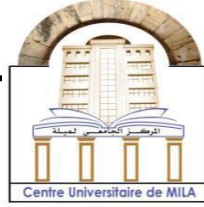


الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



N° Réf : .....

Centre Universitaire Abd Elhafid Boussouf- Mila

Institut des Sciences et de la Technologie

Département des Sciences de la Nature et de la Vie

Mémoire préparé en vue de l'obtention du diplôme de

**Master**

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Biochimie appliquée

**Thème**

**Quantification de réponse immunitaire contre le  
coronavirus dans la région de Ferdjioua - Mila**

Présentée par :

☞ DJEBAILI Lamis

☞ AZZIOUNE Sara

☞ GUERMICHE Sarra

Devant le jury composé de :

Président : BOURAS Ouassila

MCB

Centre Universitaire de Mila

Examineur : KEHILI Housseem Eddine

MCB

Centre Universitaire de Mila

Promoteur : BOUSBIA Sabri

MCB

Centre Universitaire de Mila

Année Universitaire: 2021 / 2022

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



N° Réf : .....

**Centre Universitaire Abd Elhafid Boussouf- Mila**

Institut des Sciences et de la Technologie

Département des Sciences de la Nature et de la Vie

**Mémoire préparé en vue de l'obtention du diplôme de**

**Master**

**Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie**

**Filière : Sciences Biologiques**

**Spécialité : Biochimie appliquée**

**Thème**

**Quantification de réponse immunitaire contre le  
coronavirus dans la région de Ferdjioua - Mila**

**Présentée par :**

☞ **DJEBAILI Lamis**

☞ **AZZIOUNE Sara**

☞ **GUERMICHE Sarra**

**Devant le jury composé de :**

**Président : BOURAS Ouassila**

**MCB Centre Universitaire de Mila**

**Examineur : KEHILI Housseem Eddine**

**MCB Centre Universitaire de Mila**

**Promoteur : BOUSBIA Sabri**

**MCB Centre Universitaire de Mila**

**Année Universitaire: 2021 / 2022**

# Remerciement

*Nous tenons tout d'abord à remercier Dieu le tout puissant et miséricordieux qui nous a aidées et guidées vers le chemin du savoir*

\*\*\*\*\*

*Nous adressons notre remerciement à monsieur BOUSBIA Sabri, l'encadrant de notre mémoire pour l'effort fourni et pour ses précieux conseils, sa confiance et sa persévérance dans le suivi, tout au long de la réalisation de ce travail. Nos vifs remerciements pour les membres du jury à commencer par Madame BOURAS Ouassila qui nous a fait l'honneur de présider notre jury et monsieur KEHLI Housseem Eddine d'avoir accepté d'examiner ce modeste travail.*

*Nous adressons également nos remerciements, à tous nos enseignants, qui nous ont données les bases de la science.*

*Nous tenons à remercier chaleureusement le Dr MIROUH Habib, le directeur de laboratoire d'analyses médicales (LAM, Ferdjioua-Mila) qui nous a accepté au niveau de son laboratoire et pour la liberté qu'il nous laisse prendre.*

*Nous remercions toute l'équipe de laboratoire (LAM)*

*Nous remercions aussi toute personne qui participé de près ou de loin pour l'accomplissement de ce modeste travail.*

*A tous, nous disant Merci*



# *Dédicaces*



*Nous remercions notre Dieu le tout puissant qui nous a aidés à réaliser ce travail modeste.*

*Je dédie ce travail avec amour et fierté :*

*A celle qui j'aime le plus au monde : ma très chère et merveilleuse MAMAN*

*le symbole de la tendresse et la gentillesse :*

*«Rahima»*

*A celui qui nous a protégé et nous appris comment vivre, a mon très chère*

*PERE :*

*«Abdeyamine»*

*A mes chères sœurs : Ibtissam, Zeinab et Aicha*

*A mon chère frère : ABD Errahmane*

*A tous les membres de ma famille*

*A toute personne ayant contribué de près ou de loin à la réalisation de ce modeste travail*

*Lamis*



# Dédicaces



*Avant tout, je remercie le dieu tout puissant qui m'a donnée la santé, la force, le courage et la volonté pour réaliser ce travail.*

*Je dédie ce travail*

*A mon très cher père **AISSA**, source d'amour, d'affection, de Générosité et de sacrifices. Tu étais toujours là près de moi pour me soutenir, m'encourager et me guider avec tes précieux conseils. Que ce travail soit Le témoignage des sacrifices, que vous n'avez cessé de déployer pour mon éducation. Aucune dédicace ne saurait exprimer*

*l'amour et*

*L'admiration que je porte au grand homme que vous êtes. Puisse Dieu le tout puissant, vous préserve et vous accorde santé longue vie et bonheur.*

*A ma très chère mère **SALIMA**, A la plus belle créature que Dieu a créé sur terre, source de ma vie, la femme idéale, le symbole du Courage, de l'amour, la tendresse et le sacrifice, qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi. Vous m'avez toujours poussée à devenir meilleure chaque jour. Que vous trouvez ici le témoignage de ma gratitude et ma profonde affection. Puisse Dieu le tout puissant t'accorde santé, longue vie et bonheur.*

*A mes très chers frères **NOUR-EDDINE, OUSSAMA**.*

*Merci pour vos sacrifices, ton soutien, ta gentillesse sans égal et ton amour.*

*A toutes les personnes, qui de loin ou de près ont m'apporter le soutien nécessaire à l'élaboration de ce travail.*

**Sara**

# *Dédicaces*

*A mon Dieu le tout puissant  
Qui m'a donné la volonté et la patience, qui m'a toujours soutenue et fortifié  
dans mon parcours scolaire.  
C'est à Dieu que je dois ce succès aujourd'hui.*

*A ma très chère mère Malika  
Quoique je fasse ou que je dise, je ne saurai point te remercier comme il se  
doit. Ton affection me couvre, ta bienveillance me guide et ta présence à mes  
côtés a toujours été ma source de force pour affronter les différents obstacles.*

*A mon très cher père Maamer  
Tu as toujours été à mes côtés pour me soutenir et m'encourager.  
Que ce travail traduit ma gratitude et mon affection.*

*A mes adorables sœurs Romaiassa, Ibtihal et Israe*

*A mon petit poussin Wassim, mon neveu.  
Que Dieu lui donne une longue et joyeuse vie*

*Sarra*

**Table de matière**

**Liste des tableaux..... I**  
**Liste des figures..... I**  
**Liste des abréviations..... III**  
**Introduction..... 1**

**Chapitre 1 : Les infections liées au coronavirus**

**1. LES INFECTIONS LIEES AU CORONAVIRUS : .....3**  
 1.1 LE CORONAVIRUS DU SYNDROME RESPIRATOIRE AIGU SEVERE (SARS-COV) :.....3  
 1.2 LE CORONAVIRUS DU SYNDROME RESPIRATOIRE DU MOYEN-ORIENT (MERS-COV) :....4  
**2. INFECTION LIEE AU SARS-COV-2 : .....4**  
 2.1 SYMPTOMES :.....4  
 2.2 TRANSMISSION :.....5  
 2.2.1 LA TRANSMISSION PAR LES GOUTTELETTES :.....5  
 2.2.2 INTERACTION AVEC SURFACES ET OBJETS CONTAMINES (FOMITES) :.....6  
 2.2.3 AUTRES VOIES DE TRANSMISSION : .....6  
 2.3 PERIODE D’INCUBATION : .....7  
**3. GENERALITES SUR LES CORONAVIRUS :.....7**  
 3.1 DEFINITION : .....7  
 3.2 HISTORIQUE : .....7  
**3.3 CLASSIFICATION :.....8**  
 3.4 ORIGINE :.....9  
**4. GENERALITES SUR LE COVID-19 : .....10**  
 4.1 HISTORIQUE : .....10  
 4.2 CLASSIFICATION DU SARS-COV-2 :.....11  
 4.3 STRUCTURE :.....11  
 4.3.1 LA GLYCOPROTEINE S :.....12  
 4.3.2 LA PROTEINE M : .....12  
 4.3.3 LA PROTEINE E : .....13  
 4.3.4 LA PROTEINE N : .....13  
 4.4 GENOME ET PHYLOGENIE :.....13  
 4.5 DIAGNOSTIC :.....18  
 4.5.1 DIAGNOSTIC CLINIQUE : .....18

---

4.5.1.1	Les manifestations digestives (gastro-intestinales) :	18
4.5.1.2	Les manifestations ORL :	18
4.5.1.3	Les manifestations cardiovasculaires :	19
4.5.1.4	Les manifestations neurologiques:	19
4.5.1.5	Les manifestations rénales:	19
4.5.1.6	Manifestations hématologiques :	19
4.5.1.7	Les manifestations hépatiques :	20
4.5.2	DIAGNOSTIC MICROBIOLOGIE :	20
4.5.2.1	La Polymérase Chain Réaction ou PCR :	21
4.5.2.2	Test antigénique :	21
4.5.2.3	Tests sérologiques :	22
4.5.2.4	Radiographique :	22
4.5.2.5	La tomодensitométrie (scanner) :	23
4.6	LES FACTEURS DE RISQUES :	23
4.6.1	L'AGE :	23
4.6.2	LE SEXE MASCULIN :	24
4.6.3	LES COMORBIDITES :	24
4.6.3.1	Le diabète :	24
4.6.3.2	Hypertension artérielle et maladies cardiovasculaires :	25
4.6.3.3	Maladies respiratoires chroniques :	25
4.7	POTENTIELS TRAITEMENTS :	25
4.7.1	LES ANTIVIRAUX :	25
4.7.2	LES ANTIBIOTIQUES :	25
4.7.3	LES CORTICOSTEROÏDES :	26
4.7.4	LES ANTICOAGULANTS :	26
4.7.5	L'OXYGENOTHERAPIE :	26
4.7.6	COMPLEMENTS ALIMENTAIRES :	27
4.7.6.1	Vitamine C (Acide ascorbique) :	27
4.7.6.2	ZINC :	27
4.7.6.3	Vitamine D :	27
4.8	PREVENTION :	27
4.9	LES VACCINS :	28
4.9.1	ASTRAZENECA :	28



4.9.2	SPOUTNIK : .....	28
4.9.3	SINOPHARM ET SINOVAC: .....	29
4.9.4	MODERNA ET PFIZER: .....	29
<b>Chapitre 2 : Réponse Immunitaire au coronavirus</b>		
<b>1.</b>	<b>PATHOGENESE DES INFECTIONS A COVID-19 : .....</b>	<b>29</b>
1.1	PHYSIOPATHOLOGIE DU COVID-19 : .....	29
1.1.1	VOIES RESPIRATOIRES SUPERIEURES : .....	29
1.1.2	VOIES RESPIRATOIRES INFERIEURES : .....	29
1.1.3	PHASE ASYMPTOMATIQUE : .....	30
1.1.4	INVASION ET INFECTION DES VOIES RESPIRATOIRES SUPERIEURES .....	30
1.1.5	INFECTION DES VOIES RESPIRATOIRES INFERIEURES ET PROGRESSION AU SDRA : .....	30
1.1.6	LE CYCLE VIRAL DU SARS-COV-2 : .....	31
1.1.7	ENTREE VIRALE : .....	31
1.1.7.1	Liaison entre les récepteurs : .....	31
1.1.7.2	La fusion membranaire : .....	32
1.1.8	REPLICATION : .....	32
1.1.9	SECRETION ET LIBERATION DES VIRIONS : .....	32
<b>2.</b>	<b>REPONSE IMMUNITAIRE : .....</b>	<b>33</b>
2.1	REPONSE IMMUNITAIRE INNEE : .....	33
2.1.1	RECEPTEURS DE L'IMMUNITE INNEE : .....	33
2.1.2	DEREGLEMENT DES COMPOSANTES DE L'IMMUNITE INNEE DANS LE COVID-19 : .....	34
2.1.2.1	Monocytes et macrophages : .....	34
2.1.2.2	Les cellules dendritiques : .....	35
2.1.2.3	Les cellules NK : .....	35
2.1.2.4	Les neutrophiles : .....	36
2.1.2.5	Activation du complément : .....	36
2.2	REPONSE IMMUNITAIRE ADAPTATIVE : .....	37
2.2.1	DEREGLEMENT DES COMPOSANTES DE L'IMMUNITE ADAPTATIVE DANS LE COVID-19 : ...	37
2.2.1.1	Lymphocytes T CD4+ : .....	37
2.2.1.2	Lymphocytes T CD8+ : .....	37
2.2.1.3	Lymphocytes B : .....	38
2.2.1.4	La tempête de cytokines : .....	38
<b>3.</b>	<b>EXERCICE PHYSIQUE ET SYSTEME IMMUNITAIRE : .....</b>	<b>39</b>

<b>4. VITAMINE D ET SYSTEME IMMUNITAIRE :</b>	<b>40</b>
<b>5. PLANTES MEDICINALES CONTRE LA COVID-19 :</b>	<b>41</b>
<b>Chapitre 3 : Matériel et Méthodes</b>	
<b>1. LIEU DE TRAVAIL :</b>	<b>43</b>
<b>2. PRESENTATION DE LABORATOIRE MIROUH D'ANALYSES MEDICALES 'LAM' :</b>	<b>43</b>
<b>3. POPULATION D'ETUDE :</b>	<b>44</b>
<b>4. DIAGNOSTIC MICROBIOLOGIQUE DU COVID-19 PAR SEROLOGIE :</b>	<b>44</b>
4.1 MODE OPERATOIRE :	44
4.1.1 LE PRELEVEMENT SANGUIN :	44
4.1.2 PREPARATION DE L'ECHANTILLON :	44
4.1.3 LA LECTURE :	45
4.1.4 INTERPRETATION DES RESULTATS :	46
4.1.4.1 IgM négative, IgG négative :	46
4.1.4.2 IgM positive, IgG négative :	46
4.1.4.3 IgM positive, IgG positive :	46
4.1.4.4 IgM négative, IgG positive :	47
<b>5. SEROLOGIE INFLAMMATOIRE:</b>	<b>47</b>
<b>6. ANALYSES BIOCHIMIQUES:</b>	<b>47</b>
6.1 LA LDH:	47
6.2 D-DIMER:	47
6.3 FERRITINE:	47
6.4 LA TROPONINE:	48
6.5 CREATININEMIE:	48
6.6 L'HEMOGLOBINE GLYQUEE OU HBA1C:	48
6.7 LA GLYCEMIE:	48
6.8 VITAMINE D:	48
6.9 TRIGLYCERIDES:	49
6.10 ACIDE URIQUE:	49
6.11 UREE SANGUIN (UREMIE):	49
6.12 IONOGRAMME :	49
6.13 LA CREATINE KINASE OU CREATINE PHOSPHOKINASE (CK/CPK):	50
6.14 LES TRANSAMINASES (TGO-TGP):	50

6.15	LA NUMERATION FORMULE SANGUINE (NFS): .....	50
6.16	LA VITESSE DE SEDIMENTATION OU VS:.....	50
6.17	TAUX DE PROTHROMBINE (TP) :.....	50
<b>7.</b>	<b>ANALYSE STATISTIQUE: .....</b>	<b>51</b>
<b>Chapitre 4 : Résultats</b>		
<b>1.</b>	<b>PATIENTS ET DONNES CLINIQUES :.....</b>	<b>52</b>
<b>2.</b>	<b>ANALYSE COMPARATIVE DES PARAMETRES CLINIQUES SELON LE SEXE :.....</b>	<b>56</b>
<b>3.</b>	<b>ANALYSE COMPARATIVE DES PARAMETRES CLINIQUES SELON LE VARIANT DU CORONAVIRUS : .....</b>	<b>58</b>
<b>Chapitre 5 : Discussion</b>		
	<b>DISCUSSION : .....</b>	<b>64</b>
	<b>CONCLUSION :.....</b>	<b>69</b>
	<b>REFERENCE BIBLIOGRAPHIQUES : .....</b>	<b>70</b>

Annexes

Résumé

## Liste des tableaux

Tableau n°	Titre	Page
1	Symptômes de la Covid-19	5
2	Classification du SARS-Cov-2	11
3	Nombre de cas d'infections au SARS-Cov-2 selon la tranche d'âge	53
4	Les paramètres cliniques de tous les patients d'infections au SARS-Cov-2	55
5	Comparaison des paramètres cliniques selon le sexe	57
6	Etude de la réponse immunitaire selon les vagues	61

