoires basses qui correspondent à l'atteinte des voies aériennes sous-glottiques.

Les infections respiratoires aiguës basses communautaires (IRABC) de l'adulte comportent trois entités : bronchite aiguë, exacerbation aiguë de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) et pneumonie aiguë communautaire (PAC).

1.1.1. Bronchite aigue

C'est une inflammation aigue des bronches et des bronchioles sans atteinte du parenchyme pulmonaire, souvent de nature infectieuse. Elle est souvent d'origine virale ou viro – bactérienne, L'évolution est généralement bénigne sauf en cas de pathologie chronique sous-jacente (Item, 2020).

1.1.2. Pneumonie aigue communautaire (PAC) de l'adulte

La PAC correspond à une infection aigue du parenchyme pulmonaire. Elle est dite communautaire si elle est acquise en milieu extrahospitalier ou avant la 48e heure suivant l'admission à l'hôpital. C'est une affection potentiellement grave qui peut engager le pronostic vital (Chidiac, 2011).

Classiquement on distingue trois types de pneumopathies selon le siège anatomique de l'infection. L'intérêt d'une telle classification était de faire un rapprochement entre une présentation anatomo-radiologique d'une part, et une origine microbiologique d'autre part (Masson, 2020). Ont donc été décrites :

- Les pneumonies alvéolaires qui se caractérisent par une atteinte préférentielles des espaces aériens distaux Ce type d'atteinte correspond aux pneumonies dites typiques.

- Les pneumopathies interstitielles dites atypiques qui seraient dus aux agents intracellulaires et aux virus.
- Les bronchopneumonies atteignant les bronchioles et le parenchyme pulmonaire adjacent et typiquement dues aux Staphylocoques (mais non pas le seul).

1.1.3. Exacerbation aiguë de broncho-pneumopathie chronique obstructive (EABPCO)

La broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) est une maladie respiratoire chronique définie par une obstruction permanente et progressive des voies aériennes. Cette obstruction est due à l'association, à degré variable, d'une réduction du calibre des bronchioles et d'une destruction alvéolaire (emphysème pulmonaire). Il s'y associe une réponse inflammatoire pulmonaire anormale à des toxiques inhalés (tabac, polluants...). La BPCO comprend deux entités cliniques distinctes: Bronchite chronique et l'emphysème (UK,2010).

L'EABPCO est définie comme un événement aiguë caractérisé par une aggravation des symptômes respiratoires au-delà des variations quotidiennes et conduisant à une modification thérapeutique : soit simple augmentation des bronchodilatateurs , dans ce cas , une durée supérieure à 24 heures est requise pour parler d'exacerbation soit l'ajout d'un traitement supplémentaire (antibiothérapie et/ou corticothérapie orale) (Jouneau et *al.*, 2017).

Les majorités des exacerbations de la BPCO est d'origine infectieuse (40 à 50%), souvent d'étiologie virale. Parmi plusieurs virus, les rhinovirus et le virus de la grippe semblent jouer un rôle prédominant (Seemungal et *al.*, 2017).

2. Epidémiologie des IRB

L'incidence annuelle des IRABC est très élevée dans les pays industrialisés comme dans les pays en voie de développement. Elle varie selon les pays, les années et les modes d'estimation. Les pneumonies représentent de 5 à 10 % de toutes les IRABC (Catherinot et *al.*).

En 1992, une étude du CREDES dénombrait 10 millions de patients atteints d'IRABC en France, quel que soit le stade de gravité, et 800 000 pneumonies (8 %). Aux États-Unis, l'incidence a été évaluée à 18/1 000 habitants pour les pneumonies, avec une incidence des « rhumes » de 236/1000 et des « gripes » de 360/1000 (Jouneau et *al.*,2017).

En France, les IRB sont à l'origine de plus de 12 millions de consultations par an, ce qui représente 4 à 5 % des consultations de médecine générale. La grippe représente entre 2 et 4 millions de ces consultations.

Une enquête européenne réalisée auprès de médecins généralistes a montré que, aussi bien en France qu'au Royaume-Uni, ceux-ci prescrivaient un antibiotique dans environ 90 % des bronchites aiguës et 80 % des infections respiratoires présumées virales (Huchon et *al.*,1996). Ces pourcentages s'abaissaient respectivement à 69 et 59 % en Allemagne (Huchon et *al.*,1996). En France, en 1999, les IRB généraient 24 millions de prescriptions d'antibiotiques, dont plus de 90 % émanaient de médecins libéraux (Guillemot et *al.*,1998).

Les IRB sont responsables de 3 % des admissions non traumatologiques en France dans les services d'accueil et d'urgence (52). Dans les pays industrialisés, 1 malade sur 5 ou sur 6 est hospitalisé en cas de pneumonie. Ainsi l'incidence des pneumonies entraînant une hospitalisation est évaluée à moins de 1 pour 1 000 sujets pour les moins de 55 ans, de 1,35 à 1,6 pour 1000 sujets entre 55 et 75 ans, et à 11,6 pour 1 000 sujets au-delà de 75 ans. Au total, le nombre d'hospitalisations pour pneumonie est d'environ 132 000 par an en France (Gaillat et Léophonte,2001).

En 2015, les infections respiratoires basses restaient la 4^e cause de mortalité dans le monde, avec un nombre de décès estimé à 3,2 millions d'après l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Elles étaient également la première cause de décès dans les pays en voie de développement avec 85 décès pour 100000 habitants/an (source OMS) (Guillemot et *al.*,1998). Elles sont également la première cause de mortalité par maladie infectieuse dans le monde. On estime à 6 à 13 000 le nombre de décès par pneumonie en France chaque année (Gaillat et *al.*,2001). Dans les études nord-américaines et européennes, la mortalité par

pneumonie atteint 10 à 15 % chez les patients hospitalisés, 36 % en réanimation (Fine et al., 1996).

En dehors des paramètres indicateurs de la gravité de la pneumonie et de son retentissement, les facteurs de risque associés à la mortalité sont (Fine et al., 1996).

- La bactérie causale (*pneumocoque, entérobactéries, staphylocoque, Pseudomonas*). Pour les seules pneumonies à *Streptococcus pneumoniae*, ces taux de mortalité sont de 6,4, 8,3 et 37 ;
- L'âge (OR 1,05 par décennie ; IC95 % 1,01-1,09)
- Le sexe masculin (OR 1,3 ; IC95 % 1,2-1,4) ;
- Certaines comorbidités : diabète (OR 1,3 ; IC95 % 1,1-1,5), maladie néoplasique (OR 2,8 ; IC95 % 2,4-3,1), maladie neurologique (OR 4,6 ; IC95 % 2,3-8,9).

La grippe reste également une cause importante de mortalité chez les sujets âgés (mortalité de 0,42/100 000, soit 437 en moyenne par an entre 2000 et 2008) (données GROG). La pandémie due au virus A (H1N1) en 2009 (2009 H1N1) a occasionné 349 décès en France, soit un taux similaire, mais touchant une population plus jeune (59,4 ans vs 81,7 pour la grippe saisonnière) (Montastruc et al., 2011). Aux USA, le virus 2009 H1N1 a touché 61 millions de personnes, occasionnant 12 500 morts d'avril 2009 à avril 2010 (Jain et al., 2009).

Au total, les pneumonies sont une cause fréquente de mortalité. Les bronchites aiguës génèrent un nombre élevé de consultations et elles sont à l'origine de la prescription injustifiée d'un volume très important d'antibiotiques, contribuant ainsi à l'augmentation des résistances aux antibiotiques des bactéries communautaires.

3. Rappel anatomique des voies respiratoires

Les voies respiratoires sont des canalisations permettant le passage de l'air depuis le nez et la bouche vers les poumons et les alvéoles pulmonaires au cours de la ventilation. Elles sont classées en :

- Voies respiratoires supérieures ou voies aériennes supérieures (VAS) qui sont extra thoraciques (Nez et fosses nasales, bouche, Pharynx (carrefour aérodigestif) et Larynx (la gorge)).

- Voies respiratoires inférieures (VRI) ou voies aériennes inférieures (VAI) qui sont intra thoraciques et réparties en une zone de conduction et de transition (trachée, bronches) et une zone respiratoire (Conduits et sac alvéolaires, alvéoles pulmonaires).

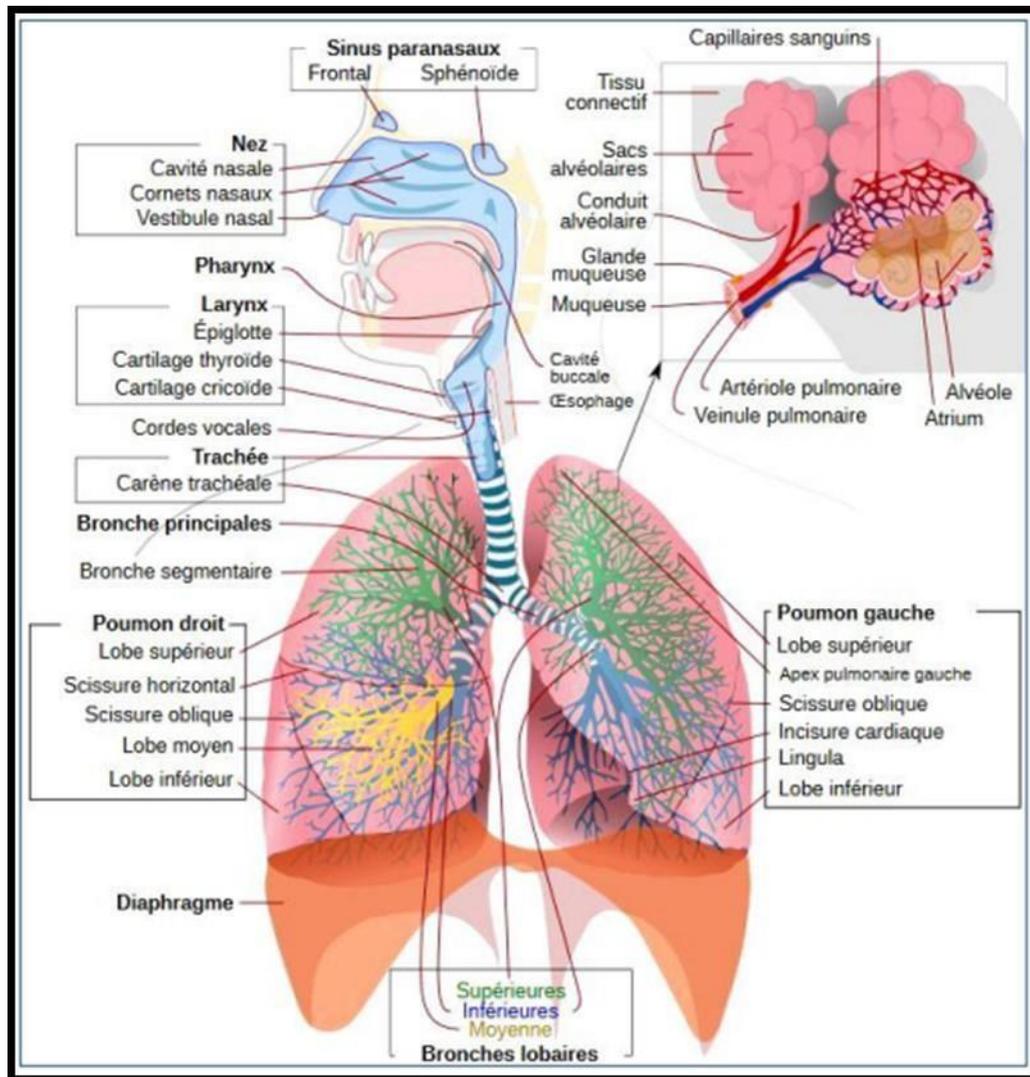


Figure 01 : Anatomie de l'appareil respiratoire

4. Physiologie et mécanismes de défense de l'arbre respiratoire (alonso, 2008)

L'arbre respiratoire est constamment exposé à des infections qui peuvent rester limitées (bronchites, pneumonies) ou potentiellement invasives (bactériémies et méningites). Il se comporte comme un organe immunologique (**Figure 2**) dont la partie supérieure, le tractus

trachéobronchique, conserve le même épithélium sécrétoire que le nasooropharynx, et comporte le tissu lymphoïde associé aux bronches (bronchial associated lymphoid tissue [BALT]). Les IgA sécrétoires y sont majoritaires par rapport aux IgG. Ce compartiment est colonisé par une flore bactérienne commensale, dont certaines espèces (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*) peuvent devenir pathogènes. Le compartiment pulmonaire est composé des bronchioles et des alvéoles dont la paroi est constituée de pneumocytes, de macrophages résidents, de cellules dendritiques plasmocytoïdes et de cellules T et est couverte d'un film protecteur composé de substances microbicides telles que le surfactant et la phospholipase A2.

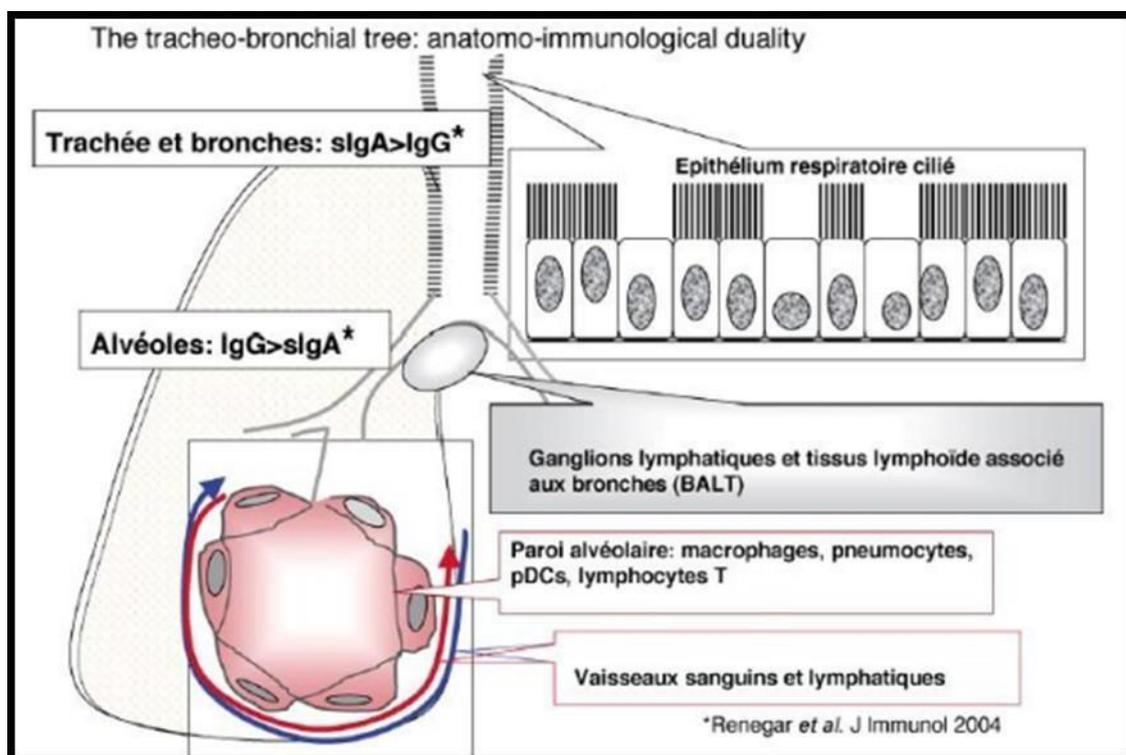


Figure 2 : L'arbre trachéobronchique : dualité anatomo- immunologique (Alonso, 2008).

Les défenses de l'arbre respiratoire associent à la fois des facteurs mécaniques, qui constituent « l'escalator mucociliaire », des récepteurs et effecteurs de l'immunité innée et, par le contact intime avec la circulation sanguine et lymphatique, les effecteurs humoraux et cellulaires de l'immunité adaptative (**Figure 3**). Ce système immunitaire sophistiqué est, cependant, circonvenu par l'acquisition de pathogènes primaires par l'hôte non immunisé (tuberculose, peste, grippe, coqueluche, etc.) et est altéré par des facteurs endogènes (génétiques, iatrogènes) ou exogènes (polluants chimiques et viroses respiratoires) qui le rendent sensible à des pathogènes occasionnels, y compris des microorganismes commensaux.

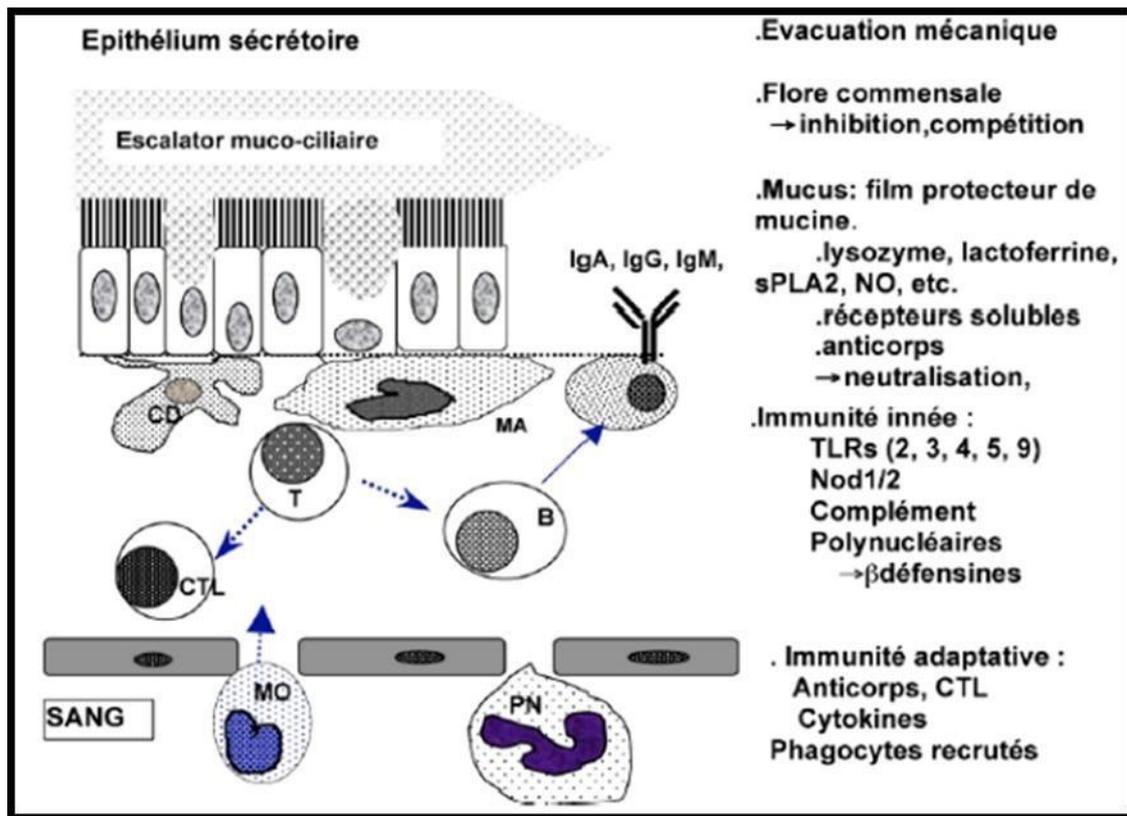


Figure 03 : Défenses de l'épithélium respiratoire Trois niveaux de défenses : mécanique et micro écologique, sécrétoire inductible et recrutée après stimulation antigénique ou par des polluants (Alonso, 2008).

5. Physiopathologie

L'agression de l'appareil respiratoire par une particule infectante virale ou autre se fait par plusieurs voies : d'abord respiratoire, la plus fréquente, à partir des voies aériennes supérieures préalablement colonisées, ensuite hématogène au cours d'une bactériémie, enfin la voie lymphatique est rarement empruntée.

L'étape initiale du processus infectieux est la colonisation de l'oropharynx. Cette colonisation peut progresser de proche en proche vers les bronches, mais aussi vers l'oreille moyenne par l'intermédiaire des trompes d'Eustache. Lorsque la propagation de la colonisation est contrôlée localement par l'immunité innée, la colonisation reste asymptomatique. L'absence ou l'insuffisance des mécanismes locaux de défense favorisent la division bactérienne et sa dissémination vers les voies respiratoires basses où elle peut déclencher une infection connue sous le nom de pneumonie franche alvéolaire aiguë (PFAA) (Mizgerd, 2008).

Plusieurs facteurs favorisent la diffusion de l'infection :

- L'allergie qui provoque un œdème des muqueuses et perturbe le drainage des trompes d'Eustache et des sinus.
- Une infection intercurrente virale ou à *Haemophilus influenzae*, qui provoque des lésions de l'épithélium et favorise l'adhésion et l'invasion bactérienne.
- Le tabagisme chronique qui provoque une dysfonction ciliaire et perturbe le drainage de l'épithélium bronchique.

Le rôle du système immunitaire au niveau pulmonaire est déterminant dans l'évolution des infections respiratoires basses (**Figure 4**) : un déficit immunitaire favorise les épisodes infectieux, et à l'inverse, un excès de réponse inflammatoire provoque une réponse exagérée et un syndrome de détresse respiratoire souvent mortel. De nombreux travaux ont permis de mieux comprendre la physiopathologie complexe de ces infections et de mettre en évidence le rôle de l'immunité innée et de l'immunité acquise dans les infections respiratoires basses (Castro et Molina, 2011).

Le polynucléaire neutrophile est au centre de la réponse inflammatoire. Il afflue dans l'espace alvéolaire en réponse à la présence d'un pathogène respiratoire et va permettre la destruction du micro-organisme grâce à la production de radicaux libres, de protéines à activité antimicrobienne ou d'enzymes de dégradation des bactéries. Une autre voie médiée par les polynucléaires est la voie du neutrophil extracellular trap (NET), « filet » composé de plusieurs protéines qui vont éliminer les bactéries extracellulaires, leur rôle exact reste à identifier dans le processus inflammatoire.

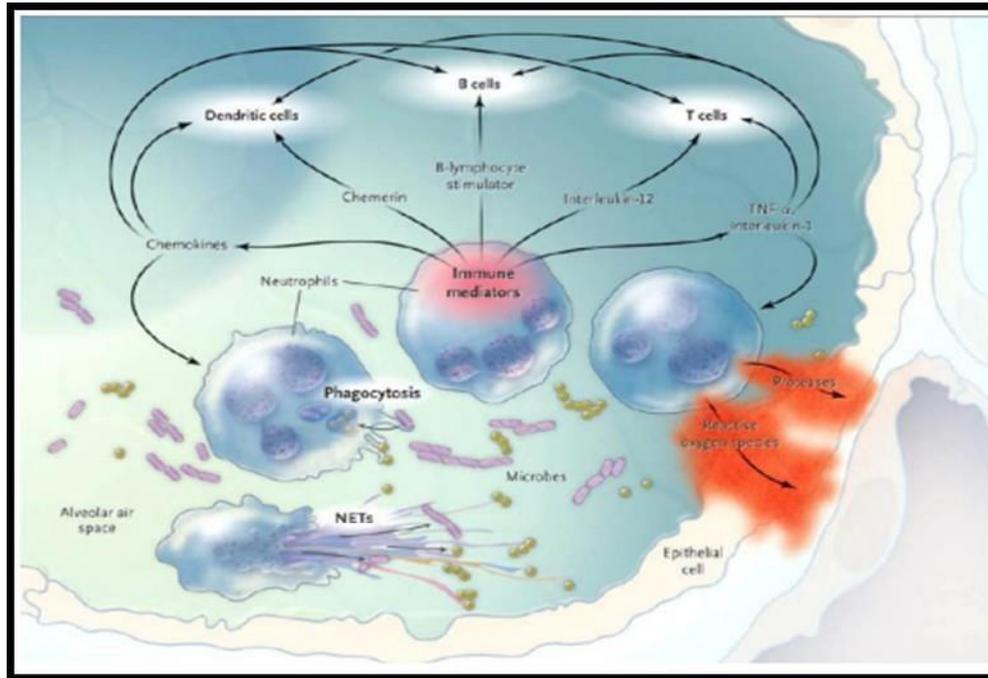


Figure 04 : Neutrophiles et infection pulmonaire (Mizgerd, 2008).