## Liste des figures

Figure n°	Titre	Page
1	Transmission des gouttelettes	6
2	Image au microscope électronique du coronavirus dans une cellule	7
3	La classification taxonomique et les positions des sept HCov connus	9
4	Hôtes et conséquences de l'infection humaine par le coronavirus	10
5	Structure de SARS-Cov-2	12
6	La structure du génome du SARS-Cov-2	14
7	Arbre phylogénétique des séquences complètes du génome du SARS-Cov-2, du SARS-Cov et d'autres bêta coronavirus	15
8	Diagramme schématique de la protéine de pointe (S) du coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-Cov) et du SARS-Cov-2	17
9	Manifestations cliniques de Covid-19	19
10	Coupe sagittale des voies aériennes supérieures illustrant les modalités de réalisation d'un prélèvement rhino-pharyngé avec un écouvillon	20
11	Résultat d'un test rapide antigénique pour le dépistage du SARS-Cov-2 (positif et négatif)	21
12	Radiographie du thorax chez un patient Covid-19	22
13	Modèle typique du Covid-19 au scanner	22

<b>14</b>	Voies respiratoires supérieures et inférieures	<b>29</b>
<b>15</b>	SDRA dans les infections sévères au SARS-Cov-2	<b>31</b>
<b>16</b>	Schéma représentatif du cycle viral du SARS-Cov-2.	<b>33</b>
<b>17</b>	Activation des Toll-Like Receptors	<b>34</b>
<b>18</b>	Induction des NET par les neutrophiles par infection par le SARS-Cov-2	<b>36</b>
<b>19</b>	Immunopathologie du Covid-19	<b>38</b>
<b>20</b>	Implications Cliniques de l'Immunopathologie induite par le SRAS-Cov2	<b>39</b>
<b>21</b>	Localisation de laboratoire	<b>43</b>
<b>22</b>	La commune de FERDJIOUA	<b>43</b>
<b>23</b>	Echantillon sanguin avant et après centrifugation	<b>45</b>
<b>24</b>	Support du tube spécial à l'appareil snibe Maglumi 2000	<b>45</b>
<b>25</b>	Appareil snibe Maglumi 2000	<b>45</b>
<b>26</b>	Résultats de sérologie IgM-IgG sous forme d'un tableau	<b>46</b>
<b>27</b>	Nombre des épisodes d'infections au SARS-cov-2 selon le sexe	<b>52</b>
<b>28</b>	Nombre de cas d'infections au SARS-Cov2 selon la tranche d'âge	<b>52</b>
<b>29</b>	Etude de la réponse immunitaire des IgM et IgG par graph pad	<b>53</b>
<b>30</b>	Etude de la réponse immunitaire selon la tranche d'âge.	<b>54</b>
<b>31</b>	Etude de la réponse immunitaire des IgM et IgG chez les femmes et les hommes par graph pad	<b>56</b>
<b>32</b>	Nombre de cas d'infections au SARS-Cov-2 selon les vagues	<b>59</b>
<b>33</b>	Etude de la réponse immunitaire des IgM et IgG selon les variants de coronavirus par graph pad	<b>59</b>
<b>34</b>	Etude de la réponse immunitaire selon les vagues	<b>60</b>
<b>35</b>	Etude de la réponse immunitaire des IgM selon les vagues chez les hommes et les femmes	<b>60</b>
<b>36</b>	Etude de la réponse immunitaire des IgG selon les vagues chez les hommes et les femmes	<b>61</b>

### Liste des abréviations :

**2019-nCov** : Nouveau coronavirus 2019.

**3CLpro** : Protéase de type chymotrypsine.

**ACE2** : Enzyme de conversion de l'angiotensine 2.

**ACS** : Le syndrome coronarien aigu.

**ADN** : Acide désoxyribonucléique.

**ADNc** : Acide désoxyribonucléique complémentaire.

**ALAT** : Alanine amino-transférase.

**ARN** : Acide ribonucléique.

**ASAT** : Aspartateamino-tranférase.

**BALF** : Liquide broncho-alvéolaire.

**BPCO** : Maladie pulmonaire obstructive chronique.

**CCL2** : Chemokine Ligand 2.

**CCMH** : Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine.

**CD** : Cellule dendritique.

**CK** : Créatine kinase.

**CMH** : Complexe majeur d'histocompatibilité.

**Cov** : Coronavirus.

**Covid-19** : Coronavirus disease 2019.

**CPK** : Créatine phosphokinase.

**CRP** : Protéine c réactive.

**CRT** : Complexe de transcription et de réplication.

**CSG** : Coronaviridae Study group.

**CTD** : Domaine C-terminal.

**CXCL10** : Ligand 10 de chimokine a motif C-X-C.

**CXCR2** : Chimiokine Receptor 2.

**DAMP** : Damage associated molecular pattern.

**DTM** : Double trunk mask.

**E**: Protéine d'enveloppe .

**ERGIC** : Endoplasmic reticulum Golgi intermediate compartment.

**FCov**: Coronavirus félin.

**GM-CSF** : Granulocyte macrophage colony stimulating factor.

**HbA1c** : Hémoglobine glyquée.

**HBPM** : Héparine de bas poids moléculaire.

**HCov** : Human coronavirus.

**HCov-229E**: Human coronavirus 229E.

**HCov-HKU1** : Human coronavirus Hong kong university 1.

**HCov-NL63** : Human coronavirus Nether land 63.

**HCov-OC43** : Human coronavirus organ culture 43.

**HE** : Hémoglobine estérase.

**IBV** : Infectious Bronchitis Virus.

**IDR** : Région intrinsèquement dispersé.

**IFN** : Interférons.

**IgG** : Immunoglobuline de type G.

**IgM** : Immunoglobuline de type M.

**IL-1** : Interleukine 1.

**IL-6** : Interleukine 6.

**IL-8** : Interleukine 8.

**IMC** : Indice de masse corporelle.

**IRA** : Lésion rénale aiguë

**JAK-STAT** : Janus Kinase Signal transducer and activator of transcription.

**LDH** : lactate déshydrogénase.

**M** : protéine de membrane.

**MASP** : Sérine protéase associé à la lectine.

**MCP** : Métacarpo-phalangienne

**MERS** : Syndrome respiratoire de moyen orient.

**MERS-Cov** : Coronavirus du Syndrome respiratoire de moyen orient.

**MIP** : Protéine inflammatoire des macrophages.

**N** : Nucléoprotéine.

**NET** : Neutrophil Extracellular Traps.

**NFS** : Numération formule sanguine.

**NiRAN** : Nucléotidyl transférase.

**NK**: Natural killers.

**Nsps** : Protéine non structurales.

**NTD** : Domaine aminoterminal.

**OMS** : Organisation mondiale de la santé.

**ORF**: Open reading frame «cadres de lectures ouverts ».

**ORL** : oto-rhino-laryngologiques.

**PAMP** : Pathogen associated molecular patterns.

**PCR** : Polymérase chain réaction.

**PP** : Polyprotein.

**Pp1a** : Polyprotéine 1a.

**Pp1ab** : Polyprotéine 1ab.

**PRR** : Pattern recognition receptors.

**RBD** : Domaine récepteur-grippant.

**RDB** : Récepteur binding domaine.

**RdRp** : RNA dependent RNA polymérase.

**RDW** : red cell distribution width.

**ROS** : Robot operating system.

**RT-PCR** : Réaction en chaîne par polymérase en temps réel.

**S** : Protéine Spike.



**SARS** : Syndrome respiratoire aigu sévère.

**SARS-Cov -2** : Coronavirus du Syndrome respiratoire aigu sévère.

**SARS-Cov** : Coronavirus du Syndrome respiratoire aigu sévère.

**SDRA** : Syndrome de détresse respiratoire aigüe.

**TCMH** : Teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine.

**TDM** : Tomodensitmétrie.

**TDR** : Tests de diagnostic rapide.

**TEV** : Thrombo-embolie veineuse.

**TGEV** : Coronavirus de la gastro-entérite transmissible porcine.

**TGO** : Transaminseglutamo-oxaloacétique.

**TGP** : Transaminseglutamo-pyruvique.

**Th** : Lymphocyte T auxiliaire.

**TLR** : Receptor Toll-like.

**TMPRSS2** : Protéine transmembranaire à serine 2.

**TNF** : Facteur de nécrose tumorale.

**TP** : Taux de prothrombine.

**Treg** : T régulatrices.

**VDR** : Récepteurs de la vitamine.

**VMP** : Volume plaquettaire moyen.

**VS** : Vitesse de sédimentation.

**ZBD** : Zinc-bindingdomain.

# *Introduction*

### Introduction

L'infection à coronavirus 2019 (Covid-19) est l'une des maladies les plus dangereuses du XXI<sup>e</sup> siècle. L'agent causal étant identifié à l'origine de cette maladie est le nouveau bêta-coronavirus plus connu sous le nom de SARS-Cov-2. Ce pathogène appartient à la famille des coronavirus, une grande famille des virus à l'origine de plusieurs infections émergentes en particulier le syndrome respiratoire du moyen orient (MERS-Cov) et le syndrome respiratoire aiguë sévère (SARS-Cov) (**Ben Hu, 2020**).

C'est en chine que cette maladie est apparue pour la première fois dans la ville de Wuhan, chef-lieu de la province du Hubei que fut hospitalisé le premier patient atteint de SARS-Cov-2 en décembre 2019. Cette contagion s'est en très peu de temps propagée dans la totalité des régions du monde. En janvier 2020 l'organisation mondiale de la santé (OMS) décrète une urgence sanitaire mondiale (**OMS, 2020**).

La Covid-19 se manifeste par des symptômes cliniques variables, allant de symptômes légers (fièvre, toux, fatigue ...) au syndrome de détresse respiratoire aiguë. Ces manifestations hétérogènes dépendent de l'âge, sexe, et des conditions de santé (maladies chronique comme le diabète, immunodéficience humaine...) du patient (**Bulut, 2020**).

Le diagnostic d'infection à coronavirus repose sur des signes cliniques évocateurs Comme la présence de certaines manifestations du système digestif, Cardiovasculaire, ORL, neurobiologique, rénal, hématologique et hépatique.

L'apparition et la propagation de la Covid-19 dans le monde a mis en exergue un besoin urgent de développer des tests diagnostiques fiables, exacts et les plus rapides possibles. Ces tests sont essentiels pour identifier d'une part les patients dans le cadre diagnostique, et d'autre part les porteurs sains asymptomatiques qui sont les vecteurs de propagation du virus. Ces tests diagnostiques sont importants à réaliser pour identifier rapidement le virus, prendre en charge les patients atteints du point de vue clinique, traiter les malades et rompre la voie de transmission du virus et éviter sa propagation dans la communauté. Parmi ces tests diagnostiques : La Polymérase Chain Réaction ou PCR, Test antigénique et le test sérologique.

Dans le présent mémoire, nous nous sommes entrepris dans un premier temps une étude bibliographique dans laquelle nous abordons les importantes publications liées aux infections à coronavirus particulièrement l'infection à SARS-Cov-2, suivi d'une analyse descriptive du

virus à l'étiologie en détaillant sa structure, l'organisation de son génome, sa phylogénie et sa pathogénèse. Dans la même partie, nous avons aussi étudié la manière dont le système immunitaire réagit pour contrer l'intrusion et éliminer le virus afin de protéger l'organisme.

Par la suite, en seconde partie, nous avons effectué un stage pratique dans un laboratoire d'analyses médicales pendant lequel nous nous sommes intéressées à doser les taux des anticorps de type immunoglobulines M et G (IgM et IgG) spécifiques au SARS-Cov-2 chez des patients atteints de Covid-19 et habitant la région de Ferdjioua, wilaya de Mila, pour étudier le profil de la réponse immunitaire exhibée par ces les patients. Nous avons de même procédé au dosage des paramètres biochimiques, hématologiques et sérologiques pour étudier leur variation chez ces patients et tenter de soustraire de probable les paramètres cliniques ou prédictifs associés à cette infection.

# *Chapitre 1*

## *Les infections liées au coronavirus*

## 1. Les infections liées au Coronavirus :

Les coronavirus humains (Human coronavirus HCov) sont les membres des coronavirus (Cov) responsables de multiples maladies respiratoires de gravité variable telles que le rhume, la bronchiolite et la pneumonie (**Pene et al., 2003**), et les maladies gastro intestinales du système nerveux centrales (**Li,2016; perlman et Netland., 2009**). Les HCov sont apparus périodiquement dans différents endroits du monde et liés à des épidémies majeures de pneumonie mortelle humaine menaçant la vie humaine et entraînant des pertes économiques depuis le début du XXIe siècle (**Wu et al., 2020**). Actuellement six souches différentes de Cov sont connus pour infecter les humains ceux-ci incluent : HCov-229E, HCov-OC43, HCov-NL63, HCov-HKU1 (**Kin et al., 2015**), mais les deux HCov qui peuvent produire de graves troubles respiratoires inférieures : Le coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-Cov) et le coronavirus du syndrome respiratoire du moyen-orient (MERS-Cov) (**Hui, 2017; Perlman., 2020;Hui et Zumla, 2019**).

### 1.1 Le coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-Cov) :

Le SARS-Cov était l'agent causal de l'épidémie de syndrome respiratoire aigu sévère (SARS) dans la province chinoise du Guangdong en 2002-2003. Elle est considérée comme la maladie la plus grave causée par un coronavirus. L'épidémie de SARS-Cov a eu un taux de mortalité de 9 %. Au cours de cette épidémie environ 8098 cas de SARS ont été signalés, et parmi ces cas infectés 774 sont morts de l'infection (**Fehr et Perlman., 2015**). Les cas de SARS ont été signalés dans 29 pays principalement en Asie, bien que l'Amérique du nord ait également été touchée, notamment à Toronto au Canada (**Poon, 2004**). L'infection par le SARS présente une évolution clinique étendue, caractérisée principalement par de la fièvre, de la dyspnée, une lymphopénie et une infection des voies respiratoires inférieures (**Nie et al., 2003;Tsui., 2003**). Les symptômes gastro-intestinaux et la diarrhée concomitants, avec répllication active du SARS-Cov dans l'intestin grêle et le gros intestin, sont courants (**Booth et al., 2003; Lee et al., 2003; Leung et al., 2003; Peiris et al., 2003**). Les individus infectés ont une numération plaquettaire légèrement réduite, des profils de coagulation prolongés et des enzymes hépatiques sériques légèrement élevées. Bien que la voie de transmission n'ait pas été clairement établie, les gouttelettes en suspension dans l'air provenant de patients infectés peuvent être la principale voie de transmission (**Zhong, 2003**).

## 1.2 Le coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-Cov) :

Le syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS) a été signalé pour la première fois en septembre 2012 en Arabie saoudite, après l'isolement du MERS-Cov chez un patient de sexe masculin décédé des mois plus tôt d'une pneumonie grave et d'une défaillance multi viscérale (Hui, 2017). Au cours des 8 années qui ont suivi, il y a eu plus de 2494 cas confirmés de MERS-Cov entraînant plus de 858 décès dans le monde (OMS, 2020). Alors que 27 pays ont signalé des cas de MERS-Cov, environ 80 % des cas confirmés provenaient d'Arabie saoudite (Assiri, 2016). À ce jour, tous les cas connus de MERS-Cov peuvent être liés à des voyages ou à des Séjours dans des pays de la péninsule arabique, c'est-à-dire Bahreïn, Irak, L'Iran, Palestine, Jordan, Koweït, Liban, Oman, Qatar, Arabie Saoudite, Syrie, les Émirats arabes unis, et le Yémen. La plus grande épidémie documentée en dehors de cette région s'est produite en 2015 en République de Corée, où 186 infections se sont produites, entraînant 38 décès (Jeong, 2017). Le MERS-Cov se caractérise par des événements de transmission zoonotique sporadiques ainsi que par une propagation entre les patients infectés et les contacts étroits (Memish et al., 2013). La présentation clinique du MERS-Cov varie d'une pneumonie asymptomatique à une pneumonie sévère avec syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), choc septique et défaillance d'organes multiples, entraînant souvent la mort. La plupart des patients atteints de MERS-Cov développent une maladie respiratoire aiguë sévère accompagnée de fièvre, de toux et d'essoufflement. La progression vers la pneumonie est rapide, généralement au cours de la première semaine et au moins un tiers des patients présentent également des symptômes gastro-intestinaux (Hui, 2017). Le MERS-Cov évolue beaucoup plus rapidement vers l'insuffisance respiratoire et a un taux de létalité plus élevé que le SARS (Hui, 2017).