Le rôle des cellules présentatrices de l'antigène est crucial pour signaler la présence d'un pathogène aux lymphocytes et aux cellules épithéliales qui vont ensuite attirer les polynucléaires neutrophiles. Il s'agit essentiellement des macrophages intraalvéolaires et des cellules dendritiques, riches en systèmes de reconnaissance et de signalisation. Ces mécanismes relevant de l'immunité innée permettent de reconnaître des épitopes communs aux agents infectieux. Les plus connus sont les récepteurs Toll (neutrophil extracellular trap ou TLR), certains polymorphismes génétiques de ces récepteurs ont été identifiés comme facteurs prédisposant aux infections respiratoires et à leur sévérité.

Les polynucléaires neutrophiles vont également stimuler l'immunité acquise avec une réponse pro-inflammatoire médiée par des cytokines (tumor necrosis factor alfa [TNF- α], interleukine 1 [IL-1], chémokines, IL-12, interféron gamma [IFN- σ]), recrutement des cellules dendritiques et des lymphocytes B(LB), activation des lymphocytes T(LT) (et production d'IL-12).

La survenue d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë est en général liée à un excès de réponse inflammatoire, soit par lésions directes liées aux radicaux libres produits par les polynucléaires neutrophiles, soit par défaut des mécanismes physiologiques inhibiteurs de l'inflammation (interruption des voies du TNF- α ou IL-1, déficit en protéines de liaison du complexe NF- κ B, mutations de STAT-3 par exemple). L'identification de polymorphismes

génétiques associés à l'altération de certaines de ces voies de signalisation et à un excès de réponse inflammatoire, permet d'espérer l'identification des populations les plus à risque de syndrome de détresse respiratoire et de développer des stratégies thérapeutiques anti-inflammatoires plus ciblées (Castro et Molina, 2011).

6. Les marqueurs biochimiques pertinents pour le diagnostic de l'IRB

Les états infectieux constituent une situation pathologique très fréquente, dont le pronostic sévère, dépend de la rapidité de la prise en charge. La recherche d'un marqueur sensible, spécifique et si possible ayant une valeur pronostique des infections bactériennes ; est capitale pour la prise en charge des patients pour lesquels une infection est suspectée.

De nombreux marqueurs biologiques d'inflammation ont été étudiés à la recherche de marqueurs qui seraient spécifiques d'une inflammation d'origine infectieuse. En plus des cellules intervenantes dans l'inflammation : notamment les leucocytes ; les marqueurs biologiques les plus étudiés sont les cytokines : Tumeur Nécrosis Factor Alpha (TNF- α), interleukines 1,6 et 8 (IL 1, 6, 8), ainsi que l'augmentation des protéines de l'inflammation : C-Réactive protéine (CRP), Procalcionine (PCT), fibrinogène, D-dimère.

6.1. C-Réactive protéine (CRP)

6.1.1. Historique

La CRP est une protéine de la phase aigüe de l'inflammation qui a été découverte en 1930 par William S. Tillet et Thomas Francis (Brian et *al.*, 1999) . En étudiant la réponse immunitaire des patients ayant une pneumonie à pneumocoque, ils ont découvert que le sérum de ces patients précipitait avec un extrait soluble du pneumocoque pneumoniae ; cet extrait soluble a été appelé fraction C, identifié plus tard comme un polysaccharide de la paroi cellulaire (Hanset *al.*, 2002). Après la résolution de la pneumonie, aucune réaction de précipitation n'a été survenue lorsque le sérum des patients rétablis ait été mélangé avec le fragment C, cependant, la réaction de précipitation a été fortement positive chez des patients avec un pronostic vital fâcheux.

Plus tard, ils ont eu les mêmes résultats avec des patients ayant une ostéomyélite à staphylocoque, purpura rhumatoïde, endocardite bactérienne subaiguë et abcès pulmonaire. Toutefois, le sérum des Patients ayant une infection virale, paludisme et tuberculose n'a pas précipité avec ce fragment C donnant des résultats négatifs.

En 1933, Rachel Welsh a découvert une forte réaction de précipitation avec des micro-organismes Gram négatif chez un patient âgé de 6 mois. De cette expérience, deux arguments pointent en direction d'une réaction physico-chimique non spécifique à une infection bactérienne au lieu d'une réaction antigène anticorps : premièrement, la négativité du test après résolution de l'épisode infectieux et deuxièmement un résultat positif à 6 mois de vie (Gotschlich, 1982).

En 1941, O.T. Avery et Théodore J. Abernethy ont constaté que la substance responsable de la réaction de précipitation avec le fragment C'était une protéine, en outre, ils ont découvert que le calcium est indispensable à la réaction de précipitation (Hans et *al.*,2002 ; Gotschlich,1982).

La CRP a été la première protéine découverte parmi les protéines de la phase aigüe de l'inflammation. Sa concentration peut évoluer de 0.5 à 1000 fois la normale ; la réponse à la phase aigüe ainsi que les changements de concentration des protéines de la phase aigüe, représentent un mécanisme de défense inné mais non spécifique de l'hôte. Cependant, il y a des situations autres que l'infection bactérienne, pouvant conduire à une réponse en phase aigüe à savoir l'inflammation, la nécrose, la tumeur maligne, les brûlures, la chirurgie, le traumatisme, l'accouchement, le stress ainsi que l'affection psychiatrique (Gabay et Kushner ,1999 ; Kushner et *al.*,1982).

6.1.2. Biochimie et physiologie

La C.R.P synthétisée par les hépatocytes est une pentamérique protéine composée de 5 sous unités de 206 acides aminés avec un poids moléculaire de 118 KDa, elle appartient à la famille des pentoxines (Gabai et *al.*,1997 ; Osmand et *al.*,1987). (**Figure 05**)

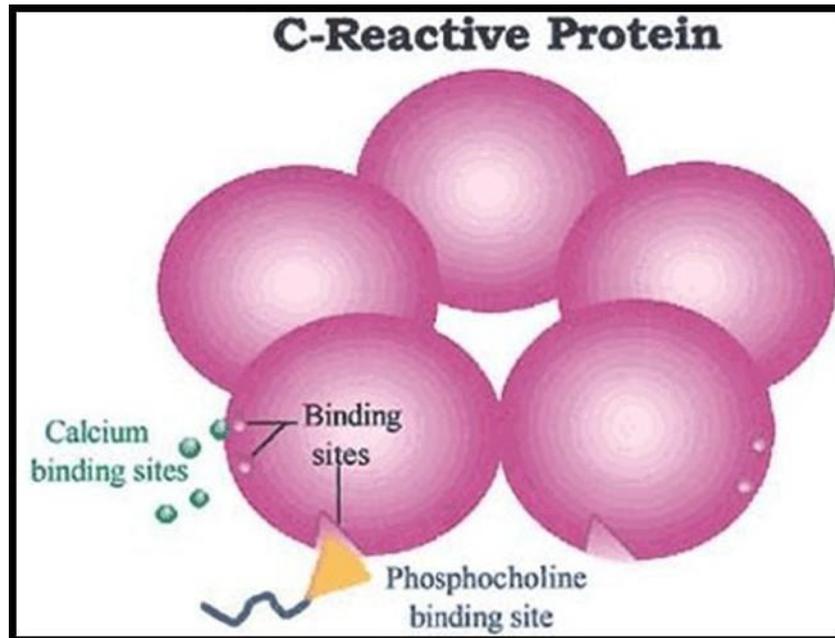


Figure 05: la structure pentamère de la CRP (Joan et Hengst, 2003).

En réponse à une infection ou une inflammation, la C.R.P est produite sous l'influence des cytokines en particulier l'IL-6 ; IL-1 et Tumor necrosis factor (Brian et *al.*,1999 ; Kolb et Bachofen,1991 ; Jupe,1996). Le taux de la CRP en l'absence de toute infection est < 10 mg/l, cependant, en cas d'infection ou inflammation, ce taux augmente dans les premières 6 à 8 heures et peut atteindre des taux de 50 fois la normale (Brian et *al.*,1999 ; Kolb et Bachofen,1991 ; Gewruz et *al.*,1982;. Young et *al.*,1991).

Une fois libérée dans la circulation sanguine, la protéine est répartie de façon égale dans le système vasculaire sans une importante séquestration au niveau des sites de l'inflammation (Hutchinson et *al.*,1994). Ceci pourrait être expliqué par l'hypothèse de la désintoxication : contraindre et ainsi neutraliser les substances nocives qui s'échappent du site de l'inflammation à la circulation.

L'accroissement spectaculaire du niveau de la CRP peut dépasser 300 mg/l en 48h après un grave stimulus. Des niveaux élevés peuvent persister pendant la présence de ce dernier.

Il y a une forte corrélation positive entre la durée de la stimulation et le nombre des hépatocytes qui synthétisent la CRP. Ce dernier phénomène est dû à l'activation des hépatocytes en direction de l'afflux sanguin : les cytokines arrivent en premier aux hépatocytes dans le voisinage du système porte et la poursuite de l'activation des hépatocytes prend place en direction de la veine centrale ; il en résulte ainsi une hausse record et

également une très longue augmentation dans la CRP au niveau du sérum chaque fois que le degré de l'impulsion est plus fort et plus long. Ensuite, la plupart de la CRP est prise en charge et est dégradée par le même site de production : l'hépatocyte (Ballou et Kusuner, 1992). Une petite partie est prise en charge et traitée par les neutrophiles et les macrophages (Hans et al., 2002).

Les fonctions biologiques de la CRP sont diverses et peuvent être tirées de ses propriétés à se lier au phosphocholine, présent chez les bactéries, les parasites et les champignons pathogènes et formant un complexe CRP-calcium-phosphocholine. Ce complexe est reconnu par le corps et mène à la formation de C3 convertase et donc à l'activation de la voie classique de complément humain (Kolb et Bachofen, 1991 ; Ballou et Kusuner, 1992 ; Agrawal et al., 2001 ; Wolbink et al., 1996). L'activation de la dite voie mène à l'opsonisation et la phagocytose de micro-organismes contenant la phosphocholine par le biais d'un complexe d'attaque membranaire.

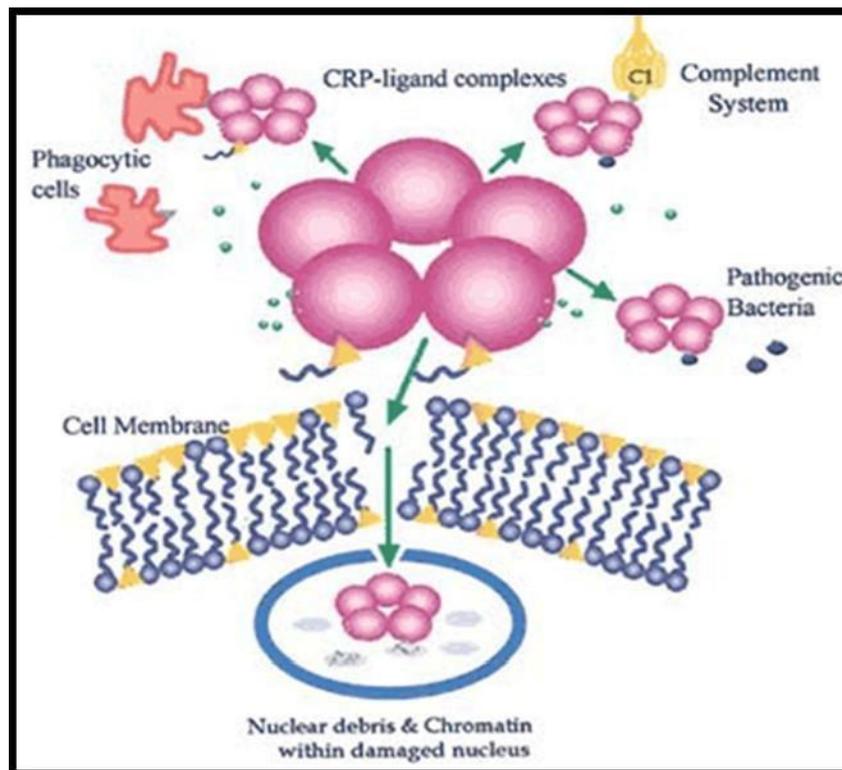


Figure 06 : les principales fonctions de la CRP dans le système Immunitaire Inné (Joan et Hengst, 2003) .

Une autre importante propriété biologique est la capacité du ligand complexe CRP à se lier au récepteur Fc pour IgG, cette liaison suscite une réponse des cellules phagocytaires et ainsi

renforce la phagocytose de micro-organismes ou cellule hôte endommagée ou morte (Gewruz et *al.*,1995).

Après la résolution de l'épisode inflammatoire ou infectieux, le taux de la CRP décline rapidement avec une demi-vie estimée à 4-9h (Brian et *al.*,1999 ; Gewruz et *al.*,1982; Vigushin et *al.*,1993 ; Jaye et Waites ,1997). C'est de ce rapide déclin que découle tout intérêt de la CRP comme marqueur de l'activité pathogène.

6.2. Les cytokines

Les cytokines sont un groupe hétérogène de médiateurs humoraux de l'inflammation ; sont des médiateurs rapidement inductibles et le plus souvent à demi-vie courte.

Quatre principales cytokines de l'inflammation ont été individualisées et sont devenues tour à tour des cibles thérapeutiques : l'interleukine-1 (IL-1), le Tumor Necrosis Factor (TNF), l'IL-6 et l'IL-17(Feldmann et Maini, 2001 ; Miossec, 2016). Si la liste des cytokines ne cesse de croître, nous nous limiterons à ces 4 cytokines les plus importantes, en insistant sur leurs interactions.

De multiples facteurs, infectieux ou non-infectieux peuvent induire la production des cytokines. Cette première propriété de facteurs non-spécifiques d'une cause est primordiale car elle a permis d'utiliser les mêmes inhibiteurs dans le traitement de maladies cliniquement différentes mais ayant en commun l'inflammation. En réponse à ces facteurs inducteurs, il existe une cascade d'activation de l'inflammation impliquant des cellules différentes. Elle commence par la synthèse des premières cytokines de la cascade IL-1 et TNF, produites principalement par les monocytes. Ces deux cytokines induisent ensuite la production d'IL-6 par les cellules stromales qui forment les structures de soutien des tissus. Ces cellules stromales ou mésenchymateuses portent des noms variables selon l'organe, par exemple les fibroblastes de la peau, les synoviocytes de la membrane synoviale des articulations, ou les cellules endothéliales. L'IL-6 induit la production par les hépatocytes et la libération dans la circulation de la protéine C réactive (CRP), qui est un marqueur clinique clé de l'inflammation (**Figure 07**) (Slaats et *al.*,2016).

Cette interaction simplifiée entre seulement deux types de cellules est régulée par des signaux d'amplification ou d'inhibition provenant des lymphocytes T et d'autres lymphocytes.

Comme l'accent est placé ici sur l'amplification de l'inflammation, l'IL-17 plus récemment décrite, a été initialement caractérisée par ses propriétés d'amplification des effets du TNF ou

de l'IL-1. Leur association avec l'IL-17 augmente massivement la production des cytokines en aval comme l'IL-6 par les synoviocytes, fibroblastes de peau, hépatocytes et de nombreuses autres cellules (Chabaud *et al.*, 1998; Miossec *et al.*, 2009). Dans l'inflammation aiguë, les premières cellules clés à migrer et à induire des dommages sont les polynucléaires neutrophiles. Dans la même cascade, ces mêmes

cytokines à nouveau en association, induisent une production massive d'IL-8, le facteur chimiotactique clé pour les neutrophiles, favorisant leur migration, par exemple vers la peau ou le poumon. L'IL-17 a un intérêt dans le contexte inflammatoire car c'est une cytokine directement associée aux neutrophiles. Produite par la sous-population Th17 et d'autres lymphocytes, elle contrôle les infections par les bactéries extracellulaires et les champignons (Miossec *et al.*, 2009). CCL-20 est un facteur chimiotactique pour les lymphocytes Th17.

Cette amplification induite par l'IL-17 est inhibée en particulier par les interférons de type I (Zhang Q, *et al.*, 2020).

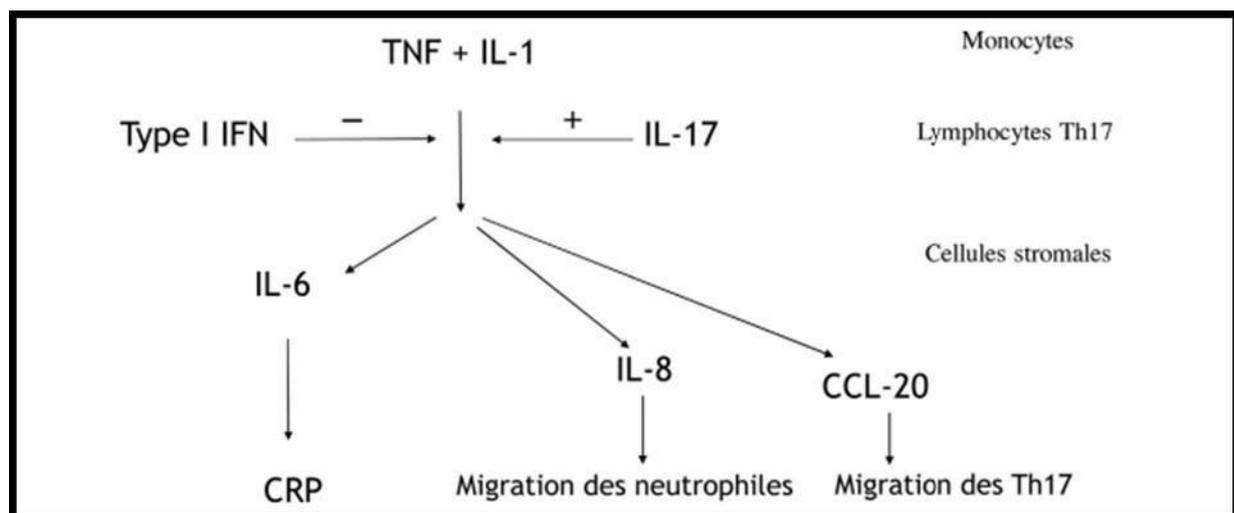


Figure 07 : Interactions entre les cytokines de l'inflammation (Slaats *et al.*, 2016).

6.2.1. Effets des cytokines inflammatoires sur les cibles cardio-vasculaires

Les cytokines ont d'abord été décrites pour leurs effets sur les cibles locales des maladies inflammatoires chroniques. Ce n'est que secondairement que leurs effets sur des cibles plus systémiques ont été pris en considération. Pour les cibles cardio-vasculaires, il est possible de classer ces effets comme directs, par exemple les effets sur les cellules endothéliales source de thrombose, ou comme indirects tels l'effet sur le foie, source de syndrome métabolique, d'élévation de la CRP, eux-mêmes associés à des conséquences CV (Libby *et*

al., 2011 ; Libby et *al.*, 2004). Nous aborderons d'abord les effets directs sur les cibles CV puis les effets indirects (**Figure 08**).

6.2.2. Effets sur les vaisseaux

Les vaisseaux sont une cible clé de ces cytokines, touchant à la fois les gros vaisseaux, impliqués dans l'accident vasculaire cérébral, l'infarctus du myocarde, l'embolie pulmonaire, et les petits

vaisseaux, impliqués dans les vascularites (Varga et *al.*, 2020 ; Guo et *al.*, 2020). Les cytokines pro-inflammatoires spécifiquement en association, induisent l'expression synergique et massive de l'activité de pro-coagulation (facteur tissulaire) combinée avec l'inhibition des mécanismes protecteurs (thrombomoduline) (Hot et *al.*, 2012). Les mêmes cytokines augmentent l'agrégation des plaquettes (Hot et *al.*, 2012). L'association de ces événements sur les cellules endothéliales et les plaquettes accentue massivement le risque et les conséquences des thromboses. L'expression des molécules d'adhésion à la surface des cellules endothéliales est un facteur-clé de la migration accélérée des cellules, d'abord des neutrophiles puis des monocytes et des lymphocytes, vers les organes à proximité. Cette migration accrue induit l'infiltration vers les organes, responsable par exemple, des lésions pulmonaires graves au cours du COVID-19 (Varga et *al.*, 2020).

6.2.3. Effets sur les muscles

Les muscles sont la cible des mêmes cytokines. Cela conduit à la production locale d'IL-6, IL-8 et d'autres chémokines par les myocytes (Chevrel et *al.*, 2003). Ceci augmente l'inflammation locale et la migration des cellules entraînant des lésions des myocytes. Ces éléments sont responsables des myalgies et de la raideur musculaire, communes à toutes les maladies inflammatoires. L'effet sur le myocarde a bien sûr des conséquences importantes. Les cardiomyocytes exposés à la même combinaison de cytokines montrent des défauts de contractibilité responsable d'une cardiomyopathie secondaire à l'inflammation (Beringer et *al.*, 2018). L'effet sur la migration des cellules inflammatoires, d'abord les neutrophiles, explique l'infiltration dans le muscle myocardique après un infarctus (Robert et *al.*, 2017). Cette migration participe aussi aux conséquences inflammatoires de la revascularisation après thrombectomie. Ces cytokines et plus spécifiquement l'IL-17, ont des effets directs sur le rythme cardiaque avec induction de troubles du rythme parfois graves (Robert et *al.*, 2017).

6.2.4. Effets sur le foie

Le foie est une autre cible clé de ces cytokines. La voie centrale est l'induction de la production d'IL-6 par les hépatocytes. L'IL-6 induit la production et la circulation de CRP. Il y a une corrélation entre les taux d'IL-6 et ceux de CRP. Il y a encore une synergie entre IL-1 ou TNF, et IL-17 pour la production IL-6 par hépatocytes (Beringer et *al.*, 2018). Cet effet sur la CRP est bloqué par un inhibiteur de l'IL-6 *in vitro* et *in vivo*, confirmant le rôle clé de la voie de l'IL-6. Cependant, les effets des cytokines sur le foie ne se limitent pas à la voie de l'IL-6. Le TNF et l'IL-17 induisent la production d'IL-8 et d'autres cytokines à activité chimiotactique de façon indépendante de l'IL-6. Ces effets induisent la migration et l'accumulation de neutrophiles et

D'autres cellules immunitaires dans le foie. Cette inflammation entraîne une augmentation des enzymes hépatiques, traduisant les lésions des hépatocytes (Fan et *al.*, 2020). Sur le plus long terme, ces mécanismes chroniques sont source d'hépatite et de stéatose. Ce lien avec l'inflammation se retrouve pour l'ensemble du tissu adipeux. Les adipocytes au cours de l'obésité et du syndrome métabolique contiennent et produisent une grande quantité de ces cytokines inflammatoires, appelées adipokines. Ces adipocytes sont donc à la fois cibles des cytokines et source de leur production.

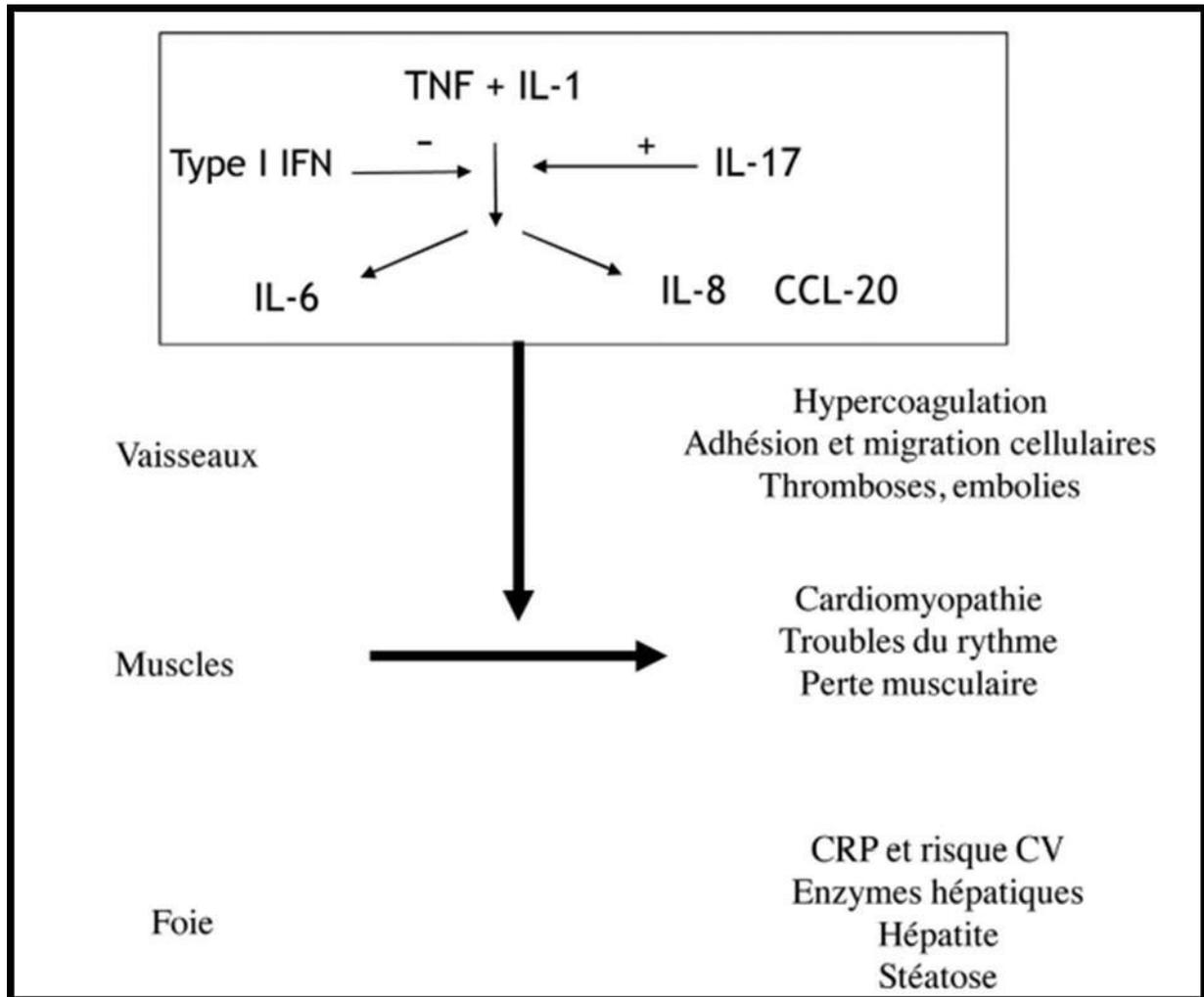


Figure 08 : Effets des cytokines de l'inflammation sur les Cibles Cardiovasculaires

(Robert *et al.*, 2017).

6.3. Procalcitonine (PCT)

La procalcitonine (PCT), une prohormone précurseur de la calcitonine, est un peptide de 116 acides aminés codé par le gène CALC-1 situé sur le chromosome 11, dont la transcription est supprimée en l'absence d'infection, sauf dans les cellules C de la glande thyroïde. (Ming Jin AIK, 2010) Chez les personnes en bonne santé, la concentration de la PCT est très basse, avec des valeurs inférieures à 0,046 µg/l (95e percentile), en l'absence d'infection. (Rogic *et al.*, 2017) Une augmentation substantielle de l'expression du gène CALC-1 est induite en réponse aux médiateurs libérés lors d'infections bactériennes (L-1β, IL-6, TNFα) dans tous les tissus. (Scchuetez *et al.*, 2011 ; . Linscheid *et al.*, 2003).

La libération de la PCT est atténuée par l'interféron gamma, une cytokine libérée en réponse aux infections virales et, dans ce contexte, la PCT pourrait être utile pour différencier les infections virales et bactériennes. (Linscheid et al., 2003) Ainsi, la procalcitonine est plus spécifique pour le diagnostic des infections bactériennes que les autres marqueurs inflammatoires (nombre de globules blancs, vitesse de sédimentation des érythrocytes et CRP). (Balc et al., 2003) Toutefois, des élévations de la PCT en lien avec une inflammation systémique d'origine non infectieuse sont décrites (traumatisme grave, arrêt cardiaque, chirurgie, certaines néoplasies, maladies auto-immunes, insuffisance corticosurrénalienne aiguë, traitement par thyroglobuline, circulation extracorporelle). (Ming Jin AIK, 2010. ; Becker KL et al. ; 2008. ; Mazo C et al. ; 2018). En cas d'insuffisance rénale, la procalcitonine doit être interprétée avec précaution. La PCT peut être détectée environ 2 à 4 heures après le début de l'inflammation et sa demi-vie plasmatique est de (Sepa et al. ; 2014; Ming Jin AIK, 2010) heures. (Rogic D et al., 2017) La cinétique des valeurs de procalcitonine peut être utilisée pour surveiller la réponse au traitement. La concentration de la PCT diminue rapidement à la phase de récupération d'une infection bactérienne aiguë, une diminution de plus de 30 % par jour indique une amélioration significative de l'inflammation systémique (Meisner et al., 2014) et la persistance ou l'augmentation des valeurs de la PCT sont associées avec une mortalité élevée. (Meisner et al., 2014. ; Charles PE et al., 2009)

La procalcitonine est le biomarqueur le pertinent et plus précis que la CRP pour déterminer l'origine bactérienne (PCT élevée) plutôt que virale (PCT basse) d'une pneumonie. Une PCT < 0,05 ng/ml éliminerait une pneumonie bactérienne dans 90% des cas ; alors qu'une PCT élevée (>2ng/ml) prédirait l'origine bactérienne de PAC dans 90% à 95% des cas.

6.4. Fibrinogène

Pendant l'inflammation y'a une augmentation du taux des protéines de coagulation ; tel que la fibrinogène ; sa valeur de référence est : 2 à 4 g/l (Garnier, 2003). Elle augmente à partir du 2ème jour d'inflammation pour atteindre un maximum au 5ème jour.

Le fibrinogène, également appelé facteur I, est une protéine du plasma sanguin fabriquée par le foie sous l'effet de TNF α , qui responsable d'un choc septique caractérisé par un effondrement de la pression artérielle ; une perte des propriétés anticoagulation de l'endothélium (Mélina Zerbato, 2010).

Dans des divers pneumonies aiguës le fibrinogène se coagule en un réseau de fibrine ; très fins ou épais ; souvent déposés à la surface d'une séreuse (revêtement des cavités humaine) :

thorax ; abdomen), dans les poumons les dépôts de fibrine forment (membranes hyalines) tapissent l'intérieur des parois alvéolaires (CoPath, 2012).

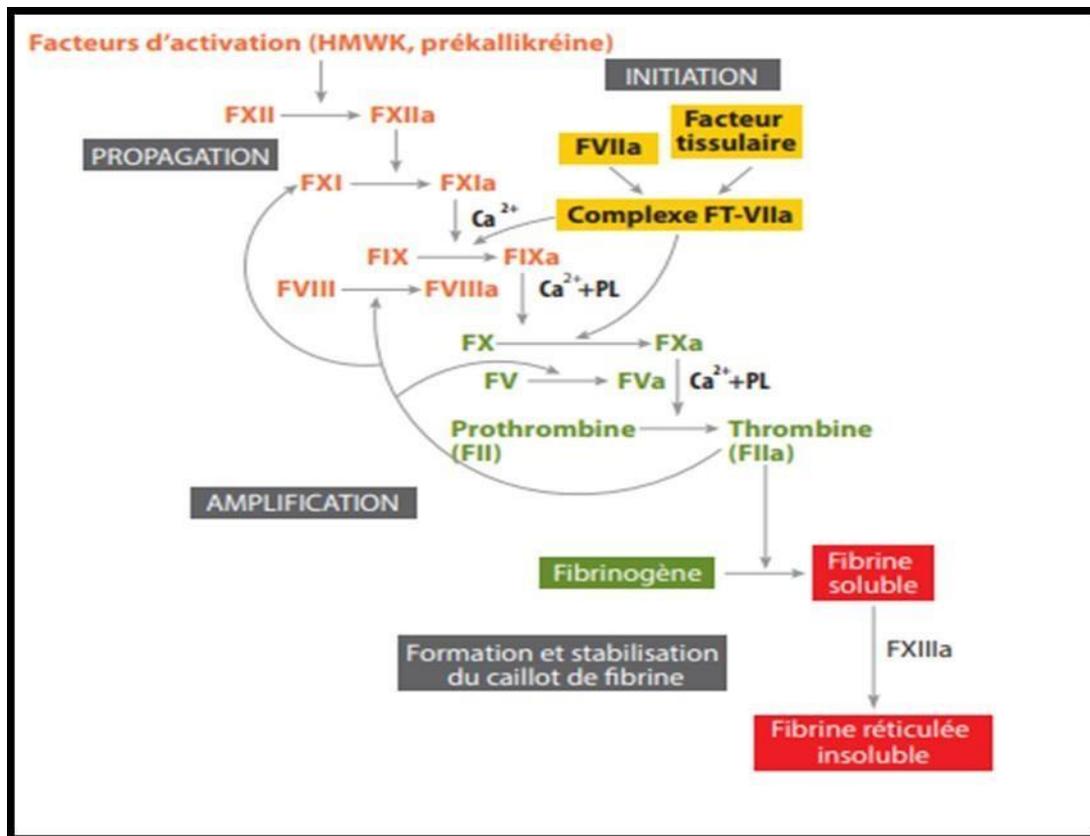


Figure 09 : Hémostase secondaire ; formation et stabilisation du Caillot de fibrine insoluble (Black et al., 2012)

La coagulation plasmatique est la seconde phase de l'hémostase. Elle est constituée d'une activation en cascade de protéines circulant sous forme zymogène (facteurs II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII), qui acquièrent une activité enzymatique de type sérine-protéase (facteurs II activés ou IIa, Va, etc). Ces facteurs circulants sont synthétisés par le foie. Cette cascade aboutit à la transformation du fibrinogène (facteur I) soluble en fibrine insoluble. Parmi ces facteurs, certains nécessitent pour être actifs d'être synthétisés en présence de vitamine K (facteurs vitamines K dépendants : II, VII, IX, X). La coagulation est initiée par le contact entre le facteur tissulaire et le facteur VII, qui s'active en facteur VIIa. Le facteur tissulaire (FT) est un récepteur exprimé par de nombreuses cellules de l'organisme, mais est absent physiologiquement du secteur vasculaire. Il peut être exprimé par les cellules endothéliales à l'occasion d'une agression ou à la surface des monocytes activés lors d'une infection par

exemple. Le couple FVIIa-FI est capable d'activer le FX en FXa, mais aussi le FIX en FIXa qui activera ensuite le X. La génération du Xa nécessite la liaison du X à des phospholipides anioniques, fournis par la membrane plaquettaire. Elle est fortement accélérée par le VIIIa. Les facteurs antihémophiliques A et B (FVIII et FIX) garantissent donc la formation de FXa en quantité suffisante, et sont indispensables à l'hémostase normale. Une autre boucle d'amplification est créée par l'activation du FXI par la thrombine (IIa). Le XIa ainsi formé peut activer le FIX.

Le blocage d'un caillot dans une artère pulmonaire peut causer une embolie pulmonaire ; appelée aussi thrombose veineuse profonde (CEP, 2021).

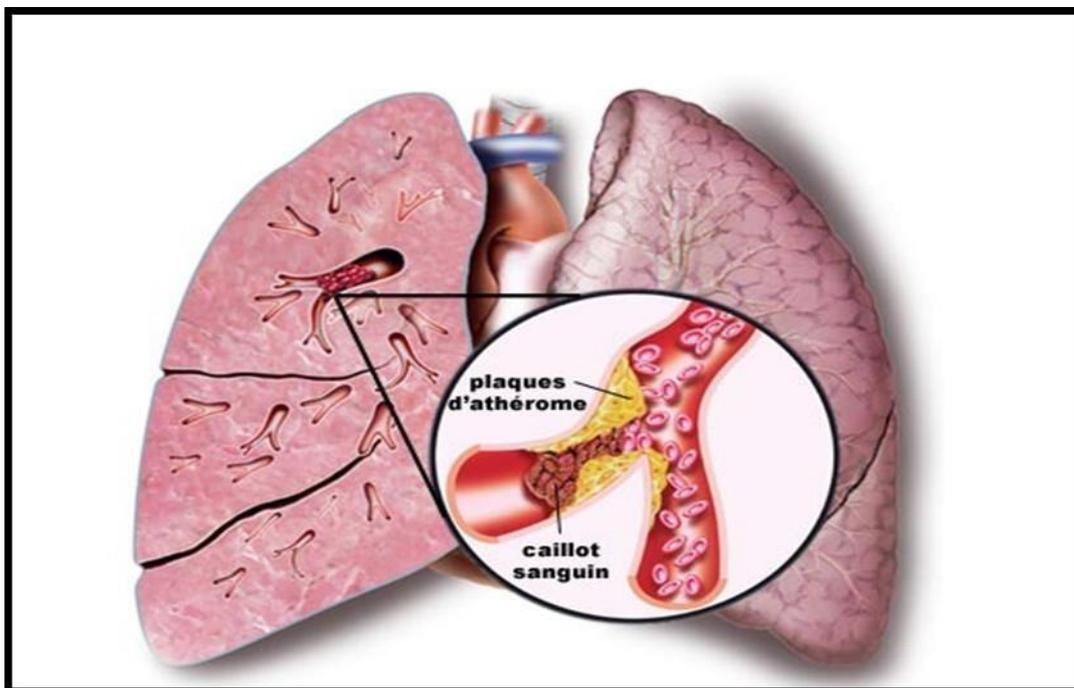


Figure 10 : Schéma d'un poumon avec embolie pulmonaire (Vidal, 2022).

6.5. D-dimères

Le dosage des produits de dégradation de la fibrine (PDFi) par agglutination ou ELISA est utile dans l'approche diagnostique de la maladie thrombo-embolique liée à la covid 19 (Lucas C et al ; 2020) avec de nombreuses causes d'erreur à connaître : inflammation, etc.

Les D-dimères sont des produits de dégradation de la fibrine, L'activateur tissulaire du plasminogène (tissu plasminogène activator - t-PA) convertit le plasminogène en plasmine qui détruit la fibrine stabilisée en plusieurs produits de dégradation, dont le plus petit est le D-dimère.

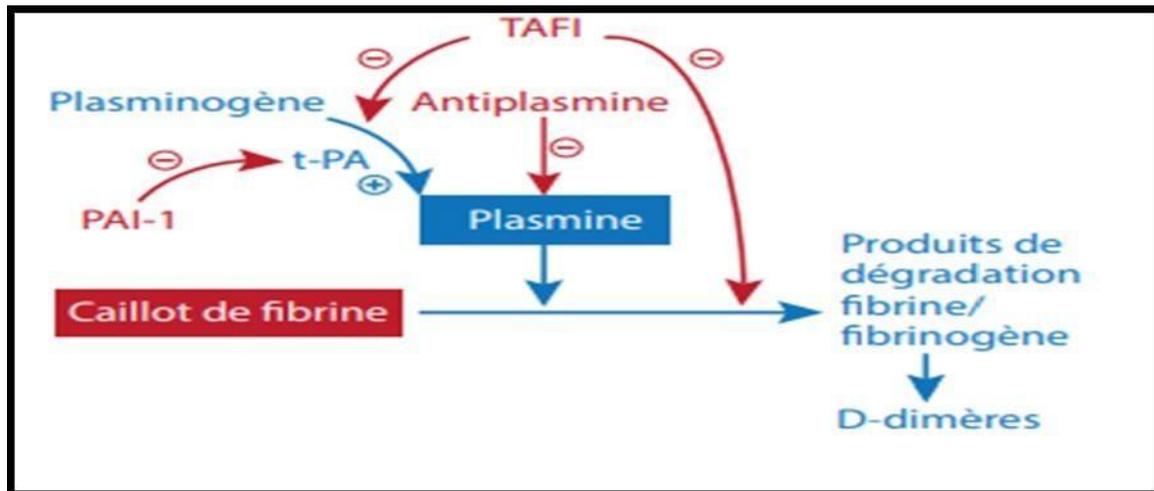


Figure 11 : Les activateurs et les inhibiteurs de dégradation de la Fibrine (Lesly Black *et al* ; 2012).

Trois enzymes jouent un rôle essentiel dans la formation des D-dimères. **La thrombine** issue de l'activation de la cascade de la coagulation, permet la conversion du fibrinogène en fibrine. Les monomères de fibrine se polymérisent ensuite pour former un caillot soluble. **Le Facteur XIII activé** va permettre la stabilisation du caillot par des liens covalents (« cross-link ») entre les monomères de fibrines via leurs domaines D et former le caillot insoluble. **La plasmine**, dernière enzyme de la fibrinolyse, provient de l'activation de son précurseur, le plasminogène, par action de la thrombine et des activateurs de plasminogène. La génération de plasmine entraîne une lyse du caillot et la formation de produits spécifiques de la dégradation, dont les D-dimères. Les D-dimères ne sont cependant pas une entité unique, mais un mélange hétérogène de produit de dégradation. Les D-dimères sont ainsi le reflet de l'ensemble du processus de formation du caillot (la coagulation) et de sa lyse.

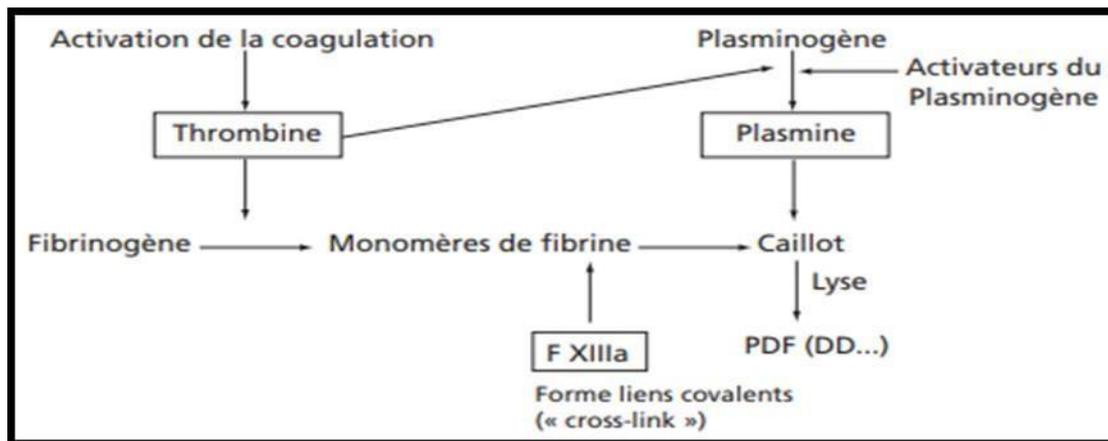


Figure 12 : formation de caillot et fibrinolyse (Penalozo, 2012).

(F XIIIa : Facteur XIII activé - PDF : produit de dégradation de fibrine - DD : D-dimères)

Le dosage des D-dimères plasmatiques est la première étape de la stratégie diagnostique en cas de suspicion d'embolie pulmonaire avec une probabilité clinique non haute. Une valeur seuil fixée à 500 mg/l a longtemps servi de référence. En raison de la faible spécificité des D-dimères, cette stratégie comporte un nombre de faux positifs élevé nécessitant le recours à une imagerie par scanner injecté chez environ deux tiers des patients. De plus, la spécificité du test diminue avec l'âge, ne permettant d'écarter le diagnostic d'EP que chez 5% des patients de plus de 80 ans. Un seuil adapté à l'âge, selon la formule (seuil de D-dimères = âge x 10 au-delà de 50 ans), permet d'augmenter la spécificité du test, sans diminution significative de sa sensibilité, et de réduire le recours aux examens supplémentaires. Cette nouvelle valeur seuil a été l'objet d'une validation extensive confirmée récemment par une étude d'implémentation.

7. Les principaux germes dans IRB

L'étiologie microbienne des infections des voies respiratoires inférieures chez les adultes immunocompétents dépendra des antécédents du patient, des antécédents épidémiques possibles et d'autres facteurs tels que l'emplacement géographique, l'environnement proche ou la période de l'année. Par conséquent, en hiver, l'épidémie de grippe sera plus fréquente (Prina et al., 2015), et au printemps, l'infection à *Mycoplasma pneumoniae* sera plus fréquente (Brown et Lerner, 1998). Généralement, pendant les mois d'automne et d'hiver, la pneumonie communautaire est plus fréquente (Bartlett et al., 2000). Le froid est donc un facteur favorisant évident des IRABC, particulièrement chez sujets atteints de BPCO (Seemungal et

al ., 2001). Chez les adultes immunocompétents, les germes les plus fréquemment retrouvés dans les IRABC sont *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* et *Moraxella catarrhalis* (Pfaller et al ., 2000). De nombreux virus (tel que *M. influenzae*, adénovirus, VRS, virus Parainfluenzae ou coronavirus) sont également impliqués, particulièrement dans les bronchites aiguës. (File, 2003).

7.1. Les bronchites aiguës communautaires de l'adulte immunocompétent

La bronchite aiguë de l'adulte sain est le plus souvent d'origine virale. Dans l'asthme, les agents pathogènes atypiques peuvent jouer un rôle important dans la décompensation aiguë d'origine infectieuse nécessitant une hospitalisation, particulièrement *M. pneumoniae* (tableau.I) (Lieberman et al ., 2003).

Tableau II: Agents pathogènes fréquemment retrouvés dans les Bronchites aiguës communautaires (Miller et al ., 2018).