## 2. Infection liée au SARS-Cov-2 :

### 2.1 Symptômes :

L'infection à SARS-Cov-2 est à l'origine d'une nouvelle maladie nommée Maladie à Coronavirus 2019 (Covid-19), regroupant des formes bénignes et graves. Les patients infectés par le SARS-Cov-2 peuvent présenter un large panel de symptômes qui vont de la fièvre à la toux sèche, fatigue, congestion, maux de gorge et diarrhée pour pneumonie (Tableau 1) (OMS, 2021). Bien que des études récentes fournissent des preuves d'un grand nombre de patients qui ne présentent pas de symptômes qui sont le principal réservoir de développement de l'infection. Les affections graves peuvent rapidement se transformer en syndrome de détresse respiratoire, qui peut être mortel (Lai et al., 2020).

**Tableau 1** : Symptômes de la Covid-19 (OMS, 2021).

Type de symptôme	Exemple
Les symptômes les plus courants	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Fièvre</li> <li>. Toux sèche</li> <li>. Fatigue</li> </ul>
Symptômes moins courants peuvent toucher certains patients	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Perte du goût et de l'odorat</li> <li>. Congestion nasale</li> <li>. Conjonctivite (yeux rouges)</li> <li>. Mal de gorge</li> <li>. Maux de tête</li> <li>. Douleurs musculaires ou articulaires</li> <li>. Différents types d'éruption cutanée</li> <li>. Nausées ou vomissements</li> <li>. Diarrhée</li> <li>. Frissons ou vertiges</li> </ul>
Les symptômes graves de COVID-19	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Essoufflement</li> <li>. Perte d'appétit</li> <li>. Douleurs ou sensation d'oppression persistante dans la poitrine</li> <li>. Température élevée (supérieure à 38° C)</li> </ul>
D'autres symptômes moins courants	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Irritabilité</li> <li>. État confusionnel</li> <li>. Altération de la conscience (parfois associée à des crises)</li> <li>. Troubles anxieux</li> <li>. Dépression</li> <li>. Troubles du sommeil</li> </ul>

## 2.2 Transmission :

Comme pour les autres coronavirus, la transmission du SARS-Cov-2 est interhumaine. La contagiosité de la Covid-19 est majeure en phase présymptomatique (48 heures avant l'apparition des signes cliniques), puis diminue progressivement au cours de la première semaine. Précisons que la charge virale présente dans les excréments respiratoires serait supérieure chez les patients atteints des formes les plus graves. Il existe plusieurs modes de transmission (Alexia, 2021) :

### 2.2.1 La transmission par les gouttelettes :

Le SARS-Cov-2 se transmet essentiellement par l'émission de gouttelettes respiratoires. Ces gouttelettes chargées de particules virales pourraient infecter un sujet susceptible soit par



contact direct avec une muqueuse (transmission directe) soit par contact avec une surface infectée par les muqueuses nasales, buccales ou conjonctivales (transmission indirecte) (Figure 1) (<https://www.santelog.com>). Elles peuvent être projetées à plusieurs mètres de distance mais ne persiste pas dans l'air. Bien que le virus puisse survivre au moins trois heures après aérosolisation expérimentale. Il n'existe à ce jour aucune donnée montrant la transmission par aérosols du SARS-Cov-2. En revanche, le virus peut survivre plusieurs jours sur des surfaces inertes (Van Doremalen et al., 2020).

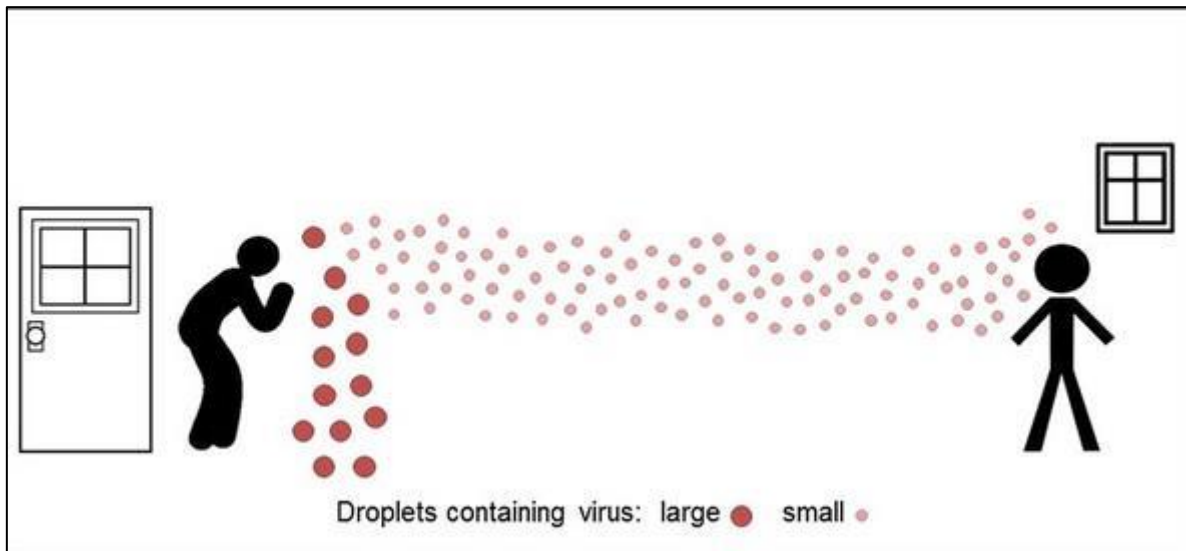


Figure 1 : Transmission des gouttelettes (<https://www.santelog.com>).

### 2.2.2 Interaction avec surfaces et objets contaminés (fomites) :

Via les surfaces fraîchement contaminées à la suite d'un contact direct ou par dépôt de gouttelettes. La persistance de particules virales varie selon les conditions atmosphériques, le type de surface et la charge virale. Plusieurs études montrent une persistance du virus pendant plusieurs heures, voire quelques jours, sur certaines surfaces inertes (de 2 à 3 jours sur les surfaces en plastique, de 2 à 3 jours sur l'acier inoxydable, 48 heures sur le bois traité et les vêtements, 5 jours sur le papier carton, 4 heures sur le cuivre, 3 heures sur les papiers et les mouchoirs) (Van Doremalen et al., 2020; Chin et al., 2020). Cette transmission est théoriquement possible mais la preuve de son infectiosité est difficilement démontrable à travers des études cliniques (Mondelli et al., 2020; Goldman, 2020).

### 2.2.3 Autres voies de transmission :

L'ARN viral du SARS-Cov-2 peut-être retrouvé dans les selles sur des durées prolongées sans pour autant comporter des particules virales infectantes. De plus, la

transmission varie aussi selon la présence de patients asymptomatiques (**Romano-Bertrand et al., 2020**).

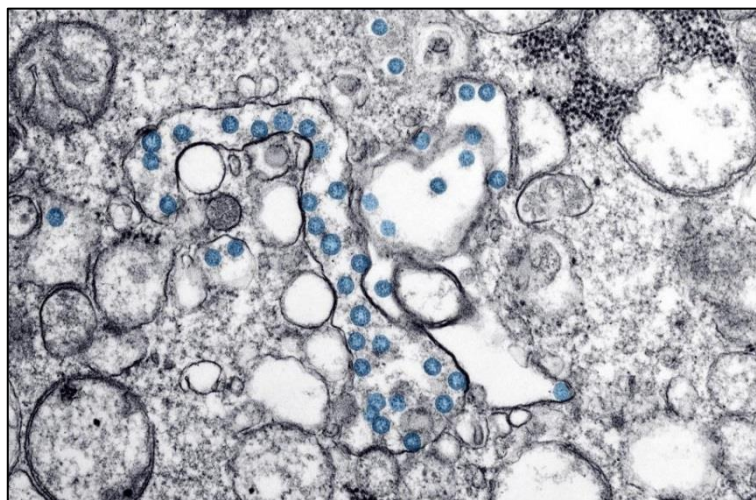
### 2.3 Période d'incubation :

C'est l'intervalle entre la date d'un premier contact potentiel avec un patient suspect ou confirmé de Covid-19 et la date d'apparition des signes cliniques, notion importante pour déterminer la durée de l'isolement afin de contrôler la propagation de l'infection. La période d'incubation varie de deux à quatorze jours (médiane cinq jours) (**Backer et al., 2020**).

## 3. Généralités sur les coronavirus :

### 3.1 Définition :

Le nom coronavirus (Cov), du latin signifiant « virus à couronne », est dû à l'apparence des virions sous le microscope électronique, avec une frange de grandes projections bulbeuses qui ressemblent à la couronne solaire (Figure 2) (**Udugama et al., 2020; Wu et al., 2020; Jia et al., 2019**). Ils constituent un groupe diversifié de virus appartenant à la famille Coronaviridae, qui infecte de nombreuses espèces animales différentes, y compris les humains (**Udugama et al., 2020; Umakanthan et al., 2020; Arafet al., 2021**).



**Figure 2:** Image au microscope électronique du coronavirus dans une cellule (**Udugama et al., 2020**).

### 3.2 Historique :

Les coronavirus existent probablement depuis au moins des centaines de millions d'années, mais en épidémiologie et l'histoire médicale c'est au XXI<sup>e</sup> siècle qu'ils ont pris de l'importance (**Bulut et al., 2020**). En 1930, les chercheurs américains Schalk et Hawn ont signalé une nouvelle maladie respiratoire chez les poussins, se caractérisant par une détresse

respiratoire aigüe. Le virus responsable est appelé virus de la bronchite infectieuse aviaire (Infectious Bronchitis Virus, IBV) (Tyrrell et al., 1965).

En 1946, un autre coronavirus a été identifié, le coronavirus de la gastro-entérite transmissible porcine (TGEV). En 1949 à New York et 1951 à Londres, deux équipes ont découvert le virus de l'hépatite murine chez une souris paralysée (Tyrrell et al., 1965).

En 1965, le premier coronavirus infectant l'être humain (la souche B814) est découvert. Et rapidement, d'autres suivent: 229E en 1966 et OC43 en 1967 (McIntosh et al., 1967) qui sont la cause de rhumes. Les observations au microscope électronique faites par June Almeida et David Tyrrell ont mis en évidence leur structure en couronne. La relation est faite entre tous ces virus, et le terme de « coronavirus » est pour la première fois utilisé en 1968 (Tyrrell et al., 1965).

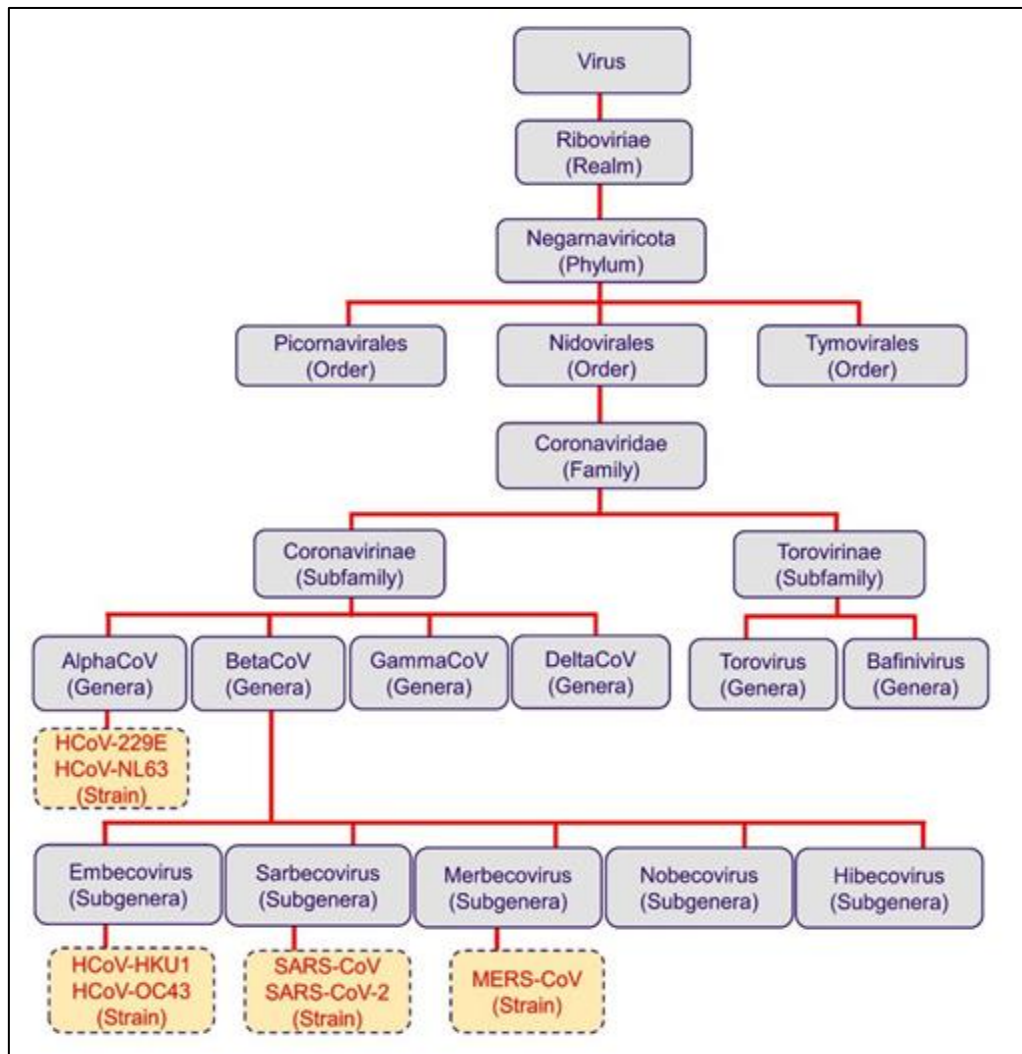
Entre novembre 2002 et juillet 2003, un agent infectieux a causé une épidémie de pneumonie atypique dans la province de Guangdong, Sud de la Chine. L'agent responsable du Syndrome Respiratoire Aigu Sévère (SRAS) est nommé SARS-Cov (Zhong et al., 2003).

Le MERS-Cov, est apparu pour la première fois en 2012 en Arabie saoudite. Ce syndrome respiratoire du Moyen-Orient affecte les voies respiratoires. Le dernier coronavirus humain semble avoir émergé à Wuhan en Chine en 2019 : le SARS-Cov-2 (Zhong et al., 2003).

### 3.3 Classification :

La classification actuelle répartit 39 espèces de Cov dans 27 sous-genres, 5 genres et 2 sous-familles classés dans la famille Coronaviridae, le sous-ordre Cornidovirineae, l'ordre Nidovirales et le domaine Riboviria (Gorbalenya et al., 2020; Siddell et al., 2019). Ici, les HCov sont classés dans la sous-famille des Coronavirinae de la famille des Coronaviridae, sont génotypiquement et sérologiquement aliénés en quatre genres majeurs, AlphaCov, BetaCov, GammaCov et DeltaCov, par le Comité international de taxonomie des virus (Figure 3) (Wu et al., 2020). Les HCov-229E et HCov-NL63 sont classés en AlphaCov tandis que HCov-HKU1, HCov-OC43, SARS-Cov et MERS-Cov sont classés en BetaCov, les deux groupes infectent principalement les mammifères tandis que le GammaCov et le DeltaCov sont spécifiques aux oiseaux, mais peuvent parfois aussi infecter les mammifères (Woo et al., 2012).

Auparavant, le Coronaviridae Study Group (CSG) avait identifié les souches SARS-Cov et MERS-Cov dans une nouvelle espèce du nouveau sous-groupe informel du genre BetaCov (**VanBoheemen et al., 2012**). Cependant, l'introduction récente du rang de sous-genre dans la taxonomie des virus a établi les deux sous-groupes informels du SRAS-Cov et du MERS-Cov en tant que sous-genres Sarbecovirus et Merbecovirus (**De Groot et al., 2013; Gorbalenya et al., 2004**).

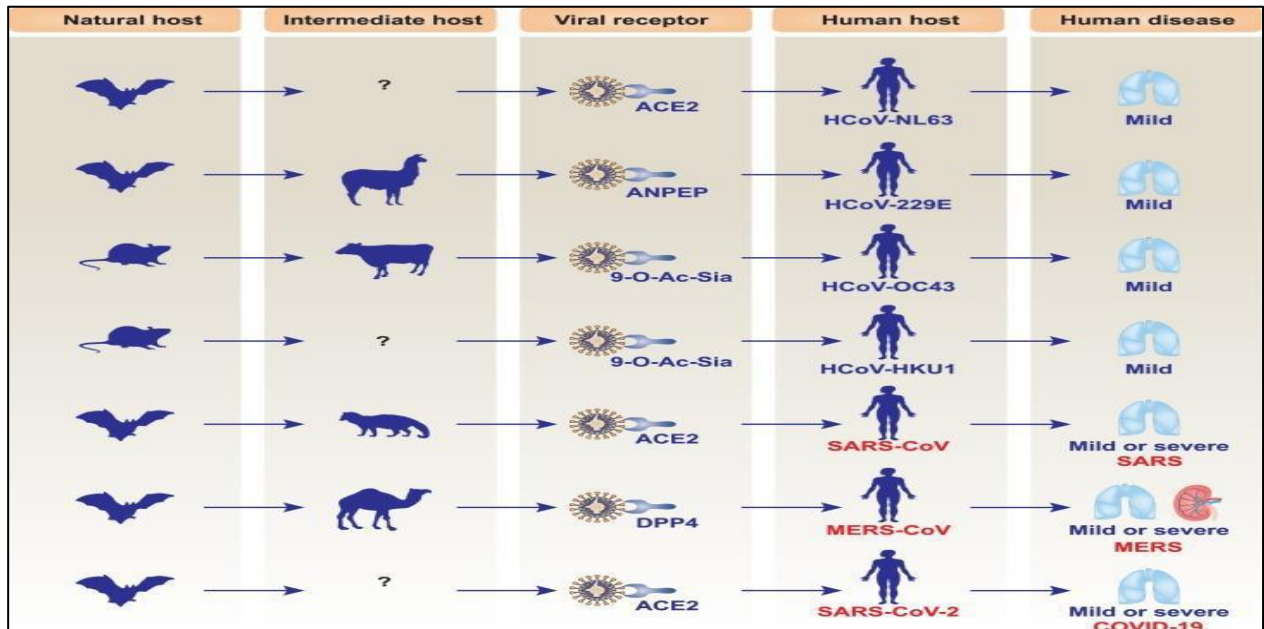


**Figure 3** : La classification taxonomique et les positions des sept HCoV connus (**Biswas et al., 2020**).

### 3.4 Origine :

Les Coronavirus peuvent être isolés à partir de différentes espèces animales, y compris les oiseaux et les mammifères tels que les chameaux, les chauves-souris, les civettes de palmiers masquées, les souris, les chiens et les chats (**Drexler et al., 2010**). Les Cov animaux sont connus pour provoquer des maladies aiguës chez plusieurs animaux (**Péris et al., 2003; Yin et al., 2018**), ces derniers, peuvent jouer un rôle important en tant qu'hôtes intermédiaires

qui permettent la transmission du virus d'une espèce à l'homme (Cui et al., 2019). Les genres Gamma et Delta coronavirus infectent les oiseaux, mais certains d'entre eux peuvent également infecter les mammifères (Woo et al., 2012). D'autre part, les virus alpha et bêta coronavirus n'infectent que les mammifères et provoquent généralement des maladies respiratoires chez l'homme (Forni et al., 2017; Signal.,2019).



**Figure 4:** Hôtes et conséquences de l'infection humaine par le coronavirus (Bouزيد, 2020).

Les preuves actuelles suggèrent que le SARS-Cov-2, le MERS-Cov et SARS-Cov sont apparus à partir d'une source animale, probablement une chauve-souris. Les civettes pour le SARS-Cov, les chameaux pour le MERS-Cov et les pangolins pour le SARS-Cov-2 peuvent tous être infectés par le virus et ont été suggérés comme hôte intermédiaire possible ainsi que source d'infection pour l'être humain.

#### 4. Généralités sur le Covid-19 :

##### 4.1 Historique :

Début décembre 2019, un groupe de personnes atteintes d'une pneumonie de cause inconnue a été identifié à Wuhan, la capitale de la province du Hubei en Chine (Li et al., 2020; Zhu et al., 2020) détecté sur le marché des fruits de mer (Cohen, 2020).

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) en Chine a été informée le 31 décembre 2019 de la survenue de ces cas de pneumonie d'étiologie inconnue. Le 7 janvier 2020, des enquêteurs en Chine ont identifié l'agent étiologique de l'épidémie comme étant un

coronavirus jusque-là inconnu, et il a reçu la désignation nCov-2019 (pour le nouveau coronavirus 2019) (Zhu et al., 2020).

Au cours des premières semaines de janvier, l'infection s'est propagée rapidement à travers la Chine, et s'est étendue aux pays voisins où des cas ont commencé à apparaître : le 13 janvier en Thaïlande, le 15 janvier au Japon, le 20 janvier en République de Corée, et à Taïwan le 21 janvier (WHO, 2020). Le nouveau coronavirus a continué de se propager dans plusieurs pays et continents. Le 11 février 2020, l'OMS a annoncé un nom pour la nouvelle maladie à coronavirus: Covid-19, plus tard le 11 mars 2020, a évalué que Covid-19 peut être qualifié de pandémie (Guarner, 2020). Le 21 avril 2022 L'OMS a signalé 507 045 234 cas confirmés dans le monde, et 6 207 815 décès, jusqu'au moment le chiffre est toujours en augmentation.

#### 4.2 Classification du SARS-Cov-2 :

La classification est basée sur le type du matériel génétique. Les Cov sont des virus à ARN de polarité positive et appartiennent à la famille des Coronaviridae, à l'ordre de Nidovirales. Les coronavirus sont aussi divisés en quatre groupes qui sont : les  $\alpha$ -Cov, les  $\beta$ -Cov, les  $\gamma$ -Cov et les  $\delta$ -Cov (Bonny et al., 2020; Wang et al., 2020; Ganesh et al., 2021). Le SARS-Cov-2 appartient au groupe des  $\beta$ -Cov et sa classification est la suivante (Tableau 2) :

**Tableau 2** : Classification du SARS-Cov-2

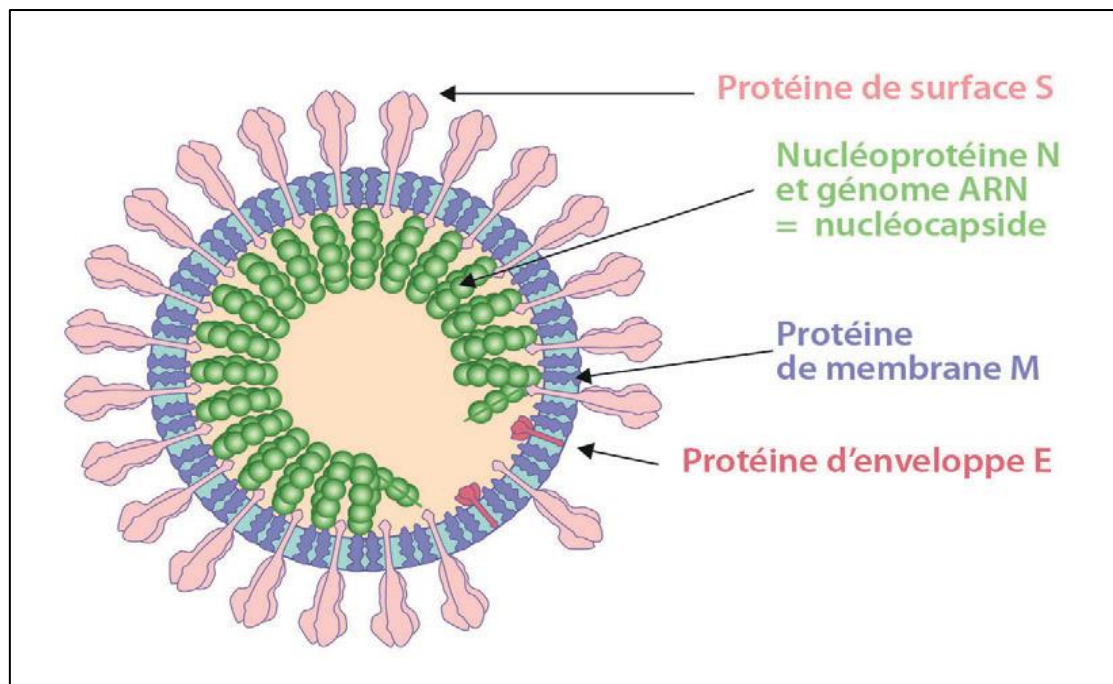
Type	Virus
Domaine	Riboviria
Ordre	Nidovirales
Sous-ordre	Cornidovirineae
Famille	Coronaviridae
Sous-famille	Orthocoronavirinae
Genre	Betacoronavirus
Sous-genre	Sarbecovirus
Espèce	SARS-Cov-2

#### 4.3 Structure :

Le SARS-Cov-2 forme une particule sphérique d'un diamètre de 100-160 nm composés d'ARN simple brin polarisé positivement et des protéines de structures : la protéine Spike [S] sous forme trimérique qui se lie au récepteur cellulaire, trois autres protéines (la



glycoprotéine d'enveloppe [E], de membrane [M] et l'Hémagglutinine-Esterase [HE] ) et la protéine de capsid (N) (Figure 5) (Wu et al., 2020; Lefevre et al., 2020).



**Figure 5:** Structure de SARS-Cov-2 (Lefevre et al., 2020).

#### 4.3.1 La glycoprotéine S :

La protéine de coronavirus S est une grande protéine transmembranaire virale multifonctionnelle de classe I. La taille de cette abondante protéine S varie de 1160 acides aminés (IBV, virus de la bronchite infectieuse, chez la volaille) à 1400 acides aminés (FCov, coronavirus félin) (Wrapp et al., 2020). Il se trouve dans un trimère sur la surface du virion, donnant au virion un aspect corona ou en forme de couronne. Sur le plan fonctionnel, il est nécessaire pour l'entrée des particules de virion infectieux dans la cellule par interaction avec divers récepteurs cellulaires hôtes (Lan et al., 2020).

#### 4.3.2 La protéine M :

La protéine M est la protéine virale la plus abondante présente dans la particule du virion, donnant une forme définie à l'enveloppe virale (Neuman et al., 2011). Elle se lie à la nucléocapside et agit comme un organisateur central de l'assemblage du coronavirus. Les protéines du coronavirus M ont des teneurs en acides aminés très diverses, mais conservent une similitude structurelle globale au sein des différents genres. La protéine M possède trois

domaines transmembranaires, flanqués d'une courte terminaison amino à l'extérieur du virion et d'une longue terminaison carboxy à l'intérieur du virion (**Pang et al., 2004**).

#### **4.3.3 La protéine E :**

La protéine du coronavirus E est la plus énigmatique et la plus petite des principales protéines structurales. Il joue un rôle multifonctionnel dans la pathogenèse, l'assemblage et la libération du virus. C'est un petit polypeptide membranaire intégral qui agit comme une viroporine (canal ionique). L'inactivation ou l'absence de cette protéine est liée à la virulence altérée des coronavirus due à des changements de morphologie et de tropisme. La protéine E se compose de trois domaines, à savoir, un court amino-terminal hydrophile, un grand domaine transmembranaire hydrophobe et un domaine C-terminal efficace. La protéine SARS-Cov-2 E révèle une constitution d'acides aminés similaire sans aucune substitution (**Nieto et al., 2014**).

#### **4.3.4 La protéine N :**

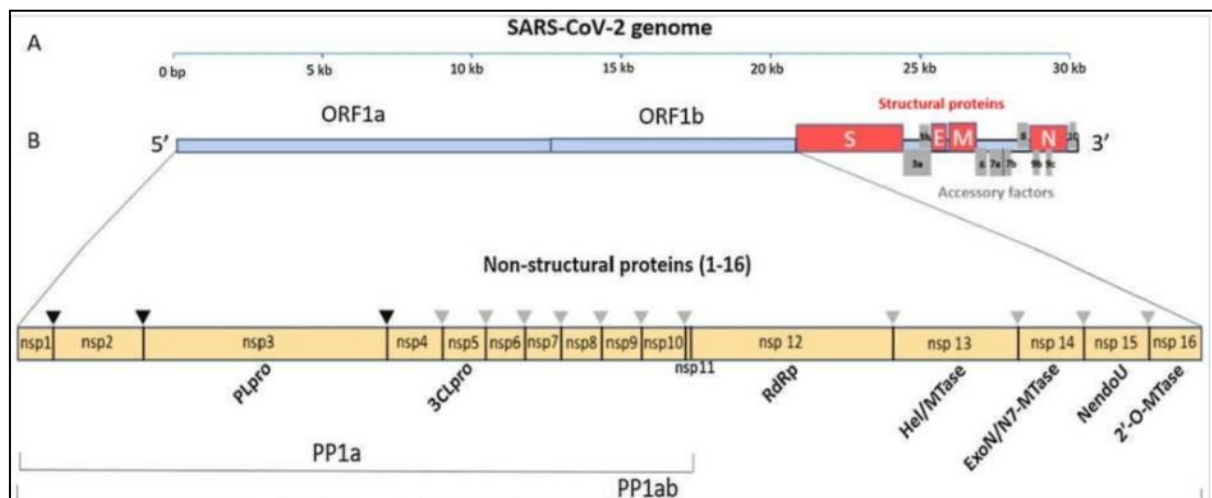
La protéine N du coronavirus est polyvalente. Parmi plusieurs fonctions, il joue un rôle dans la formation de complexes avec le génome viral, facilite l'interaction de la protéine M nécessaire lors de l'assemblage du virion et améliore l'efficacité de transcription du virus. Il contient trois domaines hautement conservés et distincts, à savoir un NTD (domaine amino-terminal), un domaine de liaison à l'ARN ou une région de liaison LKR (la région de liaison de la protéine SARS-Cov N (aa 182-247) et un CTD (le domaine C-terminal de la protéine N) (**McBride et al., 2014**). La NTD se lie à l'extrémité 3 du génome viral, peut-être via des interactions électrostatiques, et est très divergente à la fois en longueur et en séquence. Le LKR chargé est riche en sérine et en arginine et est également connu sous le nom de domaine SR (sérine et arginine). Le LKR est capable d'interagir directement avec interaction ARN in vitro et est responsable de la signalisation cellulaire. Il module également la réponse antivirale de l'hôte en agissant comme antagoniste des interférons (IFN) et ARN. Par rapport à celle du SARS-Cov, la protéine N du SARS-Cov-2 possède cinq mutations d'acides aminés, dont deux sont dans la région intrinsèquement dispersée (IDR; positions 25 et 26), une chacune dans le NTD (position 103), LKR (position 217) et CTD (position 334) (**Leung et al., 2020**).

#### **4.4 Génome et phylogénie :**

Le génome de virus SARS-Cov-2 est un ARN monocaténaire linéaire non segmenté, de polarité positive avec une longueur près de 30 kbases. C'est le plus long des génomes de virus



à ARN connus avec une teneur en GC de 38% (Dhama et al., 2020). Le SARS-Cov-2 partage 79 % d'identité de séquence génomique avec le SARS-Cov et 50 % avec le MERS-Cov (Lu et al., 2020). Son organisation génomique est partagée avec d'autres bêta coronavirus. Les six



cadres ouverts de lecture (ORF) fonctionnels sont disposés dans l'ordre de 5' à 3' : réplicase (ORF1a/ORF1b), pointe (S), enveloppe (E), membrane (M) et nucléocapside (N). De plus, neuf ORF putatifs codant pour des protéines accessoires sont intercalés entre les gènes de structure (Figure 6) (Hozhabri et al., 2020).

**Figure 6:** La structure du génome du SARS-Cov-2 (Romano et al., 2020).

L'extrémité 5' du génome du Cov contient deux cadres de lecture ouverts (ORF) qui se chevauchent: ORF 1a et ORF 1b, couvrant les deux tiers de la longueur du génome. ORF 1a et ORF 1ab peuvent être traduits en deux polyprotéines (pp), pp1a et pp1ab, qui sont ensuite clivées en 16 protéines non structurales (Nsp). L'extrémité 3'-terminale du génome du Cov code quatre protéines structurales majeures dans l'ordre des protéines de pointe (S), d'enveloppe (E), de membrane (M) et de nucléocapside (N). Les protéines accessoires spécifiques au genre sont également codées à l'extrémité 3' du génome du Cov.

La plupart des protéines codées par le SARS-Cov-2 ont une longueur similaire aux protéines correspondantes du SARS Cov. Sur les quatre gènes de structure, le SARS-Cov-2 partage plus de 90 % d'identité d'acides aminés avec le SARS-Cov, à l'exception du gène S, qui diverge (Zhou et al., 2020; Lu et al., 2020).

Le gène de réplicase couvre les deux tiers du génome 5' et code une grande polyprotéine (pp1ab), qui est clivée par protéolyse en 16 protéines non structurales impliquées dans la transcription et la réplication du virus.