VIRUS	BACTERIE
<i>Influenza virus</i>	<i>Mycoplasme pneumoniae</i>
<i>Virus Para influenza (PIV)</i>	<i>Chlamydia pneumoniae</i>
<i>virus respiratoire syncytial (VRS)</i>	
<i>Métapneumovirus humain (HMPV)</i>	
<i>Coronavirus</i>	
<i>Adénovirus Rhinovirus</i>	

7.2. Les décompensations infectieuses des BPC

Les bactéries semblent jouer un rôle majeur dans les EABPCO (Monso et al ., 1995). L'origine infectieuse de la décompensation est confirmée dans 42 à 62 % des cas (Chidiac ; 2011), et l'origine bactérienne dans environ la moitié des cas. Les microorganismes les plus fréquemment rencontrés dans cette situation sont : *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus Influenzae*, *Moraxella catarrhalis* et *Legionella pneumophila* (Rabe et al ., 2007). Dans les surinfections de BPCO, *Haemophilus influenzae* prédomine, suivi de *Streptococcus pneumoniae*, des entérobactéries, de *Pseudomonas aeruginosa* et de *Moraxella catarrhalis* et *Staphylococcus aureus* (Guthrie, 2021). Dans les bronchectasies, l'infection à *Haemophilus Influenzae* est plus prononcée, *Staphylococcus aureus* (Leophonte et al ., 2000) Les virus

sont les principaux facteurs des décompensations de BPCO non pneumoniques. Ils peuvent être impliqués dans 50% des cas des EABPCO (Greenberg, 2002).

Tableau III : Agents pathogènes fréquemment retrouvés dans Les EABP (Miller et al ; 2018).

BACTERIES	VIRUS
<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Rhinovirus</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>	<i>Coronavirus PIV (most often PIV3)</i>
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	<i>Influenza virus</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	<i>RSV</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>HMPV</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Adénovirus</i>

7.3. Les pneumopathies aiguës communautaires de l'adulte immunocompétent

Quel que soit le groupe d'âge considéré, le pathogène le plus courant dans les PAC dans le monde est toujours *Streptococcus pneumoniae* (Howard et al ., 2004). Il représentera les deux tiers des pneumonies bactériennes. Viennent ensuite, *Haemophilus influenzae*, *Chlamydiae pneumoniae* et *Legionella pneumophila* (ALAT ,2004). Les bactéries « atypiques » peuvent représenter 2 à 30 % des pneumopathies communautaire (Hammerschlag, 2000).

7.3.1. *Streptococcus pneumoniae*

C'est la bactérie la plus fréquemment retrouvé dans les enquêtes épidémiologiques menées chez les sujets jeunes sans comorbidité (7 à 37 % des agents pathogènes). Prenant toutes les causes et tous les terrains confondus, *S. pneumoniae* peut représenter le troisième pathogène bactérien des PAC sévères (Leophonte et al ., 2000).

7.2.1. *Chlamydiae spp Chlamydiae pneumoniae*

Représente entre 6 à 22 % des causes des PAC selon la situation géographique (Hammerschlag, 2000).

7.3.3. *Legionella spp*

En 2001 en France, l'incidence de la légionellose était de 1,35 pour 100000 habitants. La légionellose communautaire représente environ 80 % des cas signalés. Le tropisme

de *Legionella pneumophila* pour les canalisations d'eau chaude explique le risque d'épidémie en particulier en cas de sédiment important et de stagnation dans les canalisations (Gacouin et al., 2003). En Europe, une étude de surveillance observationnelle a montré que les adultes voyageant vers la côte méditerranéenne de l'Espagne ont un risque accru d'infection (Ewig, 1999). Parmi les facteurs de risque d'infection à *Legionella pneumophila* on cite : le tabagisme, l'asplénie fonctionnelle ou organique (Gacouin et al., 2003). Contrairement à de nombreux agents pathogènes, l'incidence de la Légionellose est plus élevée en été et en automne. En France, les formes sévères représentent moins de 5% des adultes atteints de PAC sévère (Gacouin et al., 2003). Cependant, ils sont la principale cause de PAC grave à germe «atypiques» (Moine et al., 1994).

7.4. Pneumopathies aiguës communautaires d'origine virale

Il existe plus de 200 virus qui peuvent provoquer des processus infectieux impliquant les voies respiratoires inférieures. Dans une étude observationnelle de trois mois d'hiver (janvier à mars), une étude sérologique exclusive a révélé que la cause virale de l'infection des voies respiratoires inférieures était retrouvée dans 57,5% des cas (Ewig, 1999). En un an, le virus pourrait représenter 2% à 15% des cas de pneumopathie aiguë communautaire (Gant et Parton, 2000).

7.5. Pneumopathies aiguës communautaires « mixtes »

D'après l'étude de Macfarlane et al. Portant sur les infections respiratoires basses, une atteinte polymicrobienne représentait 24,85 % des cas. Dans cette étude *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* représentaient 47,4% des cas ; *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* 43,3 % et les virus (*M. influenzae*, VRS, adénovirus, coronavirus, rhinovirus) 35.3 %. Dans 4 % des cas de pneumonie mixte, *Chlamydia pneumoniae* et *Mycoplasma pneumoniae* peuvent également être séparément associés à *Streptococcus pneumoniae*. (Macfarlane et al., 2001).

Tableau IV: agents pathogènes fréquemment retrouvés dans les PAC (Gacouin et al., 2003).

	Agents pathogènes
Bactéries	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus aureus</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Legionella spp</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i> Bactéries anaérobies mixtes (pneumonie d'aspiration)
Mycobactéries	<i>Mycobacterium tuberculosis et non tuberculosis</i>
Mycoses	<i>Histoplasma capsulatum</i> <i>Coccidioides immitis/posadasii</i> <i>Blastomyces dermatitidis</i>
Virus	<i>Influenzae virus A, B</i> <i>Adinovirus</i> <i>Parainfluenzae viruses 1-4</i> <i>Virus respiratoires syncytial</i> <i>Métapneumoverus Humain</i> <i>Coronavirus</i> <i>Rhinovirus</i> <i>Enterovirus</i>
Parasites	<i>Paragonimus westermani</i>

7.6. Rappel sur COVID 19

La maladie à coronavirus 2019 (COVID-19), qui résulte d'une infection au coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère (Tang et al., 2020) (SRAS-CoV-2), s'accompagne d'un vaste éventail de manifestations dont l'intensité varie. Même si la plupart des cas ne requièrent pas d'hospitalisation, environ 10 %–15 % des patients symptomatiques doivent être

hospitalisés, dont près de 20 % aux soins intensifs. La thrombose est une caractéristique clinique rédominante de la COVID-19. En effet, de 5 % à 30 % des patients hospitalisés manifestent un événement thrombotique (Tang *et al.*,2020. ; Al Samkari *et al.*,2020) cliniquement avéré. Selon les données émergentes, une atteinte endothéliale résultant de l’envahissement des cellules par le SRAS-CoV-2 et un dérèglement subséquent la réponse de l’hôte impliquant les voies de l’inflammation et de la coagulation jouent un rôle crucial dans la progression de la COVID-19 sévère. La thrombose macro- et micro vasculaire contribuerait aux défaillances organiques, à l’atteinte multi systémique et au décès (Mc Gonagle *et al.* ,2020) et pour l’instant, la façon optimale de prévenir et de traiter la thrombose quia accompagne la COVID-19 nous échappe (Caow, 2020). Nous passons ici entrevue les connaissances recueillies à ce jour sur la coagulopathie associée à la COVID-19 (encadre n° 1), les orientations thérapeutiques actuelles et les questions en suspens.

7.6.1. Comment le SARS covid entraine-t-il la coagulopathie ?

Même si notre compréhension des mécanismes qui sous-tendent la coagulopathie liée à la COVID-19 évolue rapidement, une hypothèse récente évoque un lien en cascade entre lésions endothéliales, activation inflammatoire et immunitaire et coagulation (Tenwen *et al.*,2020. ; Connors et Lively,2020). Le SRAS-CoV-2 pénètre les cellules de l’hôte par le biais d’une interaction entre la protéine S virale et le récepteur l’enzyme de conversion de l’angiotensine 2 (ECA2) exprime dans de nombreux organes et tissus, y compris dans les pneumocytes type II (qui secrètent le surfactant pulmonaire), le cerveau, le cœur, les reins et l’endothélium (Hoffman *et al.*, 2020. ; Monteil *et al.* ,2020). L’ECA2 se décompose normalement en angiotensine II, et la régulation à la baisse de l’ECA2mediée par le SRAS-CoV-2 pourrait entraîner une accumulation d’angiotensine II et contribuer ainsi à un état procoagulants (Ahmed *et al.*,2020).L’atteinte endothéliale déclenchée par l’entrée du SRASCoV-2 dans ces cellules jouerait un rôle clé et expliquerait probablement les signes anatomopathologiques d’endothélite diffuse dans plusieurs organes, dont les poumons, les reins, le cœur et les intestins. L’endothéliopathie peut causer une réponse inflammatoire chez l’hôte, caractérisée par une activation immunitaire excessive et un orage cytokinique propice l’hypercoagulabilité et à la thrombose (Jackson *et al.*,2019. ;Maier *et al.*,2020).L’activation des macrophages, l’expression du facteur tissulaire et la cascade inflammatoire associée (mettant entre autre à contribution la voie de signalisation de l’interleukine 6) sont caractéristiques de l’infection au SRAS-CoV-2 sévère (Caow ,2020. ;Connor et Lively,2020).

La pandémie de Covid-19 est devenue une crise majeure de santé publique et les données épidémiologiques ont démontré que l'obésité augmentait considérablement les risques d'issues défavorables chez les patients atteints d'infection sévère à SARS-CoV-2. Plusieurs mécanismes sont avancés pour expliquer cette collusion néfaste. L'obésité entraîne une réponse immunitaire initiale altérée et retardée, une inflammation chronique de bas grade qui favorise la tempête de cytokines et un état hyper coagulable. Le diagnostic est parfois retardé par une tendance de ces patients à éviter les consultations médicales et les soins compliqués par le poids ainsi que les difficultés de ventilation. Nous proposons dans cet article de passer en revue les mécanismes potentiellement impliqués dans la collusion de ces deux pandémies.

7.6.2. Facteurs biologiques et mécaniques impliqués dans la gravité du covid-19 chez lesobèses

Le tissu adipeux, longtemps considéré comme un simple organe de stockage, est en fait un organe dynamique et un organe endocrine essentiel, responsable de la sécrétion de nombreuses hormones (leptine, adiponectine, etc.) et de cytokines telles que l'interleukine-6 (IL-6) et le TNF-alpha. L'obésité provoque une modification de l'équilibre de la sécrétion de ces substances, ce qui entraîne une inflammation chronique, une fonction immunitaire altérée, Une dysfonction vasculaire et une coagulopathie (Tchernof et Despres,2013).

7.6.3. Inflammation chronique du tissu adipeux

L'inflammation du tissu adipeux est reconnue comme un événement précoce et majeur dans le développement des complications de l'obésité, notamment le diabète de type 2. (Chait et al., 2020) L'expansion du tissu adipeux peut se faire par une hypertrophie ou par la formation de nouveaux adipocytes à partir de la différenciation de cellule précurseur dans le processus de l'adipogenèse (hyperplasie). L'équilibre entre l'expansion hypertrophique et l'adipogenèse a un impact profond sur la santé métabolique. L'hyperplasie, observée essentiellement dans le tissu adipeux sous-cutané, est considérée comme une adaptation saine, le tissu étant capable de maintenir une vascularisation adéquate. L'hypertrophie des adipocytes, qui concerne surtout le tissu adipeux viscéral et ectopique, est en revanche associée à une hypoxie en raison de la taille massivement augmentée des cellules. (Tchernof et Despres,2013) .Contrairement à ce qui est observé dans de nombreux autres tissus, la réponse hypoxique du tissu adipeux est insuffisante pour induire une vascularisation. Les adipocytes hypoxiques se nécrosent alors, ce qui entraîne

une infiltration par des macrophages et une augmentation de cytokines telles que le TNF-alpha, l'IL-6 et l'IL-1 bêta. (Rutkouwski et al.,2015).Les patients souffrant d'obésité ont donc une concentration plus élevée de cytokines pro-inflammatoires et un taux abaissé d'adipokines anti- inflammatoires, qui représente une inflammation chronique de bas grade (Luzi et Radaelli,2020).

Les patients souffrant de formes sévères de Covid-19 présentent notamment une tempête de cytokines avec une libération non contrôlée de cytokines pro-inflammatoires, notamment de TNF-alpha et d'IL-6. Il est postulé que l'impact de l'obésité sur la sévérité du Covid-19 soit favorisé par cette inflammation chronique de bas grade qui entraîne une élévation des mêmes marqueurs inflammatoires que ceux impliqués dans la tempête de cytokines.

Deng et coll. ont confirmé que l'obésité était un facteur de risque indépendant de mortalité lié au Covid-19 chez les jeunes adultes (< 40 ans) mais ils ont également démontré, en utilisant l'imagerie par CT-scan, que le contenu en tissu adipeux intra viscéral et épigastrique était significativement plus élevé chez les patients sévèrement atteints. Cette observation souligne l'importance de phénotyper les patients, en ne se limitant pas au calcul de leur IMC mais en tenant compte de leur degré d'obésité intra viscérale, notamment.

L'expansion du tissu adipeux n'entraîne pas uniquement une augmentation des cytokines inflammatoires, mais provoque également un dérèglement de la sécrétion de certaines hormones. On observe ainsi une augmentation de la leptine, aux propriétés pro-inflammatoires, et une réduction de l'adiponectine, une adipokine anti-inflammatoire. Ce déséquilibre hormonal entraîne une immunité adaptative altérée, caractérisée par une activation retardée de l'immunité à médiation cellulaire Th1 et une lymphopénie (cluster de différenciation (CD4+ et CD8+) avec pour conséquence une susceptibilité accrue des patients obèses aux infections virales, notamment la grippe (Honce Schults ,2019).

7.6.4. Rôle des récepteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2

Le virus SARS-CoV-2 exprime une protéine membranaire appelée glycoprotéine S (Spike) qui permet l'attachement à la cellule hôte par une liaison avec l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ECA2), puis son internalisation et sa réplication. Des analyses tissulaires ont montré que l'expression du récepteur ECA2 est très importante au niveau du tissu adipeux, particulièrement dans le tissu adipeux viscéral, où elle est plus élevée qu'au

niveau notamment des cellules ciliées pulmonaires ou gastro-intestinales (Jia et al., 2019). L'expression de l'ECA2 semble de plus augmentée chez les individus en surcharge pondérale ou obèses. (Higham et Singh, 2020). L'adiposité viscérale a été justement identifiée comme un facteur de risque pour un Covid-19 sévère. (Foldi et al., 2020). Il est donc possible que le tissu adipeux représente un réservoir viral, comme cela a été observé pour d'autres pathologies, tel le VIH. (Bourgeois et al., 2019). Durant la pandémie de grippe A H1N1 en 2009, une susceptibilité accrue des patients obèses a également été décrite. Il a également été observé que les patients hospitalisés présentant une obésité avaient un pic de charge virale plus élevé et une clairance retardée par rapport aux patients avec un IMC normal (Maier et al., 2018. ; Meschi et al., 2011).

L'obésité centrale est indépendamment associée à un risque augmenté de maladie cardiovasculaire et plus particulièrement de complications thrombotiques. Les mécanismes impliqués sont notamment des anomalies de la fonction plaquettaire, une augmentation des facteurs procoagulants (facteurs VII, VIII et fibrinogène) et une hypofibrinolyse (Vilahur et al., 2017) Finalement, les patients obèses et ceux souffrant d'un syndrome métabolique présentent une dysfonction endothéliale pulmonaire (Van der et al., 2017. ; Willson et al., 2019). Il a été démontré que des souris déficientes en adiponectine développaient des maladies vasculaires pulmonaires et une hypertension pulmonaire (Summer et al., 2009). Ainsi, l'hypoadiponectinémie observée chez les patients obèses pourrait participer à une réponse inflammatoire exagérée au niveau des capillaires pulmonaires (Lockhart et O'Rahilly, 2020).

8. Les examens complémentaires dans l'IRB

8.1. La radiographie du thorax

La radiographie du thorax reste un élément important de l'évaluation d'un patient soupçonné de pneumonie et constitue généralement le premier examen à obtenir. Cependant, dans les bronchites aiguës, la radiographie de thorax n'est indiquée qu'en cas d'évolution défavorable ou de suspicion de pneumonie associée (Timsit, 2018).

Les directives de l'American Thoracic Society (ATS) recommandent une radiographie thoracique postéro-antérieure (et latérale si possible), pour établir le diagnostic de pneumonie chez tous les patients suspectés de PAC, et pour évaluer l'étendue de la maladie (maladie multilobaire) et l'épanchement pleural (Mandell et al., 2007).

Les opacités pulmonaires sont généralement évidentes sur la radiographie dans les 12 heures suivant l'apparition des symptômes (Hagaman et al., 2009). La radiographie pulmonaire est également utile pour déterminer l'étendue de la pneumonie et pour détecter les complications (c'est-à-dire la cavitation, la formation d'abcès, le pneumothorax et l'épanchement pleural), pour détecter des diagnostics supplémentaires ou alternatifs et, dans certains cas, pour guider les procédures de diagnostic invasives (ranquet, 2001). Il est parfois difficile de distinguer la pneumonie d'affections telles que l'insuffisance cardiaque gauche, l'embolie pulmonaire et la pneumonie par aspiration (Musher et horner, 2014). La résolution normale de la pneumonie est variable et dépend de l'agent causal et de la réponse de l'hôte à l'agent pathogène envahissant.

Les modèles radiographiques de la PAC sont souvent liés à l'agent causal. L'infection des voies respiratoires inférieures, acquise par les voies aériennes et confinée au parenchyme pulmonaire et aux voies aériennes, se présente généralement sous l'une des trois formes radiologiques suivantes (**Figure 13**).

- (a) la pneumonie focale non segmentaire ou lobaire,
- (b) la bronchopneumonie multifocale ou la pneumonie lobulaire,
- (c) la pneumonie "interstitielle" focale ou diffuse (Gharib et Stern, 2001).

8.1.1. Pneumonie lobaire

La condensation des lobes, impliquant un ou plusieurs lobes, est le motif radiographique le plus courant de la pneumonie à *pneumocoques* communautaire. Les causes courantes de condensation des lobes sont les espèces de *Legionella*, *Streptococcus pneumoniae* et *Mycoplasma pneumoniae*. La radiographie montre une condensation homogène et non segmentée impliquant principalement ou exclusivement un lobe avec un bronchogramme aérien visible (Shah et al.,2000). Certaines pneumonies se présentent sous la forme de zones de condensation sphériques ou nodulaires. Elles surviennent plus fréquemment chez les enfants que chez les adultes et sont le plus souvent causées par *S. Pneumoniae* (Eggliet Newman,1993).

8.1.2. Bronchopneumonie

La bronchopneumonie, qui est le plus souvent causée par *S. aureus*, *H. influenzae* et des champignons. Se produit lorsque des organismes infectieux déposés sur l'épithélium des bronches produisent une inflammation bronchique aiguë avec des ulcérations épithéliales et la formation d'un exsudat fibrino-purulent. En conséquence, la réaction inflammatoire se propage rapidement à travers les parois des voies respiratoires et dans les lobules pulmonaires contigus. Lorsque les zones touchées se regroupent, l'ombre peut devenir plus uniforme et ressembler à une pneumonie lobaire. Sur le plan radiographique, ces agrégats inflammatoires provoquent une bronchopneumonie typique en taches ou, parfois, une condensation segmentaire homogène qui peut également caviter (Franquet,2018).

8.1.3. Pneumonie interstitielle

Dans la pneumonie interstitielle, les dommages initiaux sont dirigés vers la muqueuse des bronchioles et, plus tard, le tissu péribronchique et les septa interlobulaires deviennent œdémateux et infiltrés de cellules inflammatoires. Sur la radiographie du thorax, la pneumonie interstitielle se caractérise par un épaississement péri bronchique important et des opacités réticulonodulaires mal définies ; une atélectasie sous-segmentaire ou en plaque est souvent associée. Les opacités interstitielles et/ou interstitio-alvéolaire (mixtes) bilatérales diffuses sont le plus souvent causées par des virus et par *M. Pneumoniae* (Kini,2002).

Jusqu'à 30% de toutes les pneumonies dans la population générale peuvent être causées par *M. Pneumoniae* (Primack et Müller,1994).

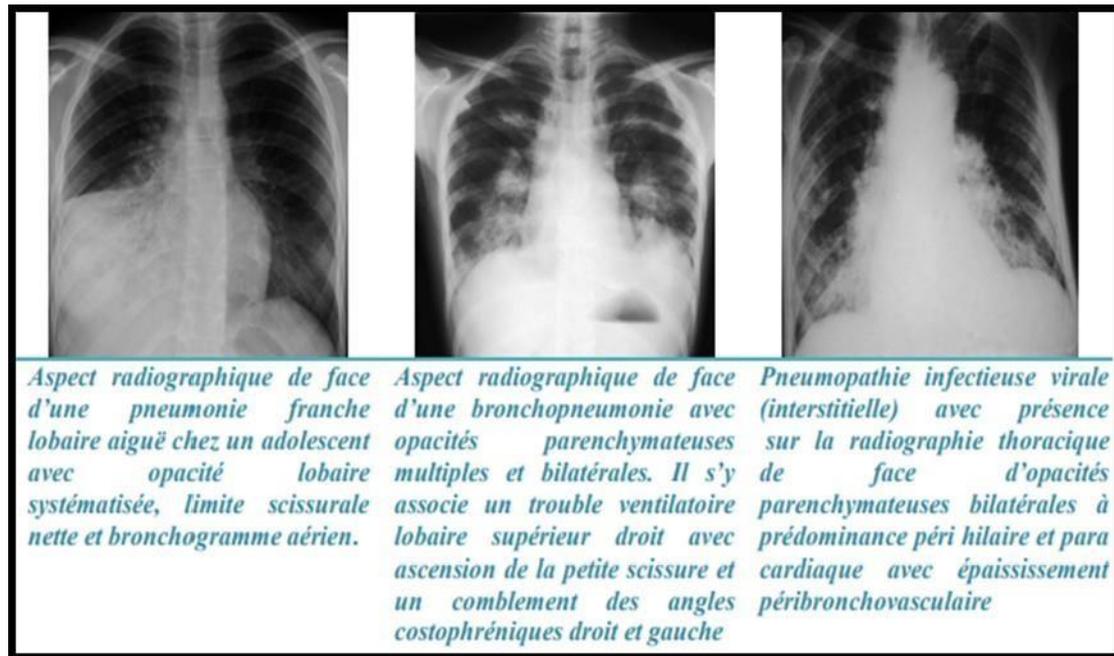


Figure 13 : aspects radiographiques des PAC (Jeanbourquin et *al.*,2003).

8.2. La tomodensitométrie

La tomodensitométrie, en particulier la tomodensitométrie à haute résolution (HRCT), s'est avérée plus sensible que la radiographie pour la détection d'anomalies subtiles et peut donner des résultats suggérant une pneumonie jusqu'à 5 jours plus tôt que les radiographies du thorax (Heussel et *al.*,1999).

L'HRCT est un complément utile à la radiographie conventionnelle dans certains cas (**Figure 14**), tels que la suspicion clinique d'infection et les résultats radiographiques normaux ou non spécifiques, l'évaluation des complications suspectes d'une pneumonie, la suspicion d'une lésion sous-jacente telle qu'un carcinome pulmonaire, et chez les patients souffrant de pneumonie et d'opacités pulmonaires persistantes ou récurrentes (Herold et Sailer,2004).

Les résultats des maladies de l'espace aérien, y compris les nodules de l'espace aérien, les opacités du verre dépoli, la condensation, les bronchogrammes aériens et la distribution centrolobulaire ou périlobulaire sont mieux visibles sur un scanner que sur une radiographie pulmonaire (**Figure 15**).

Les nodules de l'espace aérien mesurent 6 à 10 mm de diamètre et reflètent généralement la présence d'une condensation périlobulaire, et sont donc de distribution centrilobulaire. Dans certaines circonstances, les nodules peuvent être associés à un "halo" d'atténuation au sol, qui reflète généralement la présence d'une hémorragie autour du nodule.