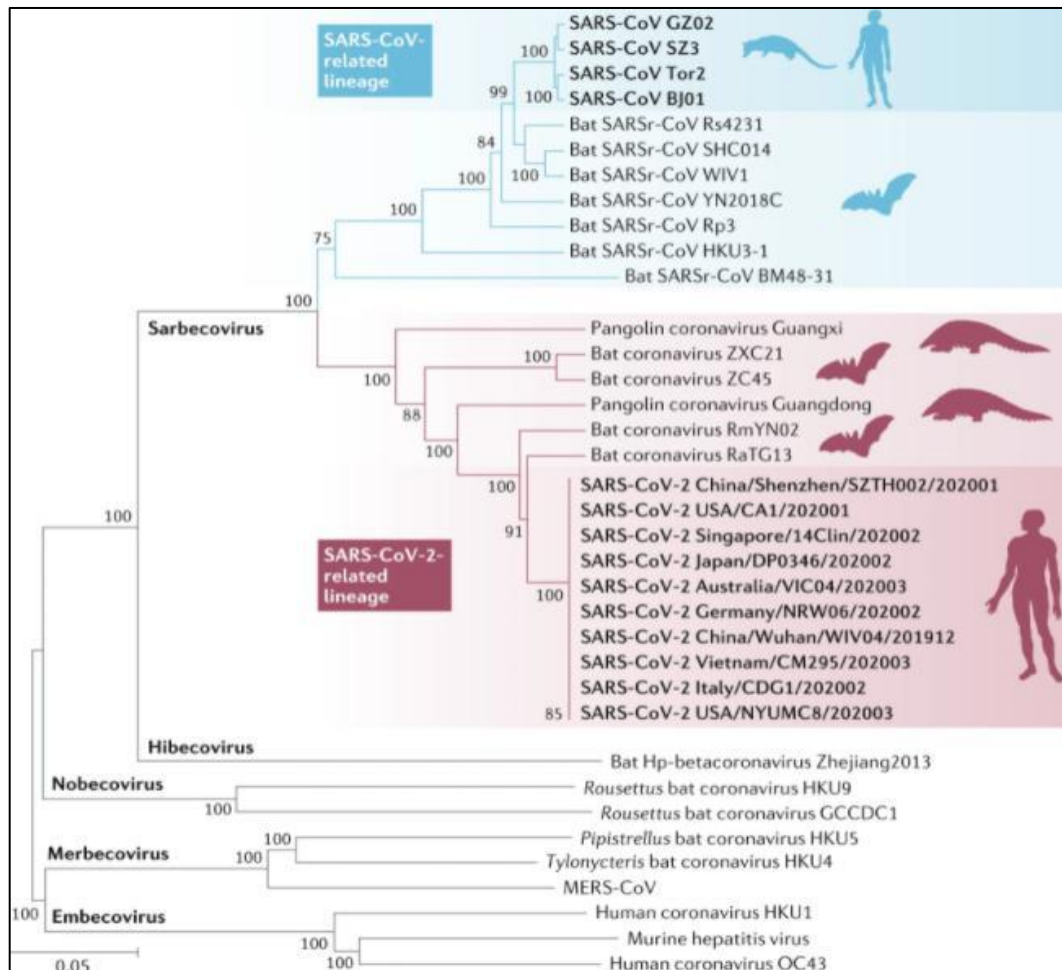
La plupart de ces protéines non structurales du Sars-Cov-2 ont une identité de séquence d'acides aminés supérieure à 85 % avec le Sars-Cov (**Chan et al., 2020**).

L'analyse phylogénétique de l'ensemble du génome montre que le Sars-Cov-2 est regroupé avec le SARS-Cov et les coronavirus liés au (SARS-Cov-2) trouvés chez les chauves-souris, le plaçant dans le sous-genre Sarbecovirus du genre Beta coronavirus.

Au sein de ce clade, le SARS-Cov-2 est regroupé dans une lignée distincte avec quatre isolats de coronavirus de chauve-souris en fer à cheval (RaTG13, RmYN02, ZC45 et ZXC21) ainsi que de nouveaux coronavirus récemment identifiés chez les pangolins, qui se regroupent parallèlement au SARS-Cov et à d'autres SARS-Cov (Figure 7) (**Hu et al., 2021**).

A l'aide de séquences de cinq domaines réplicatifs conservés dans pp1ab (protéase de type 3C (3CLpro), nidovirus RNA-dépendant RNA polymérase (RdRp)-associée dnucléotidyl transférase (NiRAN), RdRp, zinc-binding domain (ZBD) et (HEL1), l'étude Coronaviridae Le groupe du Comité international de taxonomie des virus a estimé les distances patristiques par paires entre le SARS-Cov-2 et les coronavirus connus, et attribué le SARS-Cov-2 à l'espèce existante SARS-Cov (**Coronaviridae Study Group of the International Committee, 2020**).

Bien que phylogénétiquement lié, le SARS-Cov-2 est distinct de tous les autres coronavirus des chauves-souris et des pangolins de cette espèce (**Hu et al., 2021**).



**Figure 7** : Arbre phylogénétique des séquences complètes du génome du SARS-Cov-2, du SARS-Cov et d'autres bêta coronavirus (**Hu et al., 2021**).

La protéine SARS-Cov-2 S a une taille complète de 1 273 acides aminés, plus longue que celle du SARS-Cov (1255 acides aminés) et des SARS-Cov de chauve-souris connus (1245 à 1269 acides aminés).

Il est distinct des protéines S de la plupart des membres du sous-genre Sarbecovirus, partageant des similitudes de séquences d'acides aminés de 76,7 à 77,0 % avec les SARS-Cov des civettes et des humains, 75 à 97,7 % avec les coronavirus de chauve-souris du même sous-genre et 90,7 à 92,6 % avec les coronavirus du pangolin (**Zhou et al., 2020**).

Dans le domaine de liaison au récepteur (RBD) de la protéine S, la similitude des acides aminés entre le SARS-Cov-2 et le SARS-Cov n'est que de 73%. Une autre caractéristique génomique spécifique du SARS-CoV-2 est l'insertion de quatre résidus d'acides aminés (PRRA) à la jonction des sous-unités S1 et S2 de la protéine S (Figure 8) (**Anderson et al., 2020; Hu et al., 2021**).

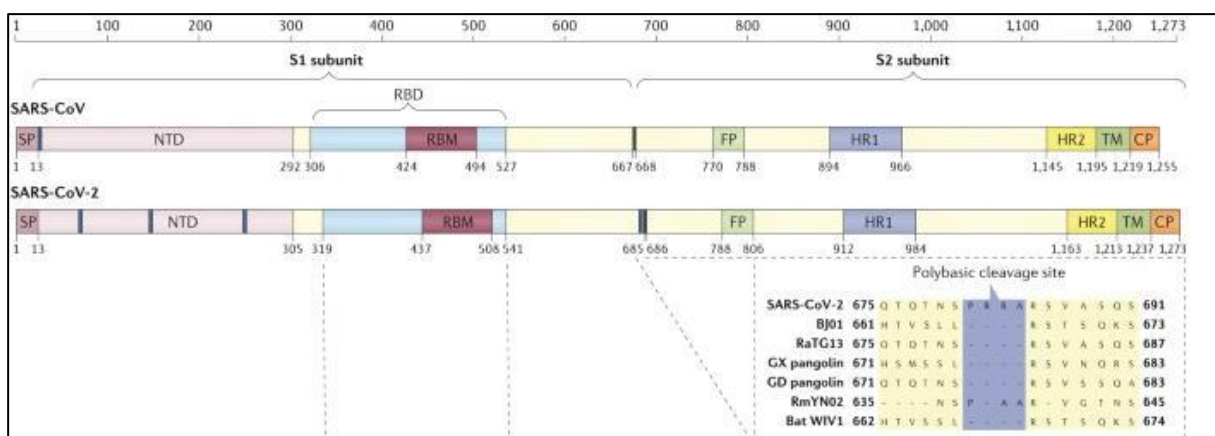
Cette insertion génère un site de clivage polybasique (RRAR), qui permet un clivage efficace par la furine et d'autres protéases (Coutard et al., 2020). Un tel site de clivage S1S2 n'est pas observé dans Tous les virus apparentés appartenant au sous-genre Sarbecovirus, à l'exception d'une insertion similaire de trois acides aminés (PAA) dans RmYN02, un coronavirus dérivé de chauve-souris récemment signalé chez *Rhinolophus malayanus* en Chine (Figure 8) (Zhou et al., 2020; Hu et al., 2021).

Bien que l'insertion dans RmYN02 ne représente pas fonctionnellement un site de clivage polybasique, elle soutient l'idée que cette caractéristique, initialement considérée comme unique au SARS-Cov-2, a été acquise naturellement (Zhou et al., 2020).

Une étude structurale a suggéré que le site de clivage de la furine peut réduire la stabilité de la protéine SARS-Cov-2 S et faciliter l'adaptation conformationnelle requise pour la liaison du RBD à son récepteur (Wrobel et al., 2020).

Il reste à démontrer si la transmissibilité plus élevée du SARS-Cov-2 par rapport au SARS-Cov est un gain de fonction associé à l'acquisition du site de clivage de type furine (Anderson et al., 2020).

Une distinction supplémentaire est le gène accessoire orf8 du SARS-Cov-2, qui code pour une nouvelle protéine ne présentant que 40 % d'identité d'acides aminés avec l'ORF8 du SRAS-Cov. Contrairement au SRAS-Cov, cette nouvelle protéine ORF8 ne contient pas de motif déclenchant les voies de stress intracellulaire (Chan et al., 2020).



**Figure 8** : Diagramme schématique de la protéine de pointe (S) du coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-Cov) et du SARS-Cov-2 (Hu et al., 2021).

## 4.5 Diagnostic :

### 4.5.1 Diagnostic clinique :

Après un temps d'incubation moyen d'environ 5 jours (intervalle : 2-14 jours), une infection typique au Covid-19 commence par une toux sèche et une fièvre légère (38,1 à 39°C), souvent accompagnée d'une diminution de l'odorat et du goût. Chez la plupart des patients, la Covid-19 reste léger ou modéré et les symptômes disparaissent en une semaine et les patients se rétablissent généralement à la maison. Environ 10 % des patients restent symptomatiques jusqu'à la deuxième semaine. Plus les symptômes ne persistent, plus le risque de développer une Covid-19 plus sévère et élevée, nécessitant une hospitalisation, des soins intensifs et une ventilation invasive. L'issue de la Covid-19 est souvent imprévisible, en particulier chez les patients âgés présentant des comorbidités (Alvarado, 2020).

Une liste importante de symptômes a été rapportée, indiquant clairement que la Covid-19 est une maladie complexe, qui ne consiste en aucune manière uniquement en une infection respiratoire. Bien que les symptômes ne soient pas spécifiques, de sorte que le diagnostic différentiel englobe un large éventail d'infections, de maladies respiratoires et autres, un examen attentif du patient doit néanmoins être effectué. Les symptômes sont brièvement décrits ci-dessous (Alvarado, 2020).

#### 4.5.1.1 Les manifestations digestives (gastro-intestinales) :

Les symptômes digestifs touchent un grand nombre des patients à différents degrés, ça se manifestent par : une anorexie, une diarrhée, des nausées, des vomissements et des douleurs abdominales, car au cours de l'infection par le virus, l'atteinte digestive est expliquée par le fait que le SARS-Cov-2 est capable d'infecter les entérocytes humains, vu que l'ACE2 est fortement exprimé dans le tractus gastro-intestinal, l'intestin grêle et le gros intestin. Ce virus se propage facilement dans le tractus gastro-intestinal et cela explique les symptômes gastro-intestinaux dans l'infection par le Covid19 (Tain et al., 2020).

#### 4.5.1.2 Les manifestations ORL :

Les anosmies (perte totale ou partielle de l'odorat) et dysgueusie (perte totale ou partielle du goût) sont les premiers symptômes qui apparaissent dans l'infection par le SARS-Cov-2; car ce virus affecte le bulbe olfactif responsable du goût et de l'odorat. Ces troubles olfactifs peuvent apparaître en premier temps dans 11.8 % des cas ou simultanément avec les autres symptômes ORL dans 22.8 % des cas (Sodqi et al., 2020).

#### 4.5.1.3 Les manifestations cardiovasculaires :

L'atteinte cardiaque au cours de la Covid-19 est occasionnée par différents mécanismes directs et indirects :

- Atteinte myocardique directe: une atteinte myocardique directe se fait par l'expression de récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 par les cardiomyocytes ce qui fait l'infection directe de ces dernières.
- Atteinte myocardique indirecte par infarctus: suite à l'hyper inflammation et la tempête cytokinique qui peuvent provoquer un risque d'infarctus. L'atteinte cardiaque constitue 59 % des décès associée au SARS-Cov-2.

D'autres manifestations cardiaques par le SARS-Cov-2 peuvent surgir comme: le syndrome coronarien aigu (ACS), les arythmies cardiaques, les cardiomyopathies, et le choc cardiogénique (**Gupta et al., 2020**).

#### 4.5.1.4 Les manifestations neurologiques :

Parmi les manifestations neurologiques chez le patient atteint de Covid-19 sont : les céphalées, vertige, myalgie, ainsi que des cas d'encéphalopathie, d'encéphalite, d'accident vasculaire cérébral, et de crises d'épilepsie. Les voies possibles par lesquelles le SARS-Cov-2 peut envahir le système nerveux central est l'infection des cellules épithéliales olfactives et même le nerf olfactif d'où la perte de goût et d'odorat (**Zubair et al., 2020**).

#### 4.5.1.5 Les manifestations rénales :

La lésion rénale aiguë (IRA) est la manifestation extra pulmonaire la plus fréquente qui touche les patients atteints de Covid-19 et représente un risque accru de mortalité, car le SARS-Cov-2 pourrait affecter les tissus tubulaires, glomérulaires et vasculaires rénaux, entraînant des affections telles qu'une lésion tubulaire aiguë, ou une glomérulopathie effondrée. Parmi les manifestations cliniques rénales qui peuvent surgir sont: la protéinurie, l'hématurie, les anomalies électrolytiques telles que l'hyperkaliémie, l'hyponatrémie, les troubles de l'équilibre acido-basique tels que l'acidose métabolique (**Sharma et al., 2020**).

#### 4.5.1.6 Manifestations hématologiques :

La thrombocytopénie, la leucopénie, lymphopénie, des taux élevés du lactate déshydrogénase (LDH) de la protéine C réactive (CRP) des D-dimères sont des anomalies courantes chez la plupart des patients. Une hypercoagulabilité est également très courante au cours de la maladie qui est probablement attribué à la réponse inflammatoire induite par les cytokines conduisant à l'activation des plaquettes, une expression accrue du facteur tissulaire

et le facteur VIII qui entraîne la génération de thrombine et la formation de caillots de fibrine, ce qui peut causer une embolie pulmonaire qui est la manifestation thrombotique la plus courante du Covid-19 (Abou-Ismaïl et al., 2020).

**4.5.1.7 Les manifestations hépatiques :**

Un dysfonctionnement hépatique survient plus fréquemment chez les patients atteints d'une maladie Covid-19 sévère due à la cytotoxicité directe de la réplication virale du SARS-Cov-2 dans le foie via le récepteur ACE2 ou à des lésions hépatiques à médiation immunitaire dues à la grave réponse inflammatoire (Sodqi et al., 2020).

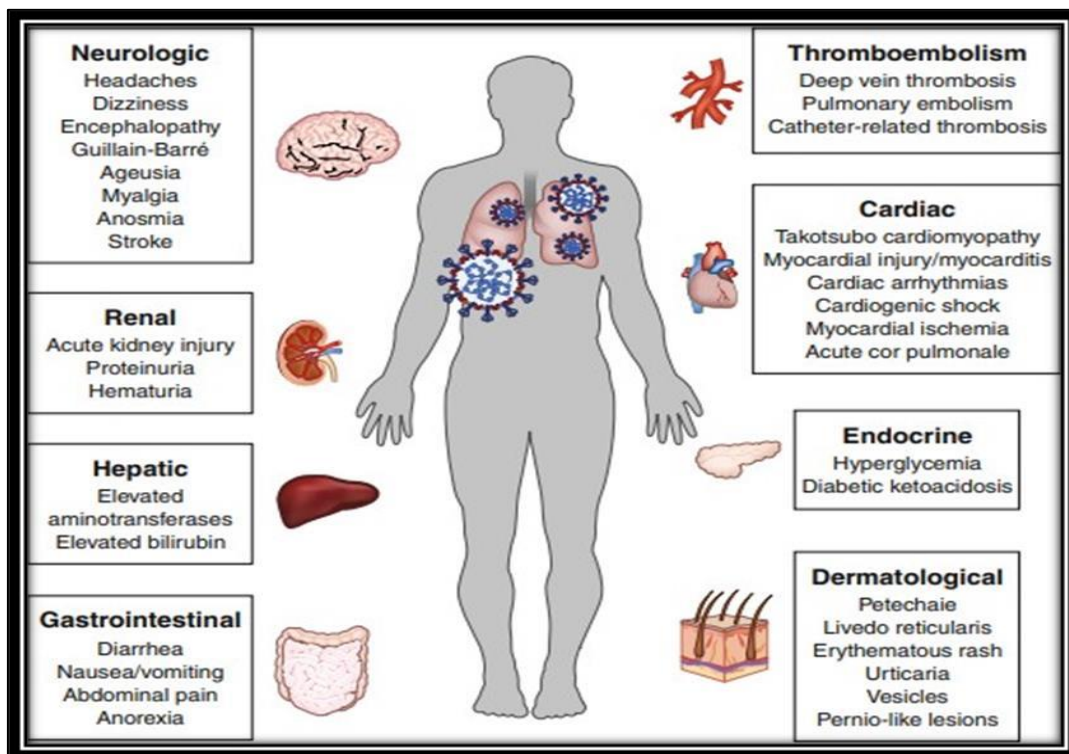


Figure 9 : Manifestations cliniques de Covid-19 (Gupta et al., 2020).

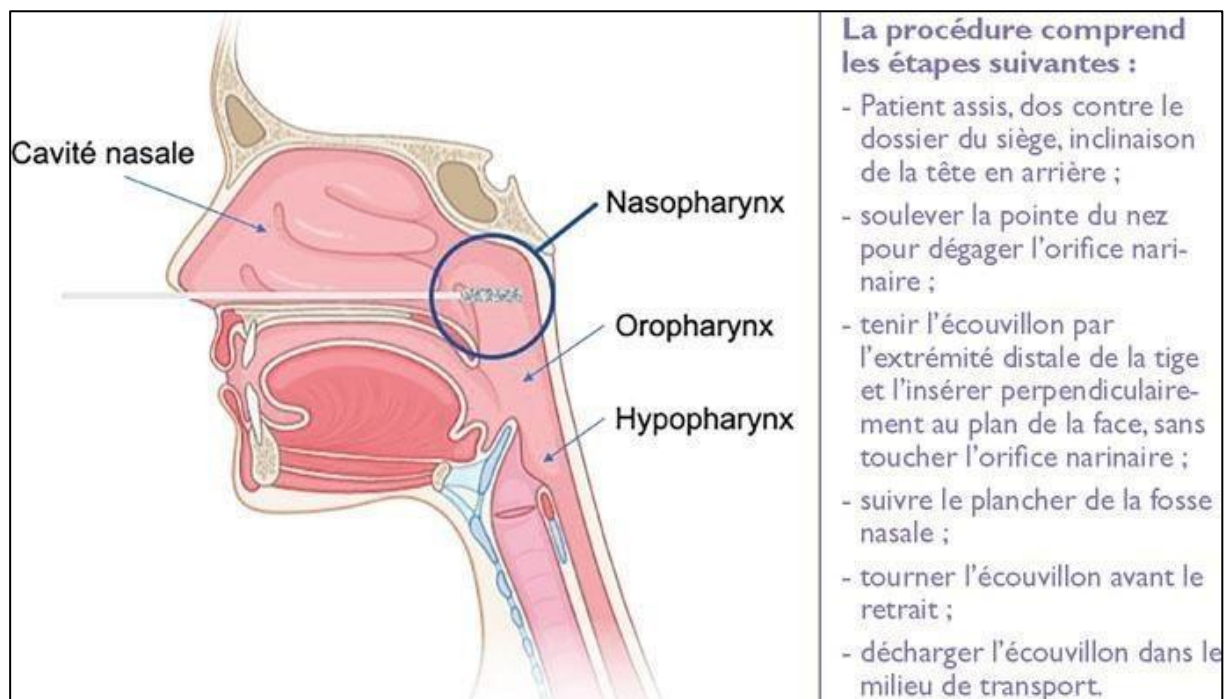
**4.5.2 Diagnostic microbiologie :**

L'apparition et la propagation de la Covid-19 dans le monde a mis en exergue un besoin urgent de développer des tests diagnostiques fiables, exacts et les plus rapides possibles. Ces tests sont essentiels pour identifier d'une part les patients dans le cadre diagnostique, et d'autre part les porteurs sains asymptomatiques qui sont les vecteurs de propagation du virus. Ces tests diagnostiques sont importants à réaliser pour identifier rapidement le virus, prendreen charge les patients atteints du point de vue clinique, traiter les malades et rompre la voie de transmission du virus et éviter sa propagation dans la communauté. Parmi ces tests diagnostiques :



#### 4.5.2.1 La Polymérase Chain Réaction ou PCR :

Un technique de laboratoire permettant la détection d'ARN virale à partir des prélèvements nasopharyngés et oropharyngés. Il est extrêmement important de prélever des échantillons conformément aux instructions de professionnels qualifiés afin d'éviter de faux résultats. Ce test repose sur la transcription inverse de l'ARN en ADN complémentaire (ADNc) suivie d'une amplification de l'ADN et une détection par RT-PCR quantitative (Drobysch et al., 2021; Park et al., 2021; Rameswari et al., 2021).



**Figure 10:** Coupe sagittale des voies aériennes supérieures illustrant les modalités de réalisation d'un prélèvement rhino-pharyngé avec un écouvillon (Hanz, 2020).

#### 4.5.2.2 Test antigénique :

Les tests de diagnostic rapide (TDR) détectent la présence d'antigènes viraux du SARS-Cov-2 dans un échantillon oropharyngé ou nasopharyngé ou dans un échantillon de salive d'une personne infectée. Le principe repose en général sur l'immunochromatographie avec une lecture qui peut être soit manuelle soit automatisée. Lorsque l'antigène cible est présent en concentration suffisante, il se lie aux anticorps spécifiques (le plus souvent anti-N) enduits sur une membrane de nitrocellulose dans la cassette de test et produit un signal visuellement détectable. Si les tests basés sur la PCR restent la référence, les tests rapides de détection de l'antigène du SARS-Cov-2 fournissent des résultats en 10 à 15 minutes, sont souvent utilisés comme substitut pour détecter le SARS-Cov-2 chez les personnes symptomatiques dans les 5



jours suivant le début de la symptomatologie vu que sa sensibilité est généralement inférieure à celle de la RT-PCR (Velavan et al., 2021).



**Figure 11** : Résultat d'un test rapide antigénique pour le dépistage du SARS-Cov-2 (positif et négatif) (<https://www.webdo.tn>, 2021; <https://www.medias24.com>, 2021).

#### 4.5.2.3 Tests sérologiques :

Les méthodes sérologiques utilisent le sérum plasma du sang comme des échantillons pour la détection des anticorps IgG et IgM. Les échantillons utilisés, pour la détection de l'antigène et plus précisément la protéine S et N de SARS-Cov-2, sont des prélèvements nasopharyngés des antigènes. Ces tests ne permettent pas de faire un diagnostic précoce de l'infection puisque la production d'anticorps spécifiques par le système immunitaire prend un certain temps qui peut varier de quelques jours à quelques semaines. L'anticorps IgM est le premier anticorps détecté dans le sérum pendant la phase précoce de l'infection, bien que les IgG indiquent une infection antérieure (Park et al., 2021; Rameswari et al., 2021).

#### 4.5.2.4 Radiographique :

La radiographie thoracique est considérée comme un outil à accès facile et approprié dans le diagnostic initial des patients atteints par le Covid-19. Cette méthode permet de suivre l'évolution de la maladie au niveau des poumons (Ghosh et al., 2020; Campagnano et al., 2021).

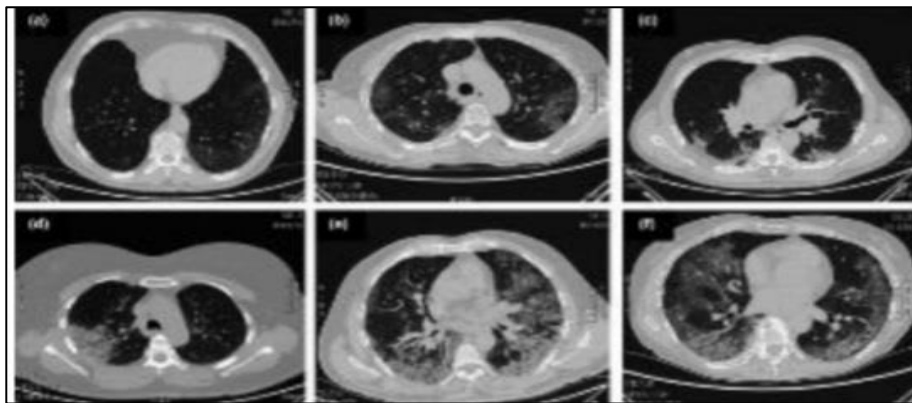


**Figure12** : Radiographie du thorax chez un patient Covid-19 (Wu et al., 2020).

#### 4.5.2.5 La tomodensitométrie (scanner) :

La tomodensitométrie (TDM) ou scanographie est l'outil le plus utilisé pour détecter et affirmer l'infection pulmonaire du Covid-19 surtout aux premiers stades. La TDM met en évidence les anomalies thoraciques bilatérales qui touchent les lobes inférieurs du poumons (Mahsouli et al., 2020; Campagnano et al., 2021 ).

L'échographie pulmonaire sans rayonnement, un outil simple et économique, joue un rôle dans l'évaluation et le suivie des complications associées à la pneumonie causée par le Covid-19 et en permettant aussi le triage des patients symptomatiques (Ghosh et al., 2020; Campagnano et al., 2021).



**Figure 13** : Modèle typique du Covid-19 au scanner (Wu et al., 2020).

#### 4.6 Les facteurs de risques :

L'épidémie de coronavirus est devenue une crise sanitaire mondiale, ainsi plusieurs facteurs de risque contribuent à la survenue de ce dernier, parmi :

##### 4.6.1 L'âge :

Les personnes âgées sont plus susceptibles d'avoir des maladies chroniques, ainsi en raison de leur faible immunité, les aînés atteints de maladies chroniques sont plus à risque à diverses infections bactériennes et virales telles que : la grippe, la pneumonie bactérienne, Si ils sont atteint du Covid-19 cela les rends exposés à des complications plus graves comme le développement d'une défaillance d'organes progressive menant même à la mort dans les cas les plus graves (Gao et al., 2020).

#### 4.6.2 Le sexe masculin :

Le sexe joue un rôle important dans la réaction aux maladies infectieuses, les résultats de la mortalité indiquent que les hommes recensent plus de décès que les femmes dans presque tous les pays du monde. Les femmes sont moins sensibles aux infections virales que les hommes ; en raison de la protection du chromosome X et la présence des hormones sexuelles qui joue un rôle anti-inflammatoire important dans l'immunité inné et adaptative.

Il a été également démontré que les hormones masculines comme les androgènes augmentent l'expression de la protéase TMPRSS2, ce qui fait une pénétration virale plus accentuée chez les hommes (**Gaoet al., 2020**).

#### 4.6.3 Les comorbidités :

L'hypertension, les maladies cardiovasculaires, le diabète et les maladies respiratoires sont des facteurs de risques de progression de la maladie, parmi :

##### 4.6.3.1 Le diabète :

Chez les diabétiques, la réponse immunitaire est compromise aux infections virales, l'augmentation du taux de sucre dans le sang affecte probablement la chimiotaxie des neutrophiles et la phagocytose, améliorant ainsi l'affinité de liaison virale et l'entrée et diminuant la clairance virale; De plus, l'hyperglycémie a des effets significatifs sur les protéines en induisant une glycosylation et en modifiant la composition des compléments, cette glycosylation rend les cellules sensibles à l'inflammation et aux dommages viraux (**Gazzaz, 2021**).

##### 4.6.3.2 L'obésité :

L'élévation de l'indice de masse corporelle (IMC) et le degré d'accumulation de tissu adipeux viscéral est associée à un pronostic défavorable chez les patients atteints de Covid-19. L'accumulation du tissu adipeux fait que les adipocytes deviennent hypertrophiés et apoptotiques, ce qui attirent les macrophages et d'autres cellules pour former des tissus adipeux inflammatoires favorisant l'inflammation systémique.

L'obésité peut également avoir un impact principal sur la fonction du poumon par différentes façons menant à des dysfonctionnements respiratoires comme l'hypoxémie, une hypercapnie et même de se progresser vers une insuffisance respiratoire (**Stefan et al., 2020**).

**4.6.3.2 Hypertension artérielle et maladies cardiovasculaires :**

Les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire préexistante et/ou d'hypertension sont plus à risque de développer une maladie plus grave. L'hypertension peut entraîner un certain nombre de changements physiopathologiques dans le système cardiovasculaire tels que l'hypertrophie ventriculaire gauche ou la fibrose, cela peut rendre le cœur hypertendu particulièrement sensible au SARS-Cov-2 (Kulkarni et al., 2020).

**4.6.3.3 Maladies respiratoires chroniques :**

La cause principale de décès chez les patients atteints de Covid-19 est l'insuffisance respiratoire due à la pneumonie, donc on peut s'attendre à ce que la Covid-19 soit plus fréquente et plus grave chez les personnes atteintes d'une maladie pulmonaire chronique comme la maladie pulmonaire obstructive chronique (BPCO), l'asthme et les maladies pleurales (ÇakirEdis, 2020).

**4.7 Potentiels Traitements :**

À l'heure actuelle, il est important de rappeler qu'aucun traitement spécifique permettant de guérir l'infection n'est disponible. Traitement symptomatique de la fièvre, hydratation, etc. Les formes mineures peuvent être prises en charge à domicile. En cas d'hypoxémie par contre une oxygénothérapie sera nécessaire ; c'est le motif principal d'hospitalisation (Arentz et al., 2020). Selon les récentes instructions ministérielles Algériennes (instructions n°20/DGSSRH), les modalités thérapeutiques possibles du Covid-19 sont :

**4.7.1 Les antiviraux :**

Les antiviraux pourraient être intéressants pour stopper une des étapes du cycle viral, notamment au cours de la phase précoce de la maladie. Les antiviraux les plus utilisés contre le Covid-19 sont : Le Remdesivir, Lopinavir ou Ritonavir, Favipiravir, Les interférons, Chloroquine (Aralen) et Hydroxychloroquine (plaquenil) (Chilmakuiiri et al., 2021).

**4.7.2 Les antibiotiques :**

Les antibiotiques sont utilisés en premier lieu pour éviter la survenue de surinfections bactériennes lors du Covid-19, mais en plus de leurs activités antibactériennes certains antibiotiques possèdent des activités antivirales considérables contribuant ainsi à l'élimination du virus, l'antibiotique le plus utilisé contre le Covid-19 est : L'azythromycine (zitromax) (Dong et al., 2020).

**4.7.3 Les corticostéroïdes :**

Dans le cadre de la prise en charge thérapeutique des personnes atteintes de Covid-19 des formes graves ou critiques, il est recommandé de prescrire la corticothérapie de courte durée (3 à 10 jours) à partir du 6ème jour de l'apparition des symptômes, En particulier la méthylprednisolone ou la dexaméthazone, ont été suggérés comme agents essentiels dans le traitement Covid-19 en raison de leur impact anti-inflammatoire et immunosuppresseur rapide **(Yacouba et al., 2021)**.

**4.7.4 Les anticoagulants :**

Les patients présentant un risque accru de décès par Covid-19 ont des signes de coagulation intravasculaire disséminée fréquemment observés. Sachant que l'activation du système de coagulation est connue pour être pro-inflammatoire ce qui pourrait entraîner une augmentation supplémentaire de l'inflammation. L'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) est considérée comme une stratégie thérapeutique pour l'hypercoagulabilité induite par le SARS-Cov-2. En plus de son rôle d'anticoagulant, l'héparine a des propriétés anti-inflammatoires car il a été associée à des concentrations sériques d'IL-6, d'IL-1, et de TNF plus faibles. Il peut également inhiber l'attachement viral via des changements de conformation du récepteur de surface SARS-CoV-2. Le traitement de l'hypercoagulabilité ainsi que la dose dépend de la mesure de plusieurs critères comme les D-dimères, le fibrinogène, le temps de Quick, la dénumération plaquettaire et de l'indice de masse corporelle (IMC) chez tous les patients Covid-19. La dose de l'HBPM a été suggérée entre (4000-6000 UI q24h) chaque 12 heures sous-cutanée chez les patients Covid-19 hospitalisés grave à titre thérapeutique ou modérés à titre prophylactique. En cas de résultat négatif, une désescalade vers l'énoxaparine (lovénox) sous-cutanée 40 mg deux fois par jour est recommandée. Les effets indésirables sont principalement hématologiques comme des vomissements sanglants, saignement inhabituel du nez ou gencives, ainsi qu'une pâleur **(Atallah et al., 2020)**.