Les opacités du verre dépoli sont définies comme une augmentation localisée de l'atténuation pulmonaire qui permet de visualiser les structures vasculaires qui traversent la région affectée.

Elles peuvent être attribuables à une infection causée par *Pneumocystis jirovecii*, le CMV et les *mycoplasmes* (Worthy et al.,1997).

Un schéma " d'arbre en bourgeon " reflète la présence de bronchioles remplies de mucus ou de matière inflammatoire, ce qui entraîne des structures tubulaires, ramifiées ou nodulaires centrilobulaire.

Une variété de pathogènes bactériens, mycobactériens, fongiques et viraux peuvent provoquer une dissémination bronchogène et une impaction bronchiolaire par le mucus ou le pus, ce qui donne un schéma " d'arbre en bourgeon "(Itoh et al,1995).

La condensation focale, définie comme une augmentation localisée de l'atténuation pulmonaire qui ne permet pas de visualiser les structures vasculaires traversant la région affectée, peut être observée en association avec 55 des infections bactériennes, fongiques et virales (Franquet ,2001). La condensation focale causée par des champignons est le plus souvent observée chez les patients neutropéniques atteints d'hémopathies malignes. La maladie parenchymateuse dans l'infection mycobactérienne peut également apparaître sous la forme de zones nodulaires de condensation inégales, avec ou sans cavitation.

D'autres résultats radiographiques moins courants sont la lymphadénopathie hilare et médiastinale, l'épanchement pleural, la cavitation et l'invasion de la paroi thoracique (Franquet ,2018).

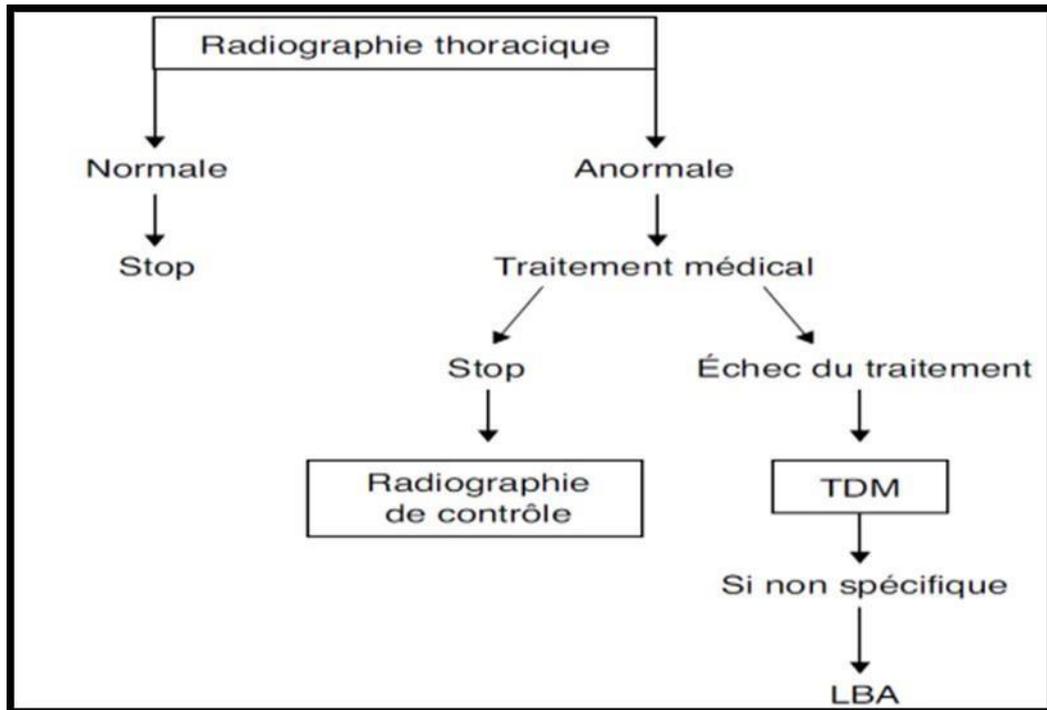


Figure 14 : Algorithme d’exploration d’un patient immunocompétent Suspect de pneumopathie infectieuse (Herold et Sailer,2004).

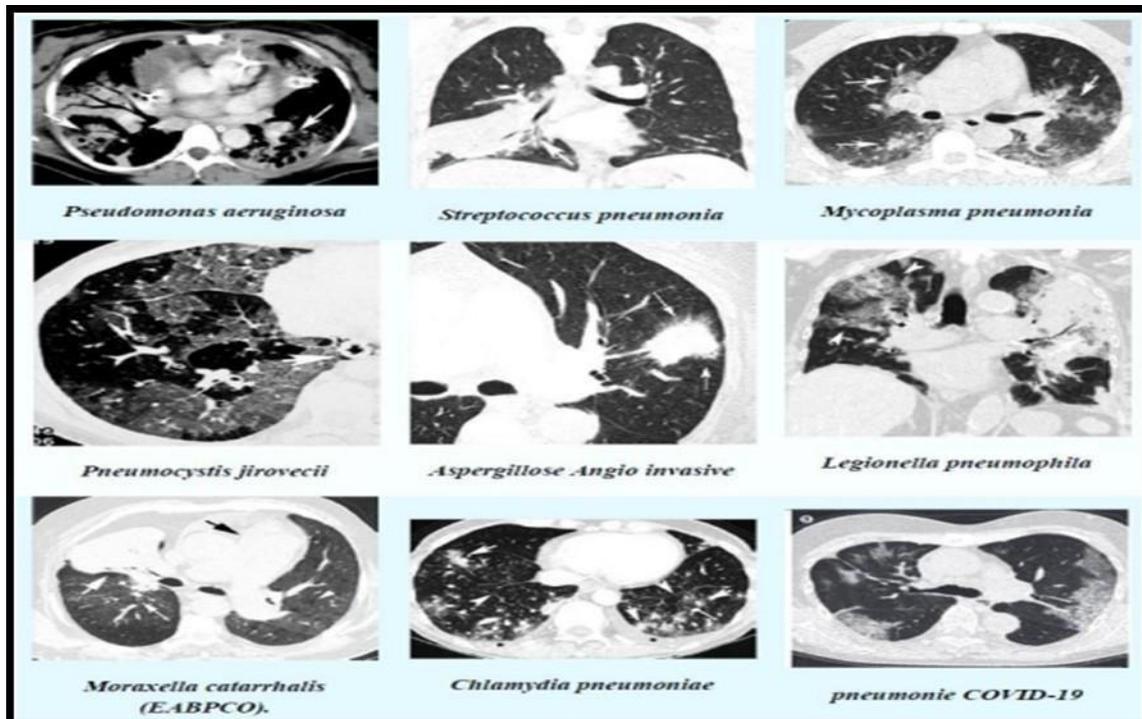


Figure 15: Aspects TDM des IRABC en fonction de l’agent causal (Franquet ,2018).

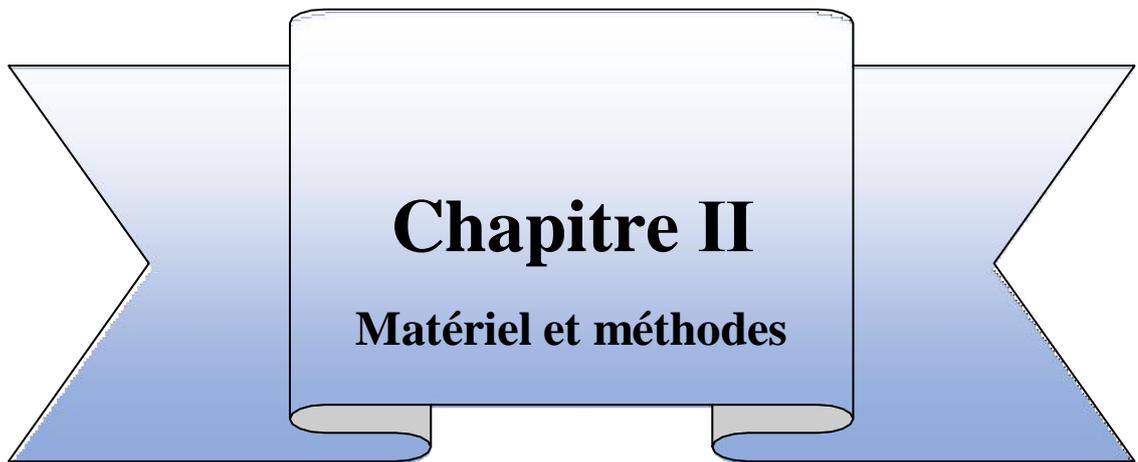
8.3. Examens Biologiques

Dans les IRABC, l'intérêt des examens biologiques est :

- Aider le clinicien à déterminer l'origine bactérienne ou virale d'une infection respiratoire aiguë et d'éviter ainsi l'administration inutile d'antibiotiques ou tout du moins de réduire la durée de leur administration
- Evaluer la sévérité de l'affection et mesurer le retentissement général de l'affection permettant ainsi de déterminer le lieu de prise en charge (ambulatoire, hospitalier, réanimation)

Les examens biologiques recommandés pour l'évaluation du retentissement de la pneumopathie sont : la gazométrie, l'hémogramme, le bilan rénal et hépatique, la glycémie... Parmi les signes de gravité biologique on cite : l'hyponatrémie, l'augmentation de l'urée, l'hypoxémie, l'hyperglycémie, l'augmentation de LDH l'anémie, l'hyperleucocytose et la lymphocytose (Philippart, 2006; Levin et al., 2001).

L'analyse radiologique et le bilan biologique standard permettent d'étayer le diagnostic de PAC mais sont insuffisants pour en déterminer l'étiologie bactérienne ou virale. Dans ce contexte se sont développés différents 58 biomarqueurs ayant pour vocation d'aider le clinicien à déterminer l'origine bactérienne ou virale d'une infection respiratoire aiguë et, ce faisant, d'éviter l'administration induite d'antibiotiques ou tout du moins de réduire la durée de leur administration (Mandell et al., 2007).



Chapitre II
Matériel et méthodes

Chapitre II : Matériel et méthodes

Notre étude a porté sur le dosage des marqueurs biologiques des membres de même famille ayant été infectés par le virus SRAS-Cov2. Les tests biologiques ont été réalisés au niveau du laboratoire d'analyses médicales de Dr M. Ait DJEBARA.

1. Matériel d'étude

1.1. Population d'étude

Elle porte sur les 12 membres (de même famille) volontaires qui ont été infectés par le virus SRAS-Cov2 lors de deux périodes successives : août 2021 et janvier 2022.

Ils répondent aux critères d'inclusion et d'exclusion suivants :

- **Critères d'inclusion**

Membres d'une même famille volontaires, ayant été infecté par SRAS-Cov2 en janvier 2021.

Sans restriction d'âge, de sexe, de comorbidité ou de facteurs de risque et d'épisode antérieur d'infection au SRAS-Cov2.

- **Critères d'exclusion**

Ne répond pas aux critères d'inclusion.

Aucun critère en particulier.

1.2. Matériel biologique

Sérum humain.

1.3. Questionnaire standardisé

Il nous a permis de collecter des informations démographiques, cliniques, biologiques et radiologiques pour chaque épisode d'infection au SRAS-Cov2 (annexe1).

1.4. Equipement, consommables et réactifs

- Garrot
- Seringue et aiguille
- Désinfectant
- Coton
- Sparadrap

- Gants
- Tubes héparinés
- Centrifugeuse
- Pipette 1000 ul
- Eppendorfs
- Automate Mindray SAL-6000 et ses réactifs et consommables.

2. Méthodes

2.1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude descriptive transversale rétrospective et prospective par rapport à la date de réalisation de notre étude : mai 2022.

L'étude rétrospective a consisté en le recueilledes informations cliniques grâce au questionnaire standardisé et des données biologiques réalisées au moment de ou des épisodes infectieux (infection au SRAS-Cov2).

L'étude prospective a consisté en recueil des informations cliniques grâce au questionnaire standardisé et la réalisation des examens biologiques à distance des épisodes infectieux (infection au SRAS-Cov2) afin d'en suivre l'évolution.

2.2. Réalisation de l'étude

2.2.1. Planification des prélèvements

A. Identification des volontaires

Nous avons fait un appel à tous les 12 membres de la famille qui ont été infectés par le SRAS-Cov2, quelque en soient les caractéristiques (signes cliniques, sévérité, épisode,...), après avoir expliqué l'objectif de notre étude.

B. Organisation de la collecte des prélèvements biologiques.

Une fois les volontaires identifiés, nous avons identifié conjointement avec eux, les modalités pratiques de prélèvements : un seul point de prélèvement. Il s'agit d'un seul domicile auxquels tous les volontaires se présentent au jour et à l'horaire (matin avant d'aller au travail) fixés.

Ces informations ont été transmises à l'infirmier pour organiser les prélèvements.

Afin de lutter contre les abondants des volontaires (indisponibilité, difficulté d'accès aux prélèvements ,...), l'infirmier senior s'est déplacé aux domiciles des volontaires.

Nous avons fait le choix du caractère sénior de l'infirmier pour aussi, prévenir les abondants et les refus potentiels de dernières minutes au vu des difficultés de prélèvement et/ou des incidents post-prélèvements (hématome,...) des autres membres de la famille.

Nous avons fourni le matériel de prélèvement.

C. Nombre de prélèvements

Les prélèvements ont été faits en deux temps pour chaque un des 12 volontaires : à 3 mois puis à 06 mois de l'épisode infectieux au SRAS-Cov2 :

- Mars 2022 (période1)
- Juin 2022 (période2).

2.2.2. Collecte des informations cliniques, biologiques, radiologiques et évolutifs

Nous avons introduit les questionnaires standardisés (annexe1) à chaque volontaire, le jour du prélèvement.

Les informations ont couvert les rubriques d'identification du patient (e), d'informations cliniques (symptomatologie, facteur de risque...) lors de l'épisode infectieux et à postero au moment du prélèvement, ainsi que les résultats des explorations biologiques et radiologiques réalisés selon leur disponibilité.

2.2.3. Conditionnement, transport et conservation des prélèvements biologiques

Le Conditionnement consiste à vérifier que l'emballage, la mise en place des produits et du matériel de température, l'étiquetage, les documents de transports soient conformes.

Les échantillons ont être acheminés au laboratoire dans un délai maximal de 2 heures (le jour même).

Les échantillons ont été acheminés dans des mallettes contenant des ice box.

Le transport des échantillons biologiques a été réalisé pour l'intégrité des paramètres à analyser. Et, en respectant les règles de sécurité biologique.

Le tube est ensuite centrifugé 5 min, entre 2500 à 3000 rpm dans une centrifugeuse préalablement refroidie à 4°C.

A la fin de la centrifugation :

Le prélèvement présente deux phases : la partie supérieure (sérum) est prélevée avec une pipette 1000ul en faisant attention de ne pas aspirer la partie inférieure (culot globulaire).

Puis, ils ont été aliquotés et congelés à moins 20°C, le temps de collecter l'ensemble des prélèvements et de les analyser dans la même série.

2.2.4. Paramètres biologiques

A. Lors de (s) épisode (s) infectieux

Nous avons recherché les paramètres biologiques qui évaluent l'inflammation (CRP, FNS) et les fonctions hépatiques (ALAT,ASAT, signent la cytolyse), rénales (créatinémie) et l'équilibre glycémique ainsi que le risque thrombo-embolique (D dimères) (annexe).

B. Dosages réalisés durant notre étude

Les dosages ont été effectués sur l'automate Mindray SAL-6000, dans le laboratoire d'analyses médicales du Dr M. Ait Djebara.

Nous avons réalisé le dosage des biomarqueurs biochimiques suivants :

- CRP, paramètre de l'inflammation.
- Créatinémie, pour évaluer la fonction rénale (filtration glomérulaire).
- ALAT, et ASAT pour évaluer la fonction hépatique (cytolyse).

• Dosage de la CRP

Le dosage de la CRP se fait à partir le sérum par la méthode turbidimétrie.

La turbidimétrie est la mesure du degré de turbidité d'une suspension. Elle fait partie de la photométrie des milieux troubles. Elle est déterminée grâce à un système optique, en général un spectrophotomètre classique, qui mesure la diminution, due à l'absorbance, de l'intensité d'un rayon lumineux de longueur d'onde connue traversant la suspension. La turbidimétrie est utilisée en complément à la néphélogétrie qui se base plutôt sur la diminution de l'intensité par diffusion de la lumière.

En général, il n'y a pas de préparations particulières à faire avant l'analyse, il s'agit d'une analyse sanguine de routine qui peut être effectuée à tout moment et ne nécessite pas de jeûne.

- La valeur normale de la CRP

La CRP mesurée est exprimée en milligrammes par litre (mg/L) ou mg/dl.

- Normal : Moins de 10 mg/L
- Élevé : Égal ou supérieur à 10 mg/L

- **Dosage de la créatinine**

Le dosage a été pratiqué par la méthode de JAFFE.

Le principe de cette technique repose sur la mesure de l'intensité de la coloration du complexe rouge orangé induite par la créatinine et l'acide picrique. La vitesse de formation de la coloration est proportionnelle à la concentration en créatinine dans l'échantillon. Toutefois, des substances « pseudochromogènes » peuvent perturber les résultats en donnant des concentrations de créatinine plus élevées que la réalité. Des méthodes Jaffé « corrigées » sont proposées et tiennent compte de l'impact de ces substances sur le résultat du dosage. Pour but d'évaluer la fonction rénale.

Chez une femme adulte, le taux de créatinine sanguin est normalement compris entre 6 et 11 mg/l (50 à 100 $\mu\text{mol/l}$). Chez un homme adulte, ce taux est compris entre 7 et 14 mg/l (65 à 120 $\mu\text{mol/l}$).

- **ASAT/ALAT**

Le dosage été accompli par la cinétique, UV sans pyridoxal-phosphate. Pour but d'explorer la fonction hépatique.

L'Asparate aminotransférases (ASAT/GOT) catalyse le transfert du Groupement amine de l'Asparate à l'oxoglutarate avec formation du glutamate et de l'oxalacétate. Ce dernier est réduit en Malate par la Malate déshydrogénase (MDH) en présence du nicotinamide adénine di nucléotide (NADH) réduite. La réaction mesurée cinétiquement à 340 nm par la diminution de l'absorbance résultant de l'oxydation de la NADH en NAD^+ est proportionnelle à l'activité enzymatique d'ASAT présente dans l'échantillon.

Composition des réactifs

R1 : substrat ASAT, tampon tris 121m mol/l, pH=7,8, L-Asparate 362 m mol/l, Malate déshydrogénase supérieur à 460 U/L.

R2 : coenzyme ASAT, NADH 1,3 m mol, oxoglutarate 75 m mol/l, Biocida.

Préparation des réactifs

Réactif de travail : mélanger 4 ml de réactif R2 est stable 4 semaines à 2-8 degré Celsius, stocker le réactif de travail à l'abri de lumière.

Echantillon : sérum ou plasma dur EDTA ou héparine non hémolytique. L'ASAT dans le sérum ou le plasma est stable pendant 24 heures à température ambiante et une semaine à 2-8°C.

Procédure

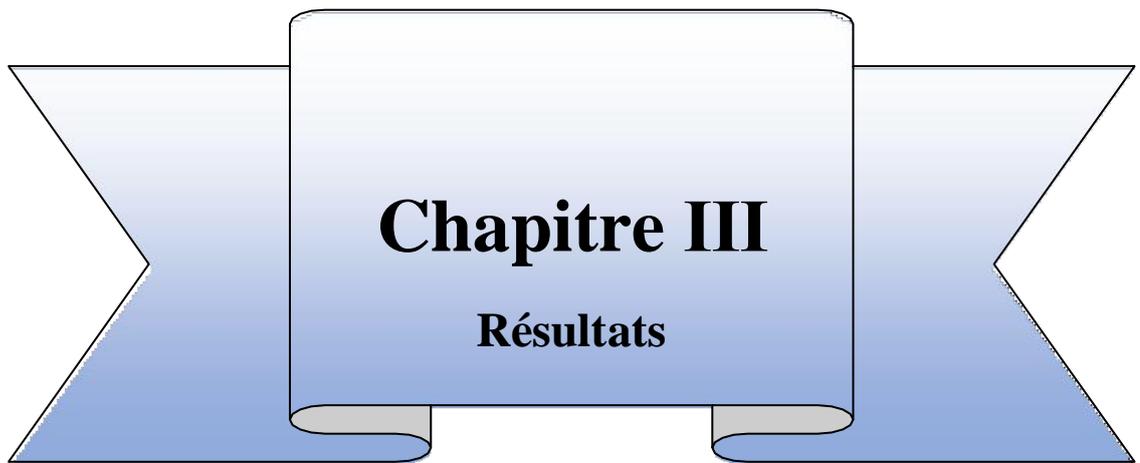
- Préincuber le réactif de travail, les échantillons et contrôles à la Température de réaction.
- Ajuster le zéro du photomètre avec de l'eau distillée.
- Pipeter dans des cuves :

Température de réaction	37°C	30 °C
Réactif de travail	1,0 ml	1,0 ml
Echantillon	50µL	100µL

- Mélanger doucement par retournements. Mettre la cuve dans le compartiment de lecture de l'appareil et chronométrer.
- Incuber pendant 1 minute, et lire l'absorbance initiale.
- Répéter les lectures exactement à 1,2 et 3 minutes.
- Calculer la différence entre les absorbances.
- Calculer moyenne des différences d'absorbances et en déduire la variation moyenne d'absorbances par minute ($\Delta A/\text{min}$). (Winn-Deen et *al.*, 2005).

2.3. Analyse des résultats de l'étude

Les données ont été colligées sur un fichier Excel (Windows version 10).



Chapitre III
Résultats

Chapitre III : résultats

Nous avons pu recruter au total, douze (12) patients de deux (02) familles.

Dans cette partie, nous exposons les résultats obtenus après une analyse des paramètres biochimiques des 12 patients ont un covid long.

1. Présentation de la population d'étude

Les femmes et les hommes sont répartis de façon équitable (50 %) ainsi que leurs moyennes d'âge (37.8 ans et 38.6 ans respectivement pour les femmes et pour les hommes) (tableau IV). Tous (12/12, 100%) ont été malades durant la période 2 (janvier-février 2022) versus huit (8/12, 66 ,66 %) durant la période 1 (tableau IV).

Tableau IV : Présentation de la population d'étude.

ID-Patient	Sexe	Age	Premier épisode Covid	Deuxième épisode Covid	1^{er} prélèvement 03 mois	2-ème prélèvement 06 mois
X ₁	H	23	23/06/2021	Janvier 2022	Non	Oui
X ₂	H	17	19/06/2021	Janvier 2022	Non	Oui
X ₃	H	60	10/07/2021	Janvier 2022	Oui	Oui
X ₄	F	47	06/07/2021	Janvier 2022	Non	Oui
X ₅	H	44	25/06/2021	Février 2022	Non	Non
X ₆	F	26	20/05/2021	Février 2022	Oui	Non
X ₇	F	24	15/04/2021	Février 2022	Oui	Oui
X ₈	F	23	Non	Janvier 2022	Oui	Oui
X ₉	H	63	Non	Janvier 2022	Oui	Non
X ₁₀	F	54	Non	Janvier 2022	Non	Oui
X ₁₁	H	25	Aout/2021	Janvier 2022	Non	Oui
X ₁₂	F	53	Non	Janvier 2022	Non	Oui

Pour ce qui est des prélèvements, trois patients (3/12, 25%) ont accepté de se faire prélever à 3 et 6 mois de l'infection COVID-19 contractée en janvier 2022 (tableau IV).