**4.7.5 L'oxygénothérapie :**

Le traitement de support respiratoire du patient avec une pneumonie à Covid-19 a fait l'objet d'une stratégie thérapeutique propre. Plusieurs interfaces d'administration sont disponibles et adaptées régulièrement aux besoins en oxygène du patient. Tout d'abord, les lunettes à oxygène qui permettent un débit entre 0,5 et 3 l/min. Ensuite le masque facial avec Double TrunkMask (DTM) équipé de deux tuyaux latéraux qui se positionne en sus des

lunettes à oxygène, permet une augmentation de la FiO<sub>2</sub> pour le même débit d'oxygène (**Hui et al., 2015**).

#### **4.7.6 Compléments alimentaires :**

##### **4.7.6.1 Vitamine C (Acide ascorbique) :**

C'est une vitamine hydrosoluble avec des propriétés anti-oxydantes et anti-inflammatoires, qui influence l'immunité cellulaire et l'intégrité vasculaire ; elle constitue un cofacteur dans la génération de catécholamines endogènes.

La supplémentation en vitamine C a été évaluée dans de nombreux états pathologiques, notamment les infections graves et la septicémie Son indication peut être plus adaptée aux formes graves de Covid-19 (stress oxydatif et inflammation sévère); d'autres études sont en cours (**Calder et al., 2020**).

##### **4.7.6.2 ZINC :**

L'apport alimentaire recommandé pour le zinc élémentaire est de 11 mg par jour pour les hommes et 8 mg pour les femmes non enceintes.

Il a également été démontré que la chloroquine améliore l'absorption intracellulaire du zinc in vitro (**Calder et al., 2020**).

##### **4.7.6.3 Vitamine D :**

Dans les études d'observation, la faible teneur en vitamine D a été associée à un risque accru de pneumonie communautaire chez les personnes âgées et les enfants La justification de l'utilisation de la vitamine D repose en grande partie sur ses effets immuno-modulateurs qui pourraient protéger contre l'infection Covid-19 ou réduire la gravité de la maladie (**Calder et al., 2020**).

#### **4.8 Prévention :**

Pour réduire et prévenir la transmission du virus, il faut respecter et appliquer une série des mesures de prévention :

- ☞ Evitez tout contact physique et éloignez-vous d'au moins 1 ou 2 mètres de distance des gens.
- ☞ Appliquez un lavage fréquent des mains avec de l'eau et du savon ou avec un désinfectant hydro alcoolique, et surtout avant de mettre votre masque et avant/ après son enlèvement.

- ☞ Ne touchez pas votre visage et surtout le nez, les yeux et la bouche, pour éviter l'entrée du virus à votre corps.
- ☞ Couvrir la bouche et le nez avec un coude flèche ou un mouchoir à usage unique dans le cas où vous toussiez ou éternuez, puis jeter le mouchoir immédiatement dans une poubelle et lavez ou désinfectez-vos mains tout de suite.
- ☞ Nettoyer régulièrement les surfaces à la maison, au travail et en transport, et principalement qui sont régulièrement touchés comme : les poignées des portes, les robinets ....
- ☞ Restez à la maison autant que possible, si vous sortez le port d'un masque ou un couvre visage sur la bouche et le nez est obligatoire.
- ☞ Evitez l'utilisation des masques avec des valves d'expression.
- ☞ Le masque déjà utilisé, s'il est en tissu, mettez-le dans un sac propre et il faut le laver après chaque utilisation, s'il est un masque médical jetez le dans une poubelle.
- ☞ Aérer les espaces fermés.
- ☞ Si vous ne sentez pas bien ne sortez pas, mettez-vous en quarantaine et contacter votre médecin en urgence. Dans le cas d'une présence des difficultés respiratoires consultez un médecin rapidement (**OMS, 2021; D'Ortenzio et al., 2021; Ganesh et al., 2021**).

#### 4.9 Les vaccins :

Les quatre vaccins contre le coronavirus utilisés en Algérie, à savoir le vaccin russe Spoutnik, les chinois Sinopharm et Sinovac et le britannique Astrazeneca.

##### 4.9.1 Astrazeneca :

Le vaccin Astrazeneca/Oxford est composé d'un adénovirus de chimpanzé (famille de virus qui se transmet par voie féco-orale), modifié pour être inoffensif pour l'homme. Dans le génome de ce virus, les scientifiques y ont injecté la protéine Spike du coronavirus SARS-Cov-2. Elle est identifiée comme étant la clé qui permet au virus de s'introduire dans les cellules humaines (**Mishra et al., 2020**).

##### 4.9.2 Spoutnik :

Le vaccin Spoutnik V, du laboratoire russe Gamaleya, utilise la protéine S (ou protéine de spicule) complète du SARS-Cov-2, dont le gène est inséré dans le génome d'un adénovirus humain non réplicatif de type 26 ou de type 5. Chaque dose de vaccin Spoutnik V contient 10

particules virales recombinantes (de l'adénovirus 26 ou bien de l'adénovirus 5) exprimant la protéine S (Mishra et al., 2020).

#### 4.9.3 Sinopharm et Sinovac :

Les vaccins anti-covid mis au point par les laboratoires pharmaceutiques chinois Sinovac et Sinopharm utilisent la plus ancienne des technologies vaccinales, à savoir celle des vaccins à virus inactivés. Une version tuée du virus de la maladie ciblée est administrée afin de déclencher une réponse immunitaire (Jahromi et al., 2021).

#### 4.9.4 Moderna et Pfizer :

L'injection d'ARN messenger, un code qui va permettre à l'organisme de fabriquer lui-même une fraction inactive du virus et donc susciter une réaction du système immunitaire et la fabrication d'anticorps protecteurs. Schématiquement, le fragment d'ARN messenger va amener les cellules à fabriquer une protéine inactive placée à la surface du virus. L'organisme va reconnaître cette protéine, appelée "spicule" (ou spike en anglais) du virus SARS-Cov-2; et induire une réponse immunitaire dont des anticorps protecteurs (Mishra et al., 2020).



# *Chapitre 2*

## *Réponse Immunitaire au coronavirus*

## 1. Pathogénèse des infections à Covid-19 :

### 1.1 Physiopathologie du Covid-19 :

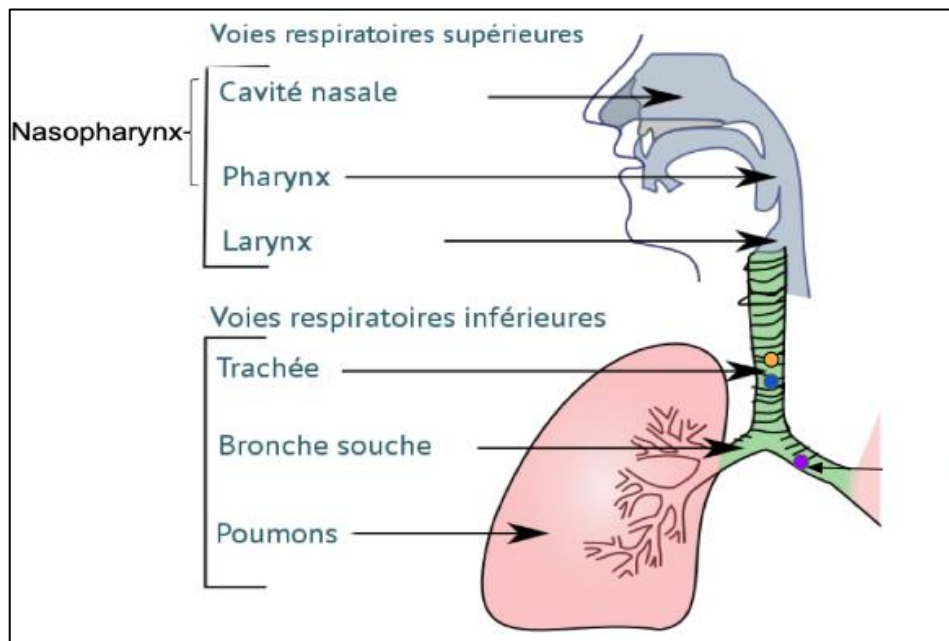
Selon ce qui a été constaté lors de la pandémie, la Covid-19 est une maladie qui s'attaque particulièrement au système respiratoire, dont les poumons. Anatomiquement, l'appareil respiratoire est formé de conduits qui permettent le passage de l'air vers les poumons, divisés en (Ahmed-Nusrath et al., 2008) :

#### 1.1.1 Voies respiratoires supérieures :

Les voies respiratoires supérieures sont extra thoraciques et se composent du nez (fosses nasales), la bouche et le pharynx (Ahmed-Nusrath et al., 2008).

#### 1.1.2 Voies respiratoires inférieures :

Les voies respiratoires inférieures sont intra thoraciques et se composent d'une zone de conduction : larynx, trachée, bronches, bronchioles ; et d'une zone d'échange : conduits, sacs alvéolaires et alvéoles pulmonaires (Ahmed-Nusrath et al., 2008).



**Figure 14 :** Voies respiratoires supérieurs et inférieures

(<http://antibio.site44.com/pathologies-lieacutes-aux-bacteacuteries.html>).

**1.1.3 Phase asymptomatique :**

Le virus qui est reçu via les aérosols respiratoires se lie aux cellules épithéliales nasales dans les voies respiratoires supérieures, le récepteur viral ACE2 est fortement exprimé dans ces cellules.

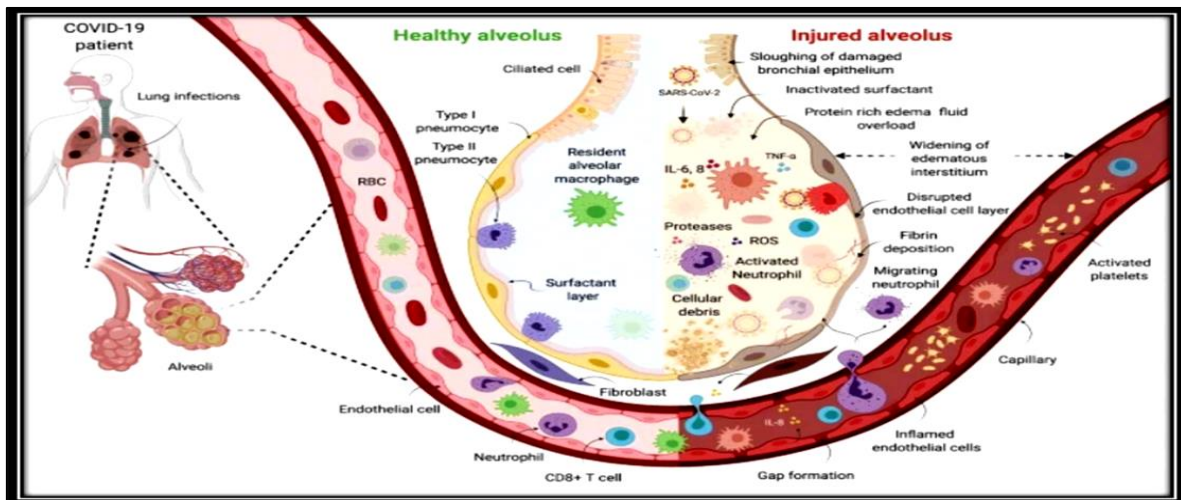
Le SARS-Cov-2 subit une réplication et une propagation locale, cette étape dure quelques jours et la réponse immunitaire générée au cours de cette phase est limitée, et malgré l'absence des symptômes, l'individu est hautement contagieux et le virus peut être détecté par écouvillonnage nasal (**Parasher, 2021**).

**1.1.4 Invasión et infection des voies respiratoires supérieures :**

Au cours des prochains jours, il y a migration du SARS-Cov-2 de l'épithélium nasal vers les voies respiratoires supérieures via les voies aériennes conductrices, ce qui fait l'infection des cellules épithéliales de ces voies, la maladie se manifeste par des symptômes de fièvre, malaise et toux sèche; et à ce stade la réponse immunitaire est plus robuste, Les cellules épithéliales infectées par le virus sont une source majeure d'interférons bêta et lambda (**Hancock et al., 2018**).

**1.1.5 Infection des voies respiratoires inférieures et progression au SDRA :**

Environ 20% des patients infectés progressent vers ce stade de la maladie ou les symptômes s'aggravent, le virus atteint maintenant les unités d'échange gazeux du poumon et infecte majoritairement les alvéoles pulmonaires type 2 via le récepteur hôte ACE2 et commence à se répliquer pour produire davantage de nucléocapsides virales, ces cellules subissent ainsi une apoptose et meurent, ce qui fait l'absence du surfactant pulmonaire normalement produit par ces cellules. Le SARS-Cov-2 peut infecter également les pneumocytes de type 1 qui sont responsables des échanges gazeux, ce qui empêche l'oxygène de traverser les alvéoles proprement. Les cellules hôtes infectées déclenchent ainsi une réponse immunitaire locale ce qui provoque des lésions pulmonaires diffuses aboutissant éventuellement au syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA) (**Sunet al., 2020**).



**Figure 15 :** SDRA dans les infections sévères au SARS-Cov-2 (Machhi et al., 2020).

### 1.1.6 Le cycle viral du SARS-Cov-2 :

Le SARS-Cov-2 est un parasite intracellulaire obligatoire, son cycle de vie dans la cellule est décomposé en trois étapes (Figure 4) : l'entrée du virus dans la cellule, la réplication de son génome et la formation et la sécrétion de nouveaux virions (Juckel et al., 2020; Mohamadian et al., 2021).

### 1.1.7 Entrée virale :

Comme toute infection virale, le virus doit pénétrer à l'intérieur de la cellule hôte pour se répliquer et produire ses particules virales. Dans le cas du coronavirus, c'est la glycoprotéine Spike qui est responsable de cette étape. Elle reconnaît spécifiquement le récepteur cellulaire "qui dans le cas du SARS-Cov-2 est l'enzyme de conversion de l'angiotensine ACE2". L'entrée du virus dans la cellule est divisée en deux étapes : la liaison entre les récepteurs et la fusion membranaire (Jamai et al., 2020; Ganesh et al., 2021).

#### 1.1.7.1 Liaison entre les récepteurs :

L'entrée débute par la protéine S, qui reconnaît le récepteur ACE2 et s'attache à ce récepteur via le domaine de liaison de récepteur (RBD) de la sous-unité S1, et entraîne une modification conformationnelle de la protéine S car la fixation est suivit par un clivage des sous-unités S1 et S2 par une protéase cellulaire. Cette protéase est appelée Protéase transmembranaire à sérine 2 (TMPRSS2) au niveau d'un site de clivage de type furine, exposant la sous-unité S2 (Bonny et al., 2020; Borok, 2020).

### 1.1.7.2 La fusion membranaire :

Le virus doit fusionner son enveloppe virale avec la membrane cellulaire de l'hôte afin de pouvoir faire pénétrer son génome. La fusion débute par un signal d'activation qui se déclenche lors de la fixation et le clivage de la protéine S. Elle est caractérisée par un réarrangement conformationnel au niveau de la sous-unité S2. Ce réarrangement structural va tirer et rapprocher la membrane virale de la membrane cellulaire de l'hôte. Par conséquent, les deux membranes fusionnent et ce qui va permettre par la suite la pénétration du génome viral dans le cytoplasme de la cellule hôte (**Huang et al., 2020; Xia et al., 2020**).