Et, six patients (6/12, 50%) ont accepté de se faire prélever à 06 mois de l'infection COVID-19 contractée en janvier 2022 alors qu'ils avaient refusé à 03 mois (tableau IV).

Un seul patient (1/12, 8.33 %) a refusé tout prélèvement (tableau IV).

2. Répartition des patients selon les signes cliniques et selon la période de l'infection

• Symptomatologie durant l'épisode infectieux de la période 1 (juin 2021)

Quatre patients sur les douze, n'ont présenté aucun symptômes durant la période de juin 2021 (tableau V) X8 à X10 et X12. Leurs âges sont respectivement de 23, 63, 54 et 53 ans.

Tableau V : Symptômes cliniques de la 1^{ère} période d'infection covid-19 (juin 2021, variant delta probablement).

Symptômes Juin 2021	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄	X ₅	X ₆	X ₇	X ₈	X ₉	X ₁₀	X ₁₁	X ₁₂
Fièvre	+	-	+	+	+	+	+	-	-	-	+	-
Toux	+	-	+	+	-	-	+	-	-	-	-	-
Fatigue	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	+	-
Agueusie	+	-	+	+	-	-	-	-	-	-	+	-
Céphalées	+	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-
Anosmie	+	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Douleurs thoraciques	+	-	+	+	-	+	+	-	-	-	-	-
Essoufflement	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-

Les trois symptômes principaux sont fièvre (7/12 , 58,3%), fatigue (66,6%) et céphalées (50%) (Tableau VI) .

Tableau VI : les symptômes cliniques de la 1^{ère} période d'infection covid-19 avec leurs pourcentages.

Symptômes	Fièvre	Toux	Fatigue	Agueusie	Céphalée	Anosmie	Douleurs thoracique	Essoufflements
Valeur absolue	7	4	8	4	6	3	5	2
Pourcentage %	58,3	33,3	66,6	33,3	50	25	41,6	16,6

- **Symptomatologie durant l'épisode infectieux de la période 2 (janvier 2022)**

Tous les patients (12/12,100%) ont présenté des symptômes d'infection durant la période de janvier 2022 ; contrairement à la période de juin 2021 (4/12, 33,3 %). (**Tableau VII**).

Tableau VII: Symptômes Clinique lors de la 2^{ème} période d'infection Covid-19.

Symptômes Janvier 2022	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄	X ₅	X ₆	X ₇	X ₈	X ₉	X ₁₀	X ₁₁	X ₁₂
Fièvre	-	-	-	-	+	+	+	+	-	+	+	+
Toux	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Fatigue	+	+	-	+	+	+	+	-	-	-	+	+
Agueusie	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+	-
Céphalées	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	+
Anosmie	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-
Douleurs thoraciques	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
Essoufflement	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-

Les trois symptômes principaux sont la toux (12/12,100%), fatigue (8/12,66,6%) et fièvre avec céphalée (7/12,58.3%). (**Tableau VIII**).

Tableau VIII: les symptômes cliniques de la 2^{ème} période d'infection covid-19 avec leurs pourcentages.

Symptômes	Fièvre	Toux	Fatigue	Agueusie	Céphalée	Anosmie	Douleurs thoraciques	Essoufflements
Valeur absolue	7	12	8	2	7	1	1	1
Pourcentage %	58,33	100	66,66	16,66	58,33	8,33	8,31	8,31

3. Répartition des patients en fonction des facteurs de risque

Deux patient (2/12 ;16,5%) ont un hyper tension artérielle ; il s'agit de X3 et X10, leurs âges est respectivement de 60,54 ans. (**Tableau IX**).

Trois parient (3/12,25%) ont présenté une obésité donc un IMC supérieur à 25 ; sont X3, X10, X12 ; leurs âges sont respectivement de 60, 54, 53 ans. (**Tableau IX**).

Concernant le diabète, un seul patient en est atteint (1/12 ; 8 ,3%) ; c'est le X10. Leur âge est de 54ans. (**Tableau IX**).

La même chose pour les maladies thyroïdiennes, un seul patient en est atteint (1/12 ; 8 ,3%) ; c'est le X12. Leur âge est de 53ans. (**Tableau IX**).

Tableau IX: La répartition de la population selon les comorbidités.

Comorbidité	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄	X ₅	X ₆	X ₇	X ₈	X ₉	X ₁₀	X ₁₁	X ₁₂
HTA	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-
Diabète	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-
Maladie thyroïdienne	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Obésité	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-	+
IMC	22.5	23	30.29	28.6	24.83	26.12	21.45	24.5	25.7	37.1	24.2	39.14
Tabagisme	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-

Tableau X : Répartition des patients selon les classes de l'IMC

IMC	Nombre des patients	Interprétation	Risque de maladie
18,5 à 25	6	Corpulence moyenne/normale	Faible
25 à 30	3	Surpoids	Accrus
> 30	3	Obésité	Élevés

4. Résultats des analyses biologiques

Tableau XI : paramètres biologiques liés à la Covid-19 lors de la 1ère infection.

Paramètres	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄	X ₅	X ₆	X ₇	X ₈	X ₉	X ₁₀	X ₁₁	X ₁₂
Leucocytes (.10 ³ /mm ³)	-	-	9.3	9.3	-	-	-	-	-	-	-	-
Hématies (.10 ⁶ /mm ³)	-	-	4,56	4,18	-	-	-	-	-	-	-	-
Plaquettes (.10 ³ /mm ³)	-	-	236	228	-	-	-	-	-	-	-	-
Hémoglobine (g/dl)	-	-	12,4	12,7	-	-	-	-	-	-	-	-
Hématocrite (%)	-	-	37,90	36	-	-	-	-	-	-	-	-
VGM (fL)	-	-	83,1	86,1	-	-	-	-	-	-	-	-
TGMH (pg)	-	-	27,2	30,41	-	-	-	-	-	-	-	-
CCMH (g/dl)	-	-	32,7	35,3	-	-	-	-	-	-	-	-
Neutrophiles (%)	-	-	82	61.3	-	-	-	-	-	-	-	-
Lymphocytes (%)	-	-	12,40	28,50	-	-	-	-	-	-	-	-
CRP (mg/l)	-	-	192	-	-	-	-	-	-	-	-	-

D-Dimères (ng/ml)	-	-	888,22	261,89	-	-	-	-	-	-	-	-
Créatinine (mg/L)	-	-	14,10	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Glycémie (g/L)	-	-	1,20	-	-	-	-	-	-	-	-	-
IgG (indice)	2,92	6,2	7,21	-	-	-	-	-	-	-	-	-
IgM (indice)	3,74	1,95	7,24	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Pour les 12 patients les résultats sont moyennés et les intervalles de confiance à 95% autour de moyenne, ont été calculés afin de quantifier la dispersion.

La formule utilisée pour calculer : la moyenne est : $X = \frac{1}{n} \times \sum X_i$

Et pour l'intervalle de confiance : IC = la moyenne \pm l'écartype

Tableau XII : paramètres biologiques liés à la Covid-19 lors de la 1ère infection

Paramètres	Valeur normale	Nombre de patient	La moyenne	Intervalle de confiance
Leucocytes	4-10g/L	2	0,16	(-0,37 ; 0,69)
Hématies	3,5-6million/mm ³	2	0,16	(-0,37 ; 0,69)
Plaquettes	150-400g/L	2	0,16	(-0,37 ; 0,69)
Hémoglobine	120g/L	2	0,16	(-0,37 ; 0,69)
Hématocrites	60%	2	0,16	(-0,37 ; 0,69)
VGM	80-105fl	2	0,16	(-0,37 ; 0,69)
Créatinine	9-13mg-L	1	0,08	(0,03 ; 0,13)
Glycémie	1g/L	1	0,08	(0,03 ; 0,13)
TGMH	27-32pg/cellule	2	0,16	(-0,37 ; 0,69)
D-dimère	500mg/L	2	0,16	(-0,37 ; 0,69)
CRP	6mg/L	1	0,08	(0,03 ; 0,13)
IgM	/	3	0,79	(-0,54 ; 1,04)
IgG	/	3	0,79	(-0,54 ; 1,04)

Tableau XIII: les symptômes persistants lors de la 2^{ème} période (post Covid).

Symptômes persistants	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄	X ₅	X ₆	X ₇	X ₈	X ₉	X ₁₀	X ₁₁	X ₁₂
Episode 1	-	-	Amnésie	Fatigue	-	Troubles d'humeur	-	-	Essoufflement	-	-	-
Episode 2	-	-	Amnésie	Fatigue	-	Troubles d'humeur	-	-	Essoufflement	-	-	-

Tableau XIV : paramètres biologiques liés au post Covid-19 lors de la 1^{ère} période.

Paramètres	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄	X ₅	X ₆	X ₇	X ₈	X ₉	X ₁₀	X ₁₁	X ₁₂
Créatinine (mg/L)	-	-	9,80	-	-	8,71	10,15	9,80	12,62	-	-	-
ASAT (UI/L)	-	-	16,3	-	-	14,2	17,6	18,3	16,2	-	-	-
ALAT (UI/L)	-	-	23,8	-	-	18,3	31,3	29,4	30,6	-	-	-
CRP (mg/L)	-	-	0,00	-	-	0,00	0,00	0,00	0,00	-	-	-

Après les calculs des moyennes et les intervalles de confiances des paramètres biologiques liés au post covid lors de première période, on obtient le tableau suivant :

Tableau XV : paramètres biologiques liés au post covid lors de première période avec leur moyenne et intervalles de confiances

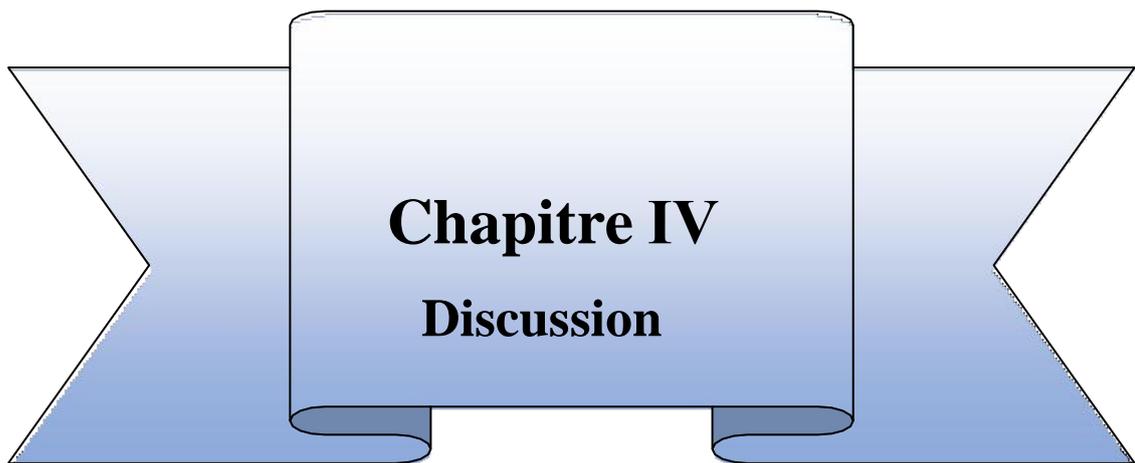
Paramètres	Valeur normale	Nombre de patient	La moyenne	Intervalle de confiance
Créatinine	14-30 mg/L	5	0,41	(-1,34 ; 2,16)
ASAT	8-30UI/L	5	0,41	(-1,34 ; 2,16)
ALAT	8-35UI/L	5	0,41	(-1,34 ; 2,16)
CRP	<6mg/L	0	0	/

Tableau XVI: Paramètres biologiques liés au post Covid-19 lors de la 2^{ème} période.

Paramètres	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄	X ₅	X ₆	X ₇	X ₈	X ₉	X ₁₀	X ₁₁	X ₁₂
Créatinine (mg/L)	11,54	11,6	11,69	9,7	-	-	9,19	9,23	-	8,82	9,97	9,13
ASAT (UI/L)	10,1	14,3	12,2	11,8	-	-	8,5	11,1	-	7,9	9,8	16,1
ALAT (UI/L)	15,3	23,4	13,4	15,1	-	-	17,2	23,9	-	18,2	27,9	34,2
CRP (mg/L)	0,00	0,00	0,00	0,00	-	-	0,00	0,00	-	0,00	0,00	22,14

Tableau XVIII : paramètres biologiques liés au post covid lors de la deuxième période avec ses moyennes et intervalles de confiances.

Paramètres	Valeur Normale	Nombre de patient	La moyenne	L'intervalle de confiance
Créatinine	14-30mg/L	9	0,75	(-1,63 ; 3,13)
ASAT	8-30UI/L	9	0,75	(-1,63 ; 3,13)
ALAT	8-35UI/L	9	0,75	(-1,63 ; 3,13)
CRP	<6mg/L	1	0,08	(0,03 ; 0,13)



Chapitre IV
Discussion

Chapitre IV : discussion

La COVID est une maladie infectieuse auto-résolutive en 7 à 14 jours dans la majorité des cas. Dans plusieurs descriptions de la littérature et en pratique, certains patients gardent des symptômes plus longtemps en particulier les formes sévères et critiques.

Ainsi, on parle de COVID aigu quand l'évolution est inférieure à 4 semaines, de COVID évolutif de 4 à 12 semaines et de post-COVID (ou COVID persistant) quand les symptômes durent plus de 12 semaines.

Le COVID long correspond à un état pathologique où un patient garde des signes ou symptômes pendant ou après une infection pouvant cadrer avec COVID-19 et qui se prolongent au-delà de 4 semaines sans aucun diagnostic différentiel. Il inclut le COVID évolutif et le post-COVID.

Plusieurs hypothèses sont avancées en particulier la persistance virale, une réponse immune hyperactive et prolongée, une anomalie de l'endothélium vasculaire, une dysfonction métabolique cellulaire, la présence d'auto-anticorps, une dysfonction neurologique (touchant aussi bien les fibres motrices que sensibles, autonomes et végétatives) et des lésions organiques (INEAS, 2021).

Plusieurs études sont consacrées dans ce contexte comme l'étude COVIMPACT référencée comme suit (Smith et al., 2021), cette étude est basée sur la persistance des signes 3 mois après l'infection tel-que les critères d'inclusion sont :

- l'âge à partir de 18 ans
- Vivre en Belgique
- avoir une infection covid récemment détectée

La période de recrutement des patients est de 29 avril 2020 jusqu'à 20 septembre 2021, cette étude a donné que 50 % des personnes présentent un covid long ont au moins 3 signes : la fatigue/épouement 51% ; les maux de tête 28% ; trouble de mémoire 26% ; douleurs musculaires 24% ; difficultés à respirer 23%.

Comparant avec l'étude de ce travail pour comprendre les modifications biochimiques en relation avec le statut immunitaire qui explique des signes neurologiques et extrarespiratoires qui sont : la fatigue ; la toux ; agueusie ; anosmie ; les douleurs thoraciques ; essoufflement ; céphalée.

-concernant les signes durant la première période d'infection il est apparu que le signe le plus fréquent est la fatigue avec la fièvre et la céphalée, concernant les signes de deuxième période le signe le plus fréquent est la toux avec un pourcentage de 100% respectivement la fièvre et la céphalée qui persistent dans la deuxième période d'infection avec des pourcentages égaux.

1. La répartition des patients en fonction de facteur de risque

D'après les résultats de tableau on note que l'obésité c'est le facteur qui présente un risque plus important et responsable de nombreuses maladies.

On distingue 03 classes de l'IMC :

*Classe normale présente 50% des patients a un IMC entre 18.5 et 25

* Classe surpoids présente 25% des patients a un IMC entre 25 et 30

*Classe de l'obésité présente 25% des patients a un IMC supérieur à 30, c'est la classe la plus dangereuse. Comme il est connu que l'obésité, en particulier lorsqu'elle est sévère, altère les performances ventilatoires. Les patients obèses ont généralement une diminution de la force des muscles respiratoires, une réduction des volumes pulmonaires efficaces, une augmentation des résistances des voies aériennes et, de moins bons échanges gazeux. Dans les circonstances d'une infection covid-19 avec atteinte pulmonaire sévère susceptible d'entraîner une hypoxie, il paraît logique de considérer que toutes ces anomalies préexistantes liées à l'obésité contribuent à détériorer la situation clinique, avec évolution plus rapide vers la nécessité d'une ventilation mécanique.

Elle est caractérisée par une augmentation de la masse grasse. Les sujets les plus à risque sur le plan métabolique ont une adiposité abdominale, avec une accumulation de graisse péri-viscérale, dont les caractéristiques proinflammatoires sont à présent bien reconnues. Il existe des interactions complexes entre le tissu adipeux et le système immunitaire ainsi qu'entre les perturbations métaboliques et l'inflammation. La contribution de l'inflammation est encore majorée si l'obésité se complique d'un diabète. Il a été suggéré que le tissu adipeux des patients obèses représentait un réservoir accru pour la dissémination du coronavirus, une activation immunitaire et une amplification de la réaction liée aux cytokines.

9. Les paramètres biologiques lors de la première infection

Pour interpréter les résultats obtenus après les prélèvements ; on doit les comparer avec les valeurs normales des paramètres biologiques.

-Pour les patients X3 ; X4 : les leucocytes, plaquettes, hématocrite, TGMH, CCMH, VGM, D-dimère pour patient X4, ces paramètres sont dans les normes, par contre : hémoglobine, neutrophiles, hématies, lymphocytes ses concentrations sont très élevées.

-l'augmentation de l'hémoglobine à cause de l'hyper production de globule rouge parce-que on a un déficit d'oxygène du sang (insuffisance respiratoire).

-l'augmentation des : lymphocytes ; neutrophiles, provoqué par les cytokines

-CRP, créatinine, glycémie, D-dimères ; ses valeurs dépassent les valeurs normales chez les patients X3 qui a une IMC très élevée on a déjà cité les complications de l'obésité dans la partie théorique surtout le diabète, l'obésité aussi provoque la sécrétion incontrôlée des cytokines proinflammatoires (IL6 ; IL1 ; TNFalpha) ce qui induit à la sécrétion des marqueurs d'inflammation comme la CRP, ces cytokines provoquent le chimiotactisme massives des cellules immunitaires (lymphocytes ; neutrophiles) c'est pour ça ses concentrations sont très élevés ; les mêmes cytokines sont responsables à l'augmentation de D- dimères car ils augmentent les facteurs procoagulants.

-IgM/IgG : aucune trace sérologique chez tous les patients, veut dire que l'organisme ne fait aucune réponse contre le virus ; sauf les patients X1, X2, X3 ; tel que IgM représente la première réponse immunitaire, IgG correspond à la deuxième réponse.

-X1, X3 : la concentration d'IgG est inférieure à la concentration d'IgM, donc le système fait sa première réponse contre le virus et il a commencé sa deuxième réponse face au covid.

-X2 : la concentration d'IgG est supérieure à la concentration d'IgM, donc le patient a guéri.

3. Les symptômes persistants lors de la deuxième période

Le tableau montre la répartition des signes qui persistent dans la deuxième période dans les deux épisodes (post covid) à cause de complication de covid tel que :

-Amnésie, troubles d'humeur : chez X3 ; X6 à cause des lésions neurologiques dans le tissu cérébral par le virus.

-la fatigue : chez le patient X4, les réactions excessives de système de défense correspond à ce singe.

-essoufflement : chez le patient X9, qui possède un IMC très élevé qui augmente des complications thrombotiques qui induisent les embolies pulmonaires.

4. Les paramètres biologiques liés au post covid 19 lors de la première période

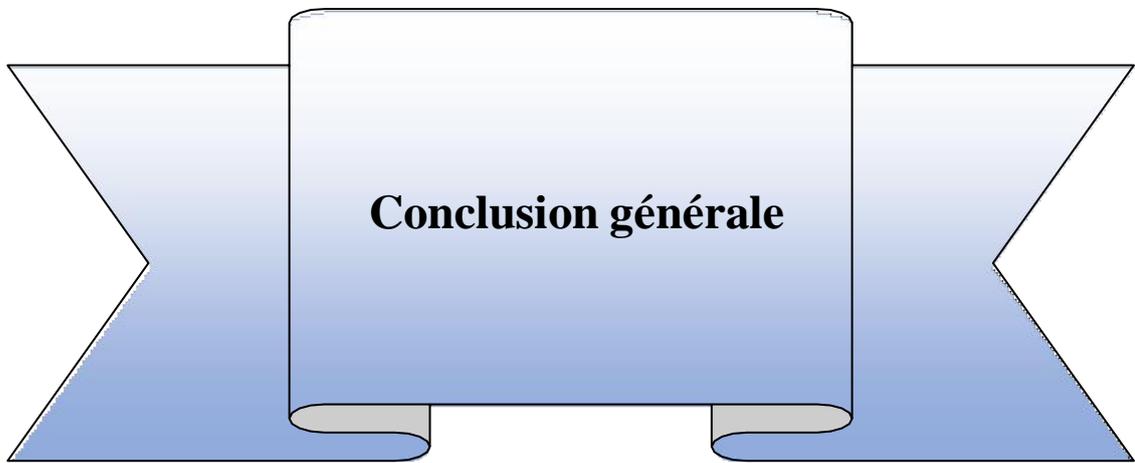
-On remarque que la concentration de CRP est nulle chez tous les patients dans cette période

-concernant la concentration des : créatinine, ASAT, ALAT sont tout dans les normes

5. Les paramètres biologiques liés au post covid 19 lors de la deuxième période

-la valeur de CRP est nul chez les neuf patients sauf le X12 qui a une valeur très intense dans deuxième période grâce à la persistance d'inflammation chez ce patient parce qu'il possède un IMC élevé qui induit une réponse inflammatoire exagéré.

-les valeurs de : créatinine ; ASAT ; ALAT, sont dans les normes.



Conclusion générale

Conclusion Générale

Conclusion générale

Les infections respiratoires basses forment un groupe hétérogène constitué des bronchites aiguës, des exacerbations de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) d'origine infectieuse et des pneumopathies aiguës communautaires (PAC). Elles sont dues à des pathogènes ; qui attaquent l'appareil respiratoire ce qui entraîne une réponse immunitaire mécanique par l'escalator mucociliaire et par une réponse immunitaire innée et adaptative grâce aux contacts avec la circulation sanguine et lymphatique.

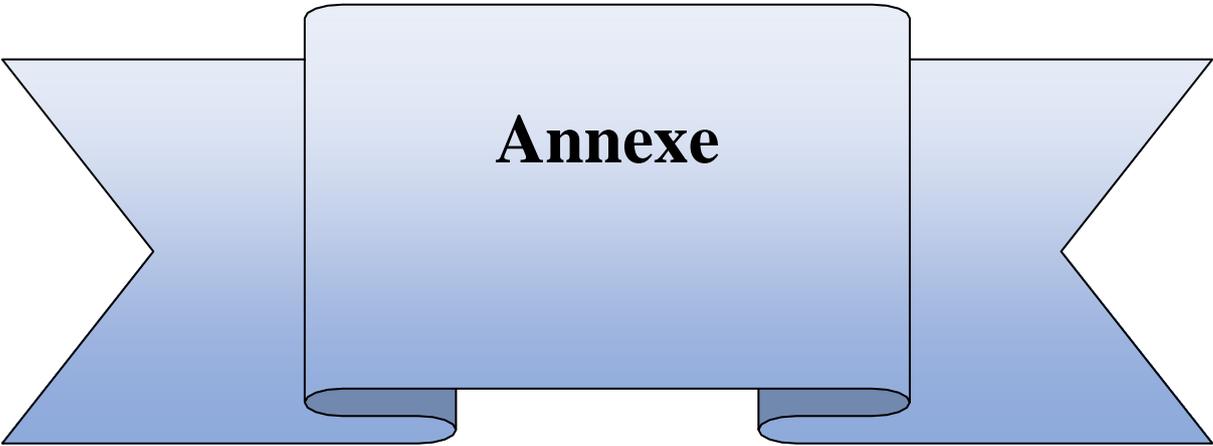
La réponse immunitaire contre les agressions se manifeste par l'augmentation de taux des protéines d'inflammation tel-que CRP, PCT, fibrinogène, les cytokines, etc... ;et des anomalies de l'hémogramme (thrombocytose)

Pour déduire ses concentration on réalise les examens biologiques, leur intérêt est d'aider le clinicien à déterminer bactérienne ou virale d'une infection respiratoire aiguës et d'éviter ainsi l'administration inutile d'antibiotique ou tout du moins de réduire la durée de leur administration ;aussi pour évaluer la sévérité et mesurer le retentissement général de l'affection ; dans la circonstance actuelle de covid 19qui est un syndrome respiratoire aigüe sévère qui provoque des modifications biochimiques en relation avec le statut immunitaire , qui explique des signes neurologiques et extro-respiratoires qui sont : la fatigue ; la tachycardie ; agueusie ; anosmie ; les douleurs thoraciques ; essoufflements ;céphalée.

Cette étude montre que la présence de ces signes n'est pas similaire chez les patients ; on trouve des signes très fréquents que d'autre dans la 1 ère période d'infection par SARS- covid 2 ; avec la persistance de certains signes jusqu'à la 2 -ème période et les complications de covid provoquent l'apparition des nouveaux signes chez certains patients dans la période post-covid, il est apparu l'effet néfaste de l'obésité sur la sévérité de covid.

Perspective

- Définir le danger de covid 19 et prendre toutes les mesures préventives contre ce virus.
- Développer la recherche pharmaceutique dont l'industrie des antibiotiques efficace et résistants pour éviter la propagation virale et ses complications.
- Développer l'efficacité de vaccin de covid qui empêche la réinfection.



Annexe

Annexe 1

Questionnaire :

I- Identification de patient :

- 1- Nom :
- 2- Prénom :
- 3- Age :
- 4- Sexe :

II- Facteurs de risques

- 1- Souffrez-vous d'une de ces maladies ?

<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
------------------------------	------------------------------

Maladie pulmonaire

<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
------------------------------	------------------------------

Insuffisance cardiaque

<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
------------------------------	------------------------------

Hypertension artérielle

<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
------------------------------	------------------------------

Obésité

<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
------------------------------	------------------------------

Maladie rénale

<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
------------------------------	------------------------------

Maladie hépatique

<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
------------------------------	------------------------------

Diabète

III- Source potentielle de l'infection :

<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
------------------------------	------------------------------

Contamination par un membre de la famille

<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
------------------------------	------------------------------

Au travail

<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
------------------------------	------------------------------

Dans un lieu de regroupement

<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
------------------------------	------------------------------

Transport commun

IV- Diagnostic de l'infection Covid-19 :

1- Signes cliniques :

Oui	Non
-----	-----

Fièvre

Oui	Non
-----	-----

Toux sèche

Oui	Non
-----	-----

Essoufflement

Oui	Non
-----	-----

Fatigue

Oui	Non
-----	-----

Courbature

Oui	Non
-----	-----

Maux de tête

Oui	Non
-----	-----

Diarrhée

Oui	Non
-----	-----

Nausées et vomissements

Oui	Non
-----	-----

Troubles olfactifs

Oui	Non
-----	-----

Troubles gustatifs

Oui	Non
-----	-----

Mal de gorge

Oui	Non
-----	-----

Dyspnée

Oui	Non
-----	-----

Anorexie

Oui	Non
-----	-----

Expectoration

2- Signes radiologiques :

<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
------------------------------	------------------------------

Avez-vous fait un scanner thoracique

Si oui, quel est le pourcentage d'atteinte :%

3- Examens biologiques :

FNS

CRP

Bilan hépatique

Bilan rénal

LDH

D-dimère

Electrolytes

Troponine

CK

TP

4- Examens microbiologiques :

PCR

Test antigénique

Test sérologique

V- Vaccination :

1- Etes-vous vacciné ?

Oui	Non
-----	-----

2- Quel vaccin ?

. Sinovac

. AstraZenica

. Johnson & Johnson

. Sputnik V

. Sinopharm

3- Date de vaccination de la 1^{ère} dose : .../.... /.....

4- Nombre de dose :

.Une dose

.Deux doses

Date de la 2^{ème} dose : .../ /

.Trois doses

Date de la 3^{ème} dose : .../ ... /

VI- Covid-long :

Souffrez-vous de l'un de ces symptômes

Oui	Non
-----	-----

Céphalée

Oui	Non
-----	-----

Troubles cognitifs

Oui	Non
-----	-----

Troubles sensitifs

Oui	Non
-----	-----

Troubles de sommeil

Oui	Non
-----	-----

Dyspnée

Oui	Non
-----	-----

Douleurs thoraciques

Oui	Non
-----	-----

Des épisodes de tachycardies ou de palpitations brutales

Oui	Non
-----	-----

Douleurs articulaires

Oui	Non
-----	-----

Des myalgies

Oui	Non
-----	-----

Troubles digestifs

Oui	Non
-----	-----

Troubles anxieux

Oui	Non
-----	-----

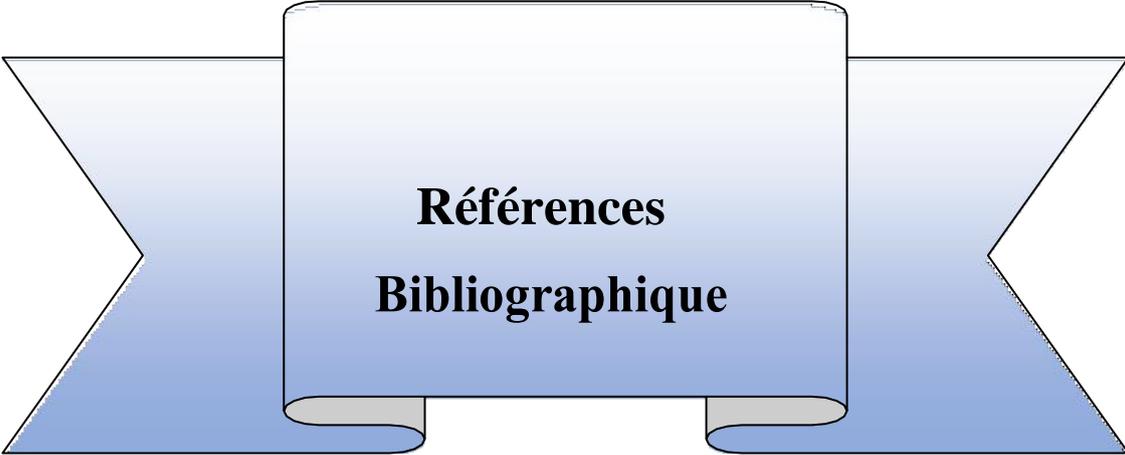
Dépressions

Oui	Non
-----	-----

Symptômes cutanés

Oui	Non
-----	-----

Troubles endocriniens



**Références
Bibliographique**

A

- **Agrawal A, Shrive AK, Greenhough TJ, Volanakis JE.** Topology and structure of the Clq - binding site on C-reactive protein. *J Immunol* 2001; 163:3998-4004
- **Ahmed S, Anirvan P.** Reply to rheumatologists' perspective on coronavirus disease
- **Al-Samkari H, Karp Leaf RS, Dzik WH, et al.** COVID and coagulation: bleeding

And thrombotic manifestations of SARS-CoV2 Infection. *Blood* 2020;136:

B

- **Balc IC, Sungurtekin H, Gurses E, et al.** Usefulness of procalcitonin for diagnosis of sepsis in the intensive care unit. *Crit Care* 2003;7:85-90.
- **Ballou SP, Kusuner I.** C- reactive protein and the acute phase response. *Adv Intern Med* 1992;37:313-36.
- **Becker KL, Snider R, Nylén ES.** Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection, and sepsis : clinical utility and limitations. *Crit Care Med* 2008;36:941-52. clinical utility and limitations. *Crit Care Med* 2008;36:94152.
- **Beringer A, Gouriou Y, Lavocat F, Ovize M, Miossec P.** Blockade of store-operated calcium entry reduces IL-17/TNF cytokine-induced inflammatory response in human myoblasts. *Front Immunol* 2018;9:3170.
- **Beringer A, Thiam N, Molle J, Bartosch B, Miossec P.** Synergistic effect of interleukin-17 and tumour necrosis factor-alpha on inflammatory response in hepatocytes through interleukin6-dependent and independent pathways. *Clin Exp Immunol* 2018;193:221—33.
- **Bertholom,** « Diagnostic des infections respiratoires par approche syndromique », *Option/Bio*, vol. 28, no 555, p. 20-22, 2017, doi: 10.1016/S0992-5945(17)30023-5.

Between inflammation and thrombophilia? *Lancet* 2020;395:1758-9.

Blood 2019;133:906-18.
Blood 2020;135:2033-40.
- **Bourgeois C, Gorwood J, Barrail- Tran A, et al.** Specific Biological Features of Adipose Tissue, and Their Impact on HIV Persistence. *Front Microbiol* 2019;10:2837.
- **Brian clyne, Jonathan S. Olshaker.** The C-reactive protein. *The Journal of Emergency Medicine* 1999;Vol 17,N 06:1019- 1025.

C

- **C. Chidiac,** « Antibiothérapie par voie générale dans les infections respiratoires basses de l'adulte. Pneumonie aiguë communautaire. Exacerbations de bronchopneumopathie chronique obstructive », *Médecine Mal. Infect.*, vol. 41, no 5, p. 221-228, mai 2011, doi: 10.1016/j.medmal.2010.10.001.
- **Cao W, Li T.** COVID-19: towards understanding of pathogenesis. *Cell Res* 2020;30:
- *Care* 2009;13:R38.

- **Chabaud M, Fossiez F, Taupin JL, Miossec P.** Enhancing effect of IL-17 on IL-1-induced IL-6 and leukemia inhibitory factor production by rheumatoid arthritis synoviocytes and its regulation by Th2 cytokines. *J Immunol* 1998;161:409—14.
- **Chait A, den Hartigh LJ.** Adipose Tissue Distribution, Inflammation and Its Metabolic Consequences, Including Diabetes and Cardiovascular Disease. *Front Cardiovasc Med* 2020;7:22.
- **Charles PE, Tinel C, Barbar S, et al.** Procalcitonin kinetics within the first days
- **Chevrel G, et al.** Interleukin-17 increases the effects of IL1 beta on muscle cells: arguments for the role of T cells in the pathogenesis of myositis. *J Neuroimmunol* 2003;137:125—33.
- **Connors JM, Levy JH.** COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation.
- **CoPath** (Collège français des pathologistes) ,2012.

D

- **D. Guillemot et al.,** « Inappropriateness and variability of antibiotic prescription among French office-based physicians », *J. Clin. Epidemiol.*, vol. 51, no 1, p. 61- 68, janv. 1998, doi: 10.1016/s0895-4356(97)00221-7.
- **D. Guillemot et al.,** « Inappropriateness and variability of antibiotic prescription among French office-based physicians », *J. Clin. Epidemiol.*, vol. 51, no 1, p. 61-68, janv. 1998, doi: 10.1016/s0895-4356(97)00221-7.
- **D. Jeanbourquin et al.,** « Imagerie moderne des pneumonies infectieuses aiguës », *EMC - Radiol.*, vol. 1, no 1, p. 98- 129, févr. 2004, doi: 10.1016/j.emcrad.2003.10.002.
C. P. Heussel et al., « Pneumonia in febrile neutropenic patients and in bone marrow and blood stem-cell transplant recipients: use of high-resolution computed tomography », *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 17, no 3, p. 796- 805, mars 1999, doi: 10.1200/JCO.1999.17.3.796.
- **D. Lieberman et al.,** « Atypical pathogen infection in adults with acute exacerbation of bronchial asthma », *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 167, no 3, p. 406-410, févr. 2003, doi: 10.1164/rccm.200209-996OC.
- **D. M. Musher et A. R. Thorner,** « Community-Acquired Pneumonia », *N. Engl. J. Med.*, vol. 371, no 17, p. 1619- 1628, oct. 2014, doi: 10.1056/NEJMra1312885.

E

- **É. Catherinot, C. Bron, et É. Rivaud,** « 1 Infections respiratoires basses communautaires », p. 38.
- **É. Catherinot, C. Bron, et É. Rivaud,** « 1 Infections respiratoires basses communautaires », p. 38.
- **E. Monsó et al.,** « Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. A study of stable and exacerbated outpatients using the protected specimen brush », *Am. J.*

Respir. Crit. Care Med., vol. 152, no 4 Pt 1, p. 1316-1320, oct. 1995, doi: 10.1164/ajrccm.152.4.7551388.

- **E. Prina, O. T. Ranzani, et A. Torres**, « Community-acquired pneumonia », *The Lancet*, vol. 386, no 9998, p. 1097-1108, sept. 2015, doi: 10.1016/S0140-6736(15)60733-4.
- **El-Sayed D, Grotts J, Golgert WA, et al.** Sensitivity and specificity of procalcitonin

F

- **F. Philippart**, « Prise en charge des infections des voies respiratoires basses de l'immunocompétent. Partie concernant les définitions, l'épidémiologie et les éléments du diagnostic », *Med. Mal. Infect.*, vol. 36, no 11, p. 784- 802, 2006, doi: 10.1016/j.medmal.2006.07.017.
- **Fan Z, et al.** Clinical features of COVID-19-related liver damage. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18:1561—6.
- **Feldmann M, Maini RN.** Anti-TNF alpha therapy of rheumatoid arthritis: what have we learned? *Annu Rev Immunol* 2001;19:163—96.
- **Foldi M, Farkas N, Kiss S, et al.** Visceral Adiposity Elevates the Risk of Critical Condition in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Obesity* (Silver Spring) 2020; epub ahead of print.

G

- **G. J. 1996, G. Gialdroni-Grassi, P. Léophonte, F. Manresa, T. Schaberg, et M. Woodhead**, « Initial antibiotic therapy for lower respiratory tract infection in the community: a European survey », *Eur. Respir. J.*, vol. 9, no 8, p. 1590- 1595, août 1996, doi: 10.1183/09031936.96.09081590.
- **Gabay c, Kushner I.** Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *New Engl J Med* 1999;340(6):448-54.
- **Gacouin, Y. Le Tulzo, C. Camus, et R. Thomas**, « Légionelloses graves en réanimation », *Réanimation*, vol. 12, no 3, p. 198-204, mai 2003, doi: 10.1016/S1624-0693(03)00043-4.
- **Gewruz H, Moldc, Siegal J, Fiedel B.** C reactive protein and the acute phase proteins. *Adv Int Med* 1982;27:345-72.
- **Gewruz H, Zhang XH, Lint TF.** Structure and function of the pentraxines. *Curr Opin Immunol* 1995;7:54-64.
- **Girault et C. Godet**, « Pathologies respiratoires infectieuses : des concepts à la pratique ! », *Rev. Mal. Respir.*, vol. 34, no 6, p. 594-597, juin 2017, doi: 10.1016/j.rmr.2017.04.003.
- **Gotschlich EC.** C- reactive protein. A historical overview. *Ann NY Acad Sci* 1982;389:1.

- **Groupe urgence ,2020** . Session commune groupe urgence et soin cardiaque intensif de la SFC-SFMU.
- **Guo T, et al.** Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020;5:811—8.

H

- **H. Wang et al.**, « Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 », *The Lancet*, vol. 388, no 10053, p. 1459-1544, oct. 2016, doi: 10.1016/S0140-6736(16)31012-1.

Haemost 2020;18:844-7.

- **Hans C. Ablij, Arend E. Meinders.** C- reactive protein history and revival. *European Journal of Internal Medicine* 2002;13: 412-422.
- **Higham A, Singh D.** Increased ACE2 Expression in Bronchial Epithelium of COPD Patients Who Are Overweight. *Obesity (Silver Spring)* 2020;28:1586-9.
- **Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al.** SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven proteaseinhibitor. *Cell* 2020;181:271-80.e8.
- **Honce R, Schultz-Cherry S.** Impact of Obesity on Influenza A Virus Pathogenesis, Immune Response, and Evolution. *Front Immunol* 2019;10:1071.
- **Hot A, Lenief V, Miossec P.** Combination of IL-17 and TNFalpha induces a pro-inflammatory, pro-coagulant and prothrombotic phenotype in human endothelial cells. *Ann Rheum Dis* 2012;71:768—76.

Human tissues using clinical-grade soluble human ACE2. *Cell* 2020;181:

- **Hutchinson W, Noble EG, Hawkns PN, Pepys MB.** The pentraxines, C-reactive protein and serum amyloid P component, are cleared and catabolized by hepatocytes in vivo. *J Clin Invest* 1994;94:1390-6

In COVID-19. *Lancet* 2020;395:1417-8.

- In predicting bacterial infections inpatients with renal impairment. *Open Forum Infect Dis* 2014;1:ofu068.
- **INEAS, 2021.**guide de prise en charge du covid long juillet page 2/70.

Intravascular coagulopathie in COVID-19 pneumonia. *The Lancet Rheumatology*

J

- **J. G. Bartlett, S. F. Dowell, L. A. Mandell, T. M. File, D. M. Musher, et M. J. Fine,** « Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. Infectious Diseases Society of America », *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, vol. 31, no 2, p. 347-382, 2000, doi: 10.1086/313954.
- **J. G. Im, H. Itoh, K. S. Lee, et M. C. Han,** « CT-pathology correlation of pulmonary tuberculosis », *Crit. Rev. Diagn. Imaging*, vol. 36, no 3, p. 227- 285, 1995.

- **J. Gaillat et P. Léophonte**, « [Pneumococcal vaccination: renewed awareness?] », *Rev. Pneumol. Clin.*, vol. 57, no 1 Pt 1, p. 3- 5, févr. 2001.
- **J. Gaillat et P. Léophonte**, « [Pneumococcal vaccination: renewed awareness?] », *Rev. Pneumol. Clin.*, vol. 57, no 1 Pt 1, p. 3-5, févr. 2001.
- **J. Herold et J. G. Sailer**, « Community-acquired and nosocomial pneumonia », *Eur. Radiol.*, vol. 14 Suppl 3, p. E2-20, mars 2004, doi: 10.1007/s00330-003-2162-7.
- **J. Huchon, G. Gialdroni-Grassi, P. Léophonte, F. Manresa, T. Schaberg, et M. Woodhead**, « Initial antibiotic therapy for lower respiratory tract infection in the community: a European survey », *Eur. Respir. J.*, vol. 9, no 8, p. 1590-1595, août 1996, doi: 10.1183/09031936.96.09081590.
- **J. M. Miller et al.**, « A Guide to Utilization of the Microbiology Laboratory for Diagnosis of Infectious Diseases: 2018 Update by the Infectious Diseases Society of America and the American Society for Microbiology », *Clin. Infect. Dis.*, vol. 67, no 6, p. e1-e94, août 2018, doi: 10.1093/cid/ciy381.
- **J. Macfarlane et al.**, « Prospective study of the incidence, aetiology and outcome of adult lower respiratory tract illness in the community », *Thorax*, vol. 56, no 2, p. 109-114, févr. 2001, doi: 10.1136/thorax.56.2.109.
- **J. P. Mizgerd**, « Acute lower respiratory tract infection », *N. Engl. J. Med.*, vol. 358, no 7, p. 716- 727, févr. 2008, doi: 10.1056/NEJMra074111.
- **J. P. Mizgerd**, « Acute lower respiratory tract infection », *N. Engl. J. Med.*, vol. 358, no 7, p. 716-727, févr. 2008, doi: 10.1056/NEJMra074111.
- **J. T. Hagaman, G. W. Rouan, R. T. Shipley, et R. J. Panos**, « Admission chest radiograph lacks sensitivity in the diagnosis of community-acquired pneumonia », *Am. J. Med. Sci.*, vol. 337, no 4, p. 236- 240, avr. 2009, doi: 10.1097/MAJ.0b013e31818ad805.
- **J.-L. Montastruc et al.**, « Bilan du suivi de PharmacoVigilance des vaccins contre la grippe A(H1N1)v durant la campagne 2009-2010 en France », *Bull. Académie Natl. Médecine*, vol. 195, no 6, p. 1309- 1317, juin 2011, doi: 10.1016/S0001-4079(19)31991-0.
- **J.-L. Montastruc et al.**, « Bilan du suivi de PharmacoVigilance des vaccins contre la grippe A(H1N1) v durant la campagne 2009-2010 en France », *Bull. Académie Natl. Médecine*, vol. 195, no 6, p. 1309-1317, juin 2011, doi: 10.1016/S0001-4079(19)31991-0.
- **J.-M. Alonso**, « Immunité et physiopathologie des infections de l'arbre respiratoire », *Médecine Mal. Infect.*, vol. 38, no 8, p. 433-437, août 2008, doi: 10.1016/j.medmal.2008.06.013.
- **Jackson SP, Darbousset R, Schoenwaelder SM**. Thromboinflammation: challenges

- **Jaye DL, Waites KB.** Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:735- 47.
- **Jia X, Yin C, Lu S, et al.** Two Things About COVID-19 Might Need Attention. 2020;epub ahead of print.
- **Joen M ., Hengst .,(2003).** Variety club Intensive care Nursery , Department of Neonatology, Blank children's Hospital.
- **Jupe D.** the acute phase response and laboratory testing. *Aust Fam Phys* 1996;25: 324-9.

K

- **K. D. Eggli et B. Newman,** « Nodules, masses, and pseudomasses in the pediatric lung », *Radiol. Clin. North Am.*, vol. 31, no 3, p. 651- 666, mai 1993.
- **K. F. Rabe et al.,** « Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary », *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 176, no 6, p. 532-555, sept. 2007, doi: 10.1164/rccm.200703-456SO.
- **K. Marquet, A. Liesenborgs, J. Bergs, A. Vleugels, et N. Claes,** « Incidence and outcome of inappropriate in-hospital empiric antibiotics for severe infection: a systematic review and meta-analysis », *Crit. Care*, vol. 19, no 1, p. 63, févr. 2015, doi: 10.1186/s13054-015-0795-y.
- **K. P. Levin et al.,** « Arterial blood gas and pulse oximetry in initial management of patients with community-acquired pneumonia », *J. Gen. Intern. Med.*, vol. 16, no 9, p. 590- 598, sept. 2001, doi: 10.1046/j.1525-1497.2001.016009590.x
- **Kolb -Bachofen V.** A review on the biological properties of C-reactive protein. *Immunobiology* 1991;183: 133-45.
- **Kushner I, Volanakis JE , GEWRUZ H, EDITORS.** C- reactive protein and the plasma protein response to tissue injury. *Ann NY Acad Sci* 1982;389.

L

- **L. A. Mandell et al.,** « Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults », *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, vol. 44 Suppl 2, p. S27- 72, mars 2007, doi: 10.1086/511159.
- **L. A. Mandell et al.,** « Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults », *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, vol. 44 Suppl 2, p. S27- 72, mars 2007, doi: 10.1086/511159.
- **L. S. G. E. Howard, M. Sillis, M. C. Pasteur, A. V. Kamath, et B. D. W. Harrison,** « Microbiological profile of community-acquired pneumonia in adults over the last 20 years », *J. Infect.*, vol. 50, no 2, p. 107-113, févr. 2005, doi: 10.1016/j.jinf.2004.05.003.

- **Lazzerini PE, Laghi-Pasini F, Boutjdir M, Capecchi PL.** Commentary: systemic effects of IL-17 in inflammatory arthritis. *Front Cardiovasc Med* 2019;6:183.
- **Leophonte P-E, Birot P, Rouquet RM, Didier A.,** « Stratégie antibiotique probabiliste au cours des infections respiratoires basses de l'adulte (immunodéprimé exclu) Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS ed; 2000. ».
- **Lesley Black et Rita Selby, Elena Brnjac, Yulia Lin, Rita Selby, Carlyne Elbaz, Paula James, Karen Mo!at, Michelle Sholzberg, (2012).** Réseau universitaire de santé, Centre des sciences de la santé Sunnybrook, Université de Toronto, Hôpital général de Kingston, Programme de médecine de laboratoire, Région de Hamilton, Hôpital St. Michael.
- **Levi M, Thachil J, Iba T, et al.** Coagulation abnormalities and thrombosis in
- **Libby P, Ridker PM, Hansson GK.** Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature* 2011;473:317—25.
- **Libby P, Ridker PM.** Inflammation and atherosclerosis: role of Creactive protein in risk assessment. *Am J Med* 2004;116(Suppl 6A):9S—16S.
- **Linscheid P, Seboek D, Nylen ES, et al.** In vitro and in vivo calcitonin i geneexpression in Parenchymal cells : a novelproduct of human adipose tissue.*Endocrinology* 2003;144:557884.
- **Lockhart SM, O'Rahilly S.** When Two Pandemics Meet: Why Is Obesity Associated with Increased COVID-19 Mortality? *Med (N Y)* 2020;1:33-42.
- **Lucas C. Godoy MD, Ewan C. Goligher MD PhD, Patrick R. Lawler MD MSP, Arthur S. Slutsky MD MSc, Ryan Zarychanski MD MSc.** Citation : *CMAJ* 2020 October 5;192:E1156-61. Doi: 10.1503/cmaj.201240-f; diffusion hative le 17 aout 2020 Voir la version anglaise de l'article ici www.cmaj.ca/lookup/doi/10.1503/cmaj.201240.
- **Luzi L, Radaelli MG.** Influenza and Obesity: Its Odd Relationship and the Lessons for COVID-19 Pandemic. *Acta Diabetol* 2020;57:759-64.

M

- **M. A. Pfaller, A. F. Ehrhardt, et R. N. Jones,** « Frequency of pathogen occurrence and antimicrobial susceptibility among community-acquired respiratory tract infections in the respiratory surveillance program study: microbiology from the medical office practice environment », *Am. J. Med.*, vol. 111 Suppl 9A, p. 4S-12S; discussion 36S-38S, déc. 2001, doi: 10.1016/s0002-9343(01)01025-7.
- **M. Gharib et E. J. Stern,** « Radiology of pneumonia », *Med. Clin. North Am.*, vol. 85, no 6, p. 1461- 1491, x, nov. 2001, doi: 10.1016/s0025-7125(05)70391-6
- **M. J. Fine et al.,** « Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. A meta-analysis », *JAMA*, vol. 275, no 2, p. 134- 141, janv. 1996.
- **M. J. Fine et al.,** « Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. A meta-analysis », *JAMA*, vol. 275, no 2, p. 134-141, janv. 1996.

- **M. R. Hammerschlag**, « Chlamydia pneumoniae and the lung », *Eur. Respir. J.*, vol. 16, no 5, p. 1001-1007, nov. 2000, doi: 10.1183/09031936.00.16510010.
- **M. Woodhead et al.**, « Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections - Summary », *Clin. Microbiol. Infect.*, vol. 17, p. 1-24, nov. 2011, doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03602.x.
- **Maier CL, Truong AD, Auld SC, et al.** COVID-19-associated hyperviscosity: a link
- **Maier HE, Lopez R, Sanchez N, et al.** Obesity Increases the Duration of Influenza A Virus Shedding in Adults. *J Infect Dis* 2018;218:1378-82.
- **Masson**, « Infections respiratoires basses de l'adulte », *EM-Consulte*. <https://www.em-consulte.com/article/286210/infections-respiratoires-basses-de-l-adulte> (consulté le oct. 05, 2020).
- **Masson**, « Infections respiratoires basses de l'adulte », *EM-Consulte*. <https://www.em-consulte.com/article/286210/infections-respiratoires-basses-de-l-adulte> (consulté le oct. 05, 2020).
- **Mazo C, Borgatta B, Pont T, et al.** Procalcitonin accurately predicts lungtransplant adults with low risk of pulmonary graft dysfunction and intensive care mortality. *J Crit Care* 2018;44:142-7.
- **McGonagle D, O'donnell JS, Sharif K, et al.** Immune mechanisms of pulmonary
- **Meisner M.** Update on procalcitonin measurements. *Ann Lab Med* 2014;34:263-73.
- **Mélina Zerbatto, 2010.** Université de Lorraine, ddothesescontact@univlorraine.fr
- **Meschi S, Selleri M, Lalle E, et al.** Duration of Viral Shedding in Hospitalized Patients Infected with Pandemic H1N1. *BMC Infect Dis* 2011;11:140.
- **Ming Jin AIK. Procalcitonin** : uses in the clinical Laboratory for the diagnosis of sepsis. *Lab Med* 2010;41:173-7.
- **Miossec P, Korn T, Kuchroo VK.** Interleukin-17 and type 17 helper T cells. *N Engl J Med* 2009;361:888—98.
- **Miossec P.** Interleukine 17 et l'inflammation chronique : de la découverte au ciblage thérapeutique. *Bull Acad Natle Med* 2016;200:933—42.
- **Monteil V, Kwon H, Prado P, et al.** Inhibition of SARS-CoV-2 infections in engineered

N

- **N. Castro et J.-M. Molina**, « Infections respiratoires basses de l'adulte », *EMC - Pneumol.*, vol. 8, p. 1- 20, janv. 2011, doi: 10.1016/S1155-195X(11)50704-2.
- **N. Castro et J.-M. Molina**, « Infections respiratoires basses de l'adulte », *EMC - Pneumol.*, vol. 8, p. 1-20, janv. 2011, doi: 10.1016/S1155-195X(11)50704-2.
Nat Rev Immunol 2020;20:389-91.

- National Clinical Guideline Centre (UK), *Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Adults in Primary and Secondary Care*. London: Royal College of Physicians (UK), 2010.

O

- Of sepsis : relationship with the appropriateness of antibiotic therapy and the outcome. Crit Of therapeutically targeting coagulation and other host defense mechanisms.
- **Osmand AP, Friedenson B, Gewruz H , Painter RH, Hofmann T, Shelton .** Characterisation of C-reactive protein and the complement subcomponent Clq as homologous proteins displaying cyclic pentameric symmetry. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987;74:739-43.

P

- **P. D. Brown et S. A. Lerner**, « Community-acquired pneumonia », *Lancet Lond. Engl.*, vol. 352, no 9136, p. 1295-1302, oct. 1998, doi: 10.1016/S0140-6736(98)02239-9.
- **P. Moine, J. B. Vercken, S. Chevret, C. Chastang, et P. Gajdos**, « Severe community-acquired pneumonia. Etiology, epidemiology, and prognosis factors. French Study Group for Community-Acquired Pneumonia in the Intensive Care Unit », *Chest*, vol. 105, no 5, p. 1487-1495, mai 1994, doi: 10.1378/chest.105.5.1487. Patientswith COVID-19. *Lancet Haematol* 2020;7:e438-40.

Q

- **Q. Philippot, A. Dinh, et G. Voiriot**, « Antibiothérapie courte au cours de la pneumonie aiguë communautaire : revue de la littérature et perspectives », *Rev. Mal. Respir.*, vol. 37, no 1, p. 26-33, janv. 2020, doi: 10.1016/j.rmr.2019.10.006.

R

- **R. Bitterman, K. Hussein, L. Leibovici, Y. Carmeli, et M. Paul**, « Systematic review of antibiotic consumption in acute care hospitals », *Clin. Microbiol. Infect. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, vol. 22, no 6, p. 561.e7-561.e19, juin 2016, doi: 10.1016/j.cmi.2016.01.026.
- **R. Ferrer et al.**, « Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program », *Crit. Care Med.*, vol. 42, no 8, p. 1749-1755, août 2014, doi: 10.1097/CCM.0000000000000330.
- **R. Guthrie**, « Community-acquired lower respiratory tract infections: etiology and treatment », *Chest*, vol. 120, no 6, p. 2021-2034, déc. 2001, doi: 10.1378/chest.120.6.2021.
- **R. M. Shah, S. Gupta, E. Angeid-Backman, et J. O'Donnell**, « Pneumococcal pneumonia in patients requiring hospitalization: effects of bacteremia and HIV seropositivity on radiographic appearance », *AJR Am. J. Roentgenol.*, vol. 175, no 6, p. 1533- 1536, déc. 2000, doi: 10.2214/ajr.175.6.1751533.

- **Robert M, Miossec P.** Effects of Interleukin 17 on the cardiovascular system. *Autoimmun Rev* 2017;16:984—91.
- **Rutkowski JM, Stern JH, Scherer PE.** The Cell Biology of Fat Expansion. *J Cell Biol* 2015;208:501-12.

S

- **S. A. Worthy, J. D. Flint, et N. L. Müller,** « Pulmonary complications after bone marrow transplantation: high-resolution CT and pathologic findings. », *RadioGraphics*, vol. 17, no 6, p. 1359- 1371, nov. 1997, doi: 10.1148/radiographics.17.6.9397451
- **S. B. Greenberg,** « Viral respiratory infections in elderly patients and patients with chronic obstructive pulmonary disease », *Am. J. Med.*, vol. 112 Suppl 6A, p. 28S-32S, avr. 2002, doi: 10.1016/s0002-9343(01)01061-0.
- **S. Ewig,** « Community-acquired pneumonia: definition, epidemiology, and outcome », *Semin. Respir. Infect.*, vol. 14, no 2, p. 94-102, juin 1999.
- **S. Jain, S. R. Benoit, J. Skarbinski, A. M. Bramley, L. Finelli, et for the 2009 P. I. A. (H1N1) V. H. I. Team,** « Influenza-Associated Pneumonia Among Hospitalized Patients With 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) Virus—United States, 2009 », *Clin. Infect. Dis.*, vol. 54, no 9, p. 1221- 1229, mai 2012, doi: 10.1093/cid/cis197.
- **S. Jain, S. R. Benoit, J. Skarbinski, A. M. Bramley, L. Finelli, et for the 2009 P. I. A. (H1N1) V. H. I. Team,** « Influenza-Associated Pneumonia Among Hospitalized Patients With 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) Virus—United States, 2009 », *Clin. Infect. Dis.*, vol. 54, no 9, p. 1221-1229, mai 2012, doi: 10.1093/cid/cis197.
- **S. Jouneau et al.,** « Management of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Guidelines from the Société de pneumologie de langue française (summary) », *Rev. Mal. Respir.*, vol. 34, no 4, p. 282- 322, avr. 2017, doi: 10.1016/j.rmr.2017.03.034.
- **S. Jouneau et al.,** « Management of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Guidelines from the Société de pneumologie de langue française (summary) », *Rev. Mal. Respir.*, vol. 34, no 4, p. 282-322, avr. 2017, doi: 10.1016/j.rmr.2017.03.034.
- **S. Jouneau et al.,** « Management of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Guidelines from the Société de pneumologie de langue française (summary) », *Rev. Mal. Respir.*, vol. 34, no 4, p. 282-322, avr. 2017, doi: 10.1016/j.rmr.2017.03.034.
- **S. L. Primack et N. L. Müller,** « High-resolution computed tomography in acute diffuse lung disease in the immunocompromised patient », *Radiol. Clin. North Am.*, vol. 32, no 4, p. 731- 744, juill. 1994.

- **S. R. Kini**, « Pulmonary Involvement in Immunocompromised Hosts », in *Color Atlas of Pulmonary Cytopathology*, S. R. Kini, Éd. New York, NY: Springer, 2002, p. 175-180.
- **S. Timsit**, « 36 - Bronchite aiguë », in *Urgences Pédiatriques (Cinquième Édition)*, G. Chéron, Éd. Paris: Elsevier Masson, 2018, p. 319- 322.
- **Schuetz P, Albrich W, Mueller B.** Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: Past, present and future. *BMC Med* 2011;9:107.
- **Slaats J, Ten Oever J, van de Veerdonk FL, Netea MG.** IL-1beta/IL-6/CRP and IL-18/ferritin: distinct inflammatory programs in infections. *PLoS Pathog* 2016;12:e1005973.
- **Smith et al. ; 2021.** Smith P, Charafeddine R, Drieskens S, De Pauw R, De Ridder K, Demarest S, Van Cauteren D. Etude COVIMPACT : COVID long et ses implications physiques, mentales et sociales – Résultats du suivi à 3 mois. Bruxelles, Belgique. Décembre 2021. Numéro de dépôt : D/2021/14.440/84 DOI : <https://doi.org/10.25608/wa2y-cs24>.
- **Summer R, Fiack CA, Ikeda Y, et al.** Adiponectin Deficiency: A Model of Pulmonary Hypertension Associated with Pulmonary Vascular Disease. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2009;297:L432-8.

T

- **T. Franquet**, « Imaging of Community-acquired Pneumonia », *J. Thorac. Imaging*, vol. 33, no 5, p. 282- 294, sept. 2018, doi: 10.1097/RTI.0000000000000347.
- **T. Franquet**, « Imaging of pneumonia: trends and algorithms », *Eur. Respir. J.*, vol. 18, no 1, p. 196- 208, juill. 2001, doi: 10.1183/09031936.01.00213501.
- **T. M. File**, « Community-acquired pneumonia », *Lancet Lond. Engl.*, vol. 362, no 9400, p. 1991-2001, déc. 2003, doi: 10.1016/S0140-6736(03)15021-0.
- **T. Seemungal et al.**, « Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease », *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 164, no 9, p. 1618-1623, nov. 2001, doi: 10.1164/ajrccm.164.9.2105011.
- **T. Welte, A. Torres, et D. Nathwani**, « Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe », *Thorax*, vol. 67, no 1, p. 71-79, janv. 2012, doi: 10.1136/thx.2009.129502.
- **Tang N, Li D, Wang X, et al.** Abnormal coagulation parameters are associated
- **Tchernof A, Despres JP.** Pathophysiology of Human Visceral Obesity: An Update. *Physiol Rev* 2013;93:359-404.
- **Teuwen L-A, Geldhof V, Pasut A, et al.** COVID-19: the vasculature unleashed.

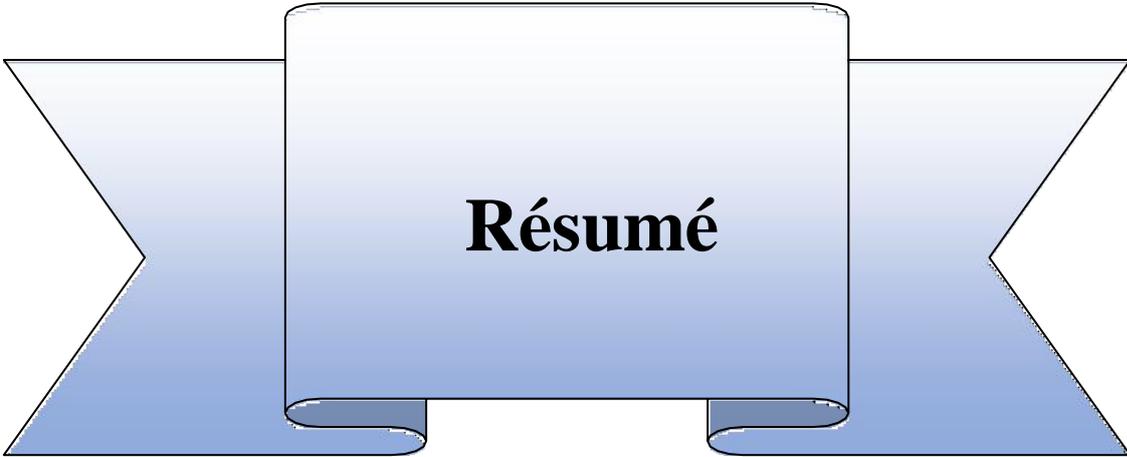
V

- **V. gabai - Amsellem, D.borderte, G ekindjian.** Dosage de la protéine C réactive par méthode immunoenzymologique non compétitive en deux temps. *Immunoanal Biol Spéc* 1997;18:85-88.

- **V. Gant et S. Parton**, « Community-acquired pneumonia », *Curr. Opin. Pulm. Med.*, vol. 6, no 3, p. 226-233, mai 2000, doi: 10.1097/00063198-200005000-00011.
- **Van der Heijden DJ, van Leeuwen MAH, Janssens GN, et al.** Body Mass Index Is Associated With Microvascular Endothelial Dysfunction in Patients with Treated Metabolic Risk Factors and Suspected Coronary Artery Disease. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e006082. 27 Willson C, Watanabe M, Tsuji-Hosokawa A, Makino A. Pulmonary Vascular Dysfunction in Metabolic Syndrome. *J Physiol* 2019;597:1121-41.
- **Varga Z, et al.** Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 2020;395:1417—8.
- **Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al.** Endothelial cell infection and endotheliitis
- **Vidal France, 2020.** « <http://www.vidal.fr/includes/javascript/vidal/widget/widget-et-vidal.js> »
- **Vigushin DM, Pepys MB, Hawkins PN.** Metabolic and scintigraphic studies of radioionoted human C-reactive protein in health and disease. *J Clin Invest* 1993;90:1351-7.
- **Vilahur G, Ben-Aicha S, Badimon L.** New Insights into the Role of Adipose Tissue in Thrombosis. *Cardiovasc Res* 2017;113:1046-54.

W

- **Wolbink GJ, Brower MC, Buysmann S, Ten berge IJM, Hack CE.** CRP mediated activation complement in vivo. Assessment by measuring circulating complement C-reactive proteins complexes. *J Immunol* 1996;157:473-9.Y
- **Young B, Gleeson M, Cripps, AW.** C - reactive protein: a critical review. *Pathology* 1991;23:118-24.
- **Zhang Q, et al.** Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. *Science* 2020;370, <http://dx.doi.org/10.1126/science.abd4570>.
- **Winn-Deen E S, David H, Sigler G, y Chavez R.** *Clin Chem*1988;34:2005.



Résumé :

Les infections respiratoires basses forment un problème dans la santé public, elles sont causées par l'attaque des différentes pathogènes. L'organisme réagit contre ces attaque par l'augmentation de taux des protéines d'inflammation comme : CRP ; PCT ; fibrinogène ; cytokines ..., ce travail sert à expliquer les modifications biochimiques et immunologique expliquant les signes neurologiques et extrarésiratoires dans le covid long.

Une étude rétrospective et prospective basée sur deux familles de douze patients ayant été infectées par le virus SARS-cov2. les signes clinique les plus fréquents lors de la première période sont : la fatigue (66,66%) ; céphalée (50%) ; la fièvre (58,33%), lors de la deuxième période les signes les plus fréquents sont : le toux (100%) ; la persistance de la fatigue (66,66%) ; la fièvre et la céphalée avec des proportion égales ,dans la période post covid il y a une apparition des nouveaux signes chez certain patient comme : l'amnésie ;trouble d'humeur ; la fatigue ; essoufflement, en ce qui concerne les paramètres biologiques lors de la première infection le taux de : l'hémoglobine ; lymphocytes et les neutrophiles dépasse la valeur normal chez certain patient , il est apparu l'effet de l'obésité sur les valeur de :CRP ; créatinine ; glycémie ; D-dimère , et la persistance d'infection chez les patients obèses .

Mot clés : infection respiratoire basse,,Inflammation,CRP ,PCT, fibrinogène,Cytokines,Virus SARS-cov2,Hémoglobine ,Lymphocytes ,Neutrophiles ,Créatinine, Glycémie ,D-dimère.

Abstract:

Lower respiratory infections are a public health problem, they are caused by the attack of different pathogens .the body reacts against these attacks by increasing the level of inflammation proteins such as :C-reactive protein,PCT , fibrinogen,cytokines, this work serves to explain the biochemical and immunological modifications explaining the neurological and extrarésiratory signs in long covid.

A retrospective and prospective study based on two families of twelve patients who were infected with the SARS-cov2 virus .the most frequent clinical signs during the first period are: : tiredness (66.66%); headache (50%); fever (58.33%), during the second period the most frequent signs are: the cough (100%); the persistence of tiredness (66.66%); fever and headache with equal proportions, in the post covid period there is an appearance of new signs in some patients such as: amnesia; mood disorder; tiredness ; shortness of breath, with regard to the biological parameters during the first infection: the rate of: hemoglobin; lymphocytes and the neutrophils exceeds the normal value in some patients, it appeared the effect of obesity on the value of: CRP; creatinin; blood sugar; D-dimer, and the persistence of infection in obese patients.

Key word :

Lower respiratory infections, C-reactive proteine. PCT.fibrinogen.cytokines.SARS-cov2 virus.blood sugar.D-dimer

ملخص:

تعد التهابات الجهاز التنفسي المنخفضة مشكلة صحية عامة، وتسببها هجوم مسببات الأمراض المختلفة. يتفاعل الجسم ضد هذه الهجمات عن طريق زيادة مستوى بروتينات الالتهاب مثل: بروتين سي تفاعلي، بروكالسيتونين، فيبرينوجين، سيتوكينات الخ. هذا العمل يهدف الى شرح التعديلات البيو كيميائية والمناعية موضعاً الاعراض العصبية والخارجية في الجهاز التنفسي لفيروس كورونا الطويل المدى.

هذه الدراسة استرجاعية واستباقية تستند إلى عائلتين من اثني عشر مريضاً أصيبوا بفيروس كورونا. أكثر العلامات السريرية شيوعاً خلال الفترة الأولى هي: التعب (66.66%)؛ صداع (50%). الحمى (58.33%) خلال الفترة الثانية أكثر الأعراض شيوعاً هي: السعال (100%)؛ استمرار التعب (66.66%)؛ الحمى والصداع بنسب متساوية، في فترة ما بعد المرض ظهرت علامات جديدة لدى بعض المرضى مثل: فقدان الذاكرة، اضطراب المزاج. التعب؛ ضيق في التنفس بسبب العوامل البيولوجية أثناء الإصابة الأولى: معدل: الهيموجلوبين. الخلايا الليمفاوية؛ العدلات، يتجاوز القيمة العادية عند بعض المرضى ظهر تأثير السمعة على قيمة: برتين سي التفاعلي؛ الكرياتينين. نسبة سكر الدم؛ دي دايمر، واستمرار الإصابة عند مرضى السمعة.

كلمات مفتاحية: التهابات الجهاز التنفسي المنخفضة. بروتين سي التفاعلي. بروكالسيتونين. فيبرينوجين. سيتوكينات. فيروس كورونا. هيموجلوبين. اللفوايات. العدلات. نسبة السكر في الدم. دي دايمر.