### 1.1.8 Réplication :

Pour assurer sa survie, le virus doit se répliquer et créer des particules virales. Le SARS-Cov-2 est un pathogène intracellulaire obligatoire, une fois à l'intérieur de la cellule hôte il détourne sa machinerie cellulaire à son profit ainsi que tous les processus cellulaires. Le processus débute par l'utilisation des systèmes de traduction qui vont traduire le gène de la réplicase en deux polypeptides (pp1a) et (pp1ab). Ces derniers sont caractérisés par leur capacité de s'auto-cliver et seront ensuite cliver en plusieurs protéines indispensables matures dites « non structurales » qui vont produire le génome viral, notamment l'ARN polymérase ARN dépendant (RdRp). Ces protéines s'assemblent en complexe appelé « complexe de transcription et de réplication » (CRT). Ce complexe assure la multiplication du génome viral d'une part et la création des nouvelles copies de génome viral d'autre part grâce à la RdRp. Au sein du CRT, se fait également la production de petite transcrit viraux dit « subgénomique », qui codent pour les protéines structurales (M), (S), (E) et (N). Tout cela se passe dans le ribosome, dès qu'elles émergent, l'assemblage commence (**Bonny et al., 2020; Borok, 2020**).

La protéine N, une ribo-nucléoprotéine, reconnaît et empaquette le génome viral néo synthétisé et forme une nucléocapside autour de lui. Ensuite et grâce à la protéine N, la nucléocapside va interagir avec la protéine M et débute la formation de nouvelles particules virales suivi par la formation de la membrane englobant la nucléocapside. La protéine S est incorporée lors de l'émergence des particules du compartiment dérivé du réticulum endoplasmique (ERGIC). Cette étape est appelée le bourgeonnement et s'achève par la sortie des particules virales de la cellule (**Borok, 2020; Juckel et al., 2020**).

### 1.1.9 Sécrétion et libération des virions :

C'est la dernière étape du cycle. Les virions synthétisés vont sortir de la cellule infectée et ils sont acheminés depuis le réticulum endoplasmique vers l'appareil de Golgi, ensuite vers les vésicules de sécrétion jusqu'à la surface de la cellule. Ensuite, ils seront libérés par une

exocytose à l'extérieur de la cellule hôte ou ils vont recommencer un nouveau cycle en infectant d'autres cellules (Qinfen, 2004; Borok, 2020).

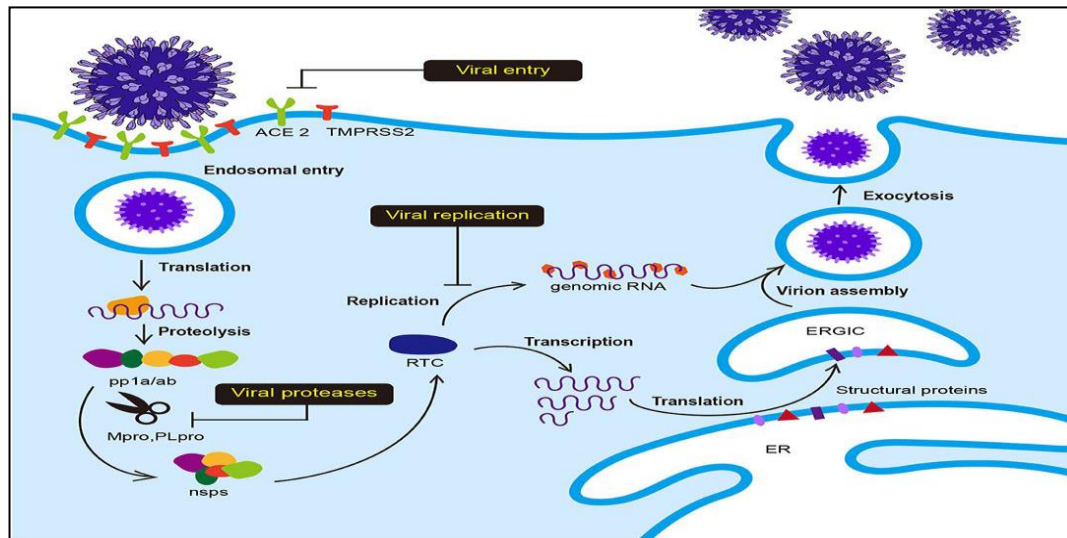


Figure 16 : Schéma représentatif du cycle viral du SARS-Cov-2 (Jeong et al., 2020).

## 2. Réponse immunitaire :

Environ 80% des personnes infectées par le SARS-Cov-2 semblent se rétablir normalement sans traitements antiviraux indiquant qu'une réponse immunitaire adéquate de l'hôte contre le virus peut être suffisante pour guérir l'infection virale. En revanche, les 20 % restants des patients développent des formes sévères de la maladie, ce qui suggère qu'une réponse immunitaire inadéquate peut prédisposer aux complications résultante (Shimizu, 2020).

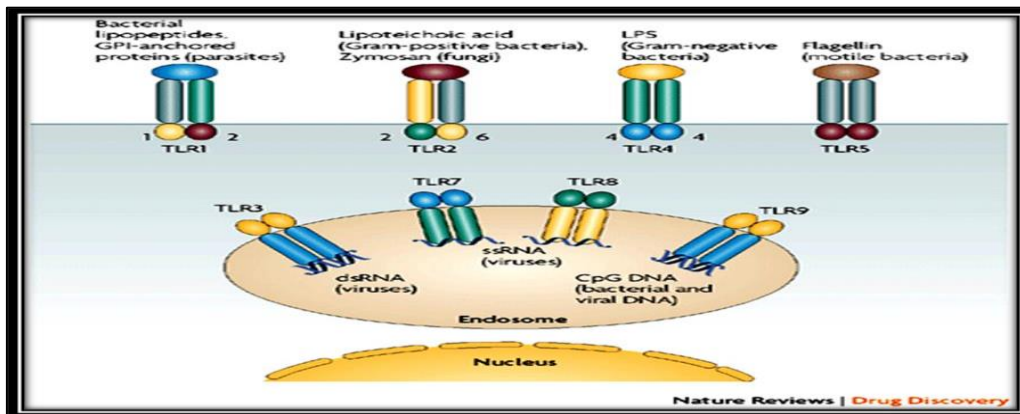
### 2.1 Réponse immunitaire innée :

Le système immunitaire inné fournit la première ligne de défense immunologique contre l'infection par le SARS-Cov-2. Les cellules impliquées dans l'immunité innée comprennent principalement les cellules dendritiques, les macrophages, les neutrophiles et les cellules tueuses naturelles (NK) (Rupesh et al., 2021).

#### 2.1.1 Récepteurs de l'immunité innée :

Les cellules immunitaires innées sont activées lorsqu'elles reconnaissent les motifs moléculaires associés aux agents pathogènes (PAMP) et les motifs moléculaires associés aux dommages (DAMP) à l'aide des récepteurs de reconnaissance de motifs présents sur leurs surfaces (PRR).

Les PRR comprennent les récepteurs de type Toll (TLR), le récepteur de type NOD (NLR), le récepteur de type RIG-1 (RLR), et les récepteurs de type lectine de type C (CLR), Parmi, ceux qui sont des récepteurs transmembranaires et ceux qui résident dans des compartiments intracellulaires. Prenons par exemple les récepteurs (TLR) qui peuvent reconnaître des PAMP de surface ou reconnaître l'ARN viral par les TLR endosomales, sachant que les TLR 1-2-4-5-6 sont exprimés à la surface des cellules, et les TLR 3-7-8-9-10 sont exprimés au niveau cytoplasmique (**Bhardwaj et al., 2021**).



**Figure 17** : Activation des Toll-Like Receptors (**Borden et al., 2007**).

La reconnaissance du SARS-Cov-2 par les PRR, plus précisément TLR 7/8, et même le RIG1 stimule la production d'interférons de type 1 et 3, les interférons sont normalement sécrétés et induisent l'expression de gènes stimulés par les IFN via la voie de signalisation JAK-STAT conduisant à l'activation de la réponse antivirale; mais plusieurs protéines codées par le SARS-Cov-2 à savoir nsp1, 7,15 et les ORF3b, ORF 6 s'opposent à diverses étapes de signalisation ce qui fait l'échappement à la réponse immunitaire antivirale (**Bhardwaj et al., 2021**).

## 2.1.2 Dérèglement des composantes de l'immunité innée dans le Covid-19 :

### 2.1.2.1 Monocytes et macrophages :

Il a été détecté que le nombre de monocytes circulatoires a été augmenté chez les patients Covid-19. De même, en plus des macrophages alvéolaires, un nombre accru de macrophages dérivés de monocytes a également été observé dans le liquide broncho-alvéolaire (BALF) chez les patients sévères. De plus, Les macrophages sont connus pour jouer un rôle important dans l'induction des cytokines inflammatoires, les patients infectés par Covid-19 gravement malades présentaient des niveaux accrus de macrophages inflammatoires exprimant CCL2, CCL3, CCL20, CXCL1, CXCL3, CXCL10, IL-8, IL-1 $\beta$  et TNF- $\alpha$ , ce qui favorise le recrutement de plus de monocytes et neutrophiles vers les poumons provoquant une infection

pulmonaire. Ainsi la sécrétion de l'interféron de type 3 par ces cellules immunitaires pourrait être retardée ou supprimée menant à une clairance virale moins rapide (**Sun et al., 2020**).

### 2.1.2.2 Les cellules dendritiques :

Il a été observé une déplétion des cellules dendritiques chez les patients Covid-19 sévères, cela dépend peut être du fait que les CD expriment à leurs surfaces le récepteur ACE2, ce qui fait leur infection directe par le SARS-Cov-2 (**Brufsky et al., 2020**). Il a été également rapporté que l'infection des CD par le SARS-Cov-2 entraînait la suppression de l'expression du CMH-I sur les CD, affectant ainsi son mécanisme de présentation de l'antigène viral. Encore, l'activation et la migration retardées des CD du site d'infection, vers les ganglions lymphatiques ont également été observées, ce qui peut expliquer la clairance virale lente observée chez les patients Covid-19 (**Wilk et al., 2020**). En plus, les CD peuvent exprimer des ligands de mort comme le ligand lié au TNF (TRAIL), ce qui peut favoriser l'apoptose des lymphocytes T lors des interactions. L'épuisement des CD chez les patients Covid-19 est responsable de l'activité altérée de l'IFN $\alpha$  observée chez ces patients car ce sont les principaux producteurs d'IFN- $\alpha$  (**Brufsky et al., 2020**). Finalement, les CD peuvent également contribuer à la production des cytokines et chimiokines pro-inflammatoires (TNF alpha, IL-6, MCP-1, CCR3, CCR5) menant à l'aggravation de l'inflammation locale.

### 2.1.2.3 Les cellules NK :

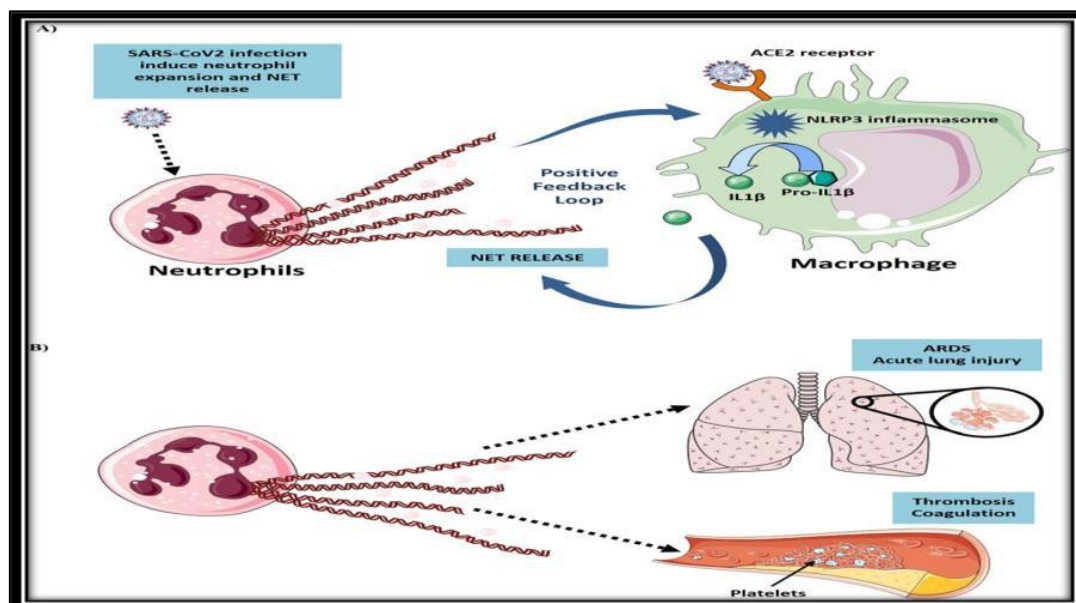
La carence en cellules NK fait que le SARS-Cov-2 peut échapper au système immunitaire, il a été révélé que les patients Covid-19 ont des niveaux de cellules NK réduits dans le liquide broncho-alvéolaire par rapport à leurs homologues sains (**Ravaglini et al., 2020**). Les cellules NK des patients infectés par Covid-19 expriment fortement NKG2A, qui est un récepteur inhibiteur au niveau de la cellule, comme elles expriment de faibles niveaux de TNF- $\alpha$ , IL-2, granzyme B et IFN $\gamma$ , ce qui suggère en outre qu'elles sont fonctionnellement épuisées au niveau du site d'infection. Il est également rapporté que le SARS-Cov-2 inhibe la cytotoxicité des cellules NK d'une manière dépendante de l'IL-6, car les patients Covid-19 possédant des niveaux plus élevés de cytokine IL-6 régulent négativement la cytotoxicité des cellules NK en réduisant la sécrétion de perforine et de granzyme au niveau du site d'infection. Finalement, les cellules NK n'expriment pas à leur surface le récepteur ACE2, ainsi le SARS-Cov-2 n'infecte pas directement les NK mais réduit leurs capacité en diminuant leur cytotoxicité et en induisant leurs épuisement (**Zheng et al., 2020**).



### 2.1.2.4 Les neutrophiles :

Les neutrophiles ont un rôle majeur dans la pathogénèse de Covid-19, il a été observé que la majorité des patients Covid-19 présentaient une neutrophilie. L'un des mécanismes par lesquels les neutrophiles éradiquent le virus est la formation de pièges extracellulaires à neutrophiles (NET: Neutrophil Extracellular Traps). La formation de NET peut également stimuler la thrombose en activant les plaquettes et en induisant la coagulation ce qui favorise diverses maladies cardiovasculaires comme l'accident vasculaire cérébral et l'infarctus du myocarde (Laridan et al., 2019).

Il a été constaté que des niveaux accrus d'IL-1 $\beta$  par les monocytes dans la circulation et l'expression du récepteur CXCR2 sur les neutrophiles induisent l'accumulation de ces derniers dans les poumons. Ainsi, L'infiltration des neutrophiles favorise la gravité de la maladie en induisant la production de chimiokines et de cytokines telles que IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , des substances cytotoxiques telles que les ROS, les protéases et les leucotriènes qui entraînent en outre divers troubles respiratoires tels que les lésions pulmonaires aiguës et le SDRA (Hadjadj et al., 2020).



**Figure 18 :** Induction des NET par les neutrophiles par infection par le SARS-Cov-2 (Bhardwaj et al., 2021).

### 2.1.2.5 Activation du complément :

Les protéines du complément font partie de l'immunité innée. Des niveaux significativement élevés de composants du complément C5a, C5b, C6, C7, C8, C9 ont été observés dans le plasma de patients Covid-19 sévères. Il a été observé que la protéine N du SARS-Cov-2 se lie à la sérine protéase 2 associée à la léctine (MASP) 2 qui est un initiateur

enzymatique de la voie de la lectine du complément, cette activation engendre une activation anormale du complément et des lésions pulmonaires, tandis que le blocage de cette interaction a supprimé l'activation du complément et a réduit en outre l'inflammation (**Cugno et al., 2020**).

## **2.2 Réponse immunitaire adaptative :**

L'échec des réponses immunitaires innées à éliminer le virus conduit à l'activation du système immunitaire adaptatif, mais ce dernier peut également présenter quelques dérèglements lors de l'infection par le SARS-Cov-2.

### **2.2.1 Dérèglement des composantes de l'immunité adaptative dans le Covid-19 :**

La lymphopénie est une caractéristique clé des patients atteints de Covid-19, en particulier dans les cas graves, ce qui favorise la survenue de surinfections microbiennes lors de l'infection par le SARS-Cov-2.

#### **2.2.1.1 Lymphocytes T CD4+ :**

La déficience de ces cellules entrave la clairance virale ce qui favorise davantage l'inflammation pulmonaire. Diverses raisons sont responsables de l'épuisement des cellules T chez les patients Covid-19. L'équilibre entre les lymphocytes T CD4+ naïfs et mémoire est altéré chez les patients critiques Covid-19 avec une expansion du sous-ensemble de lymphocytes T CD4+ naïfs et un pourcentage de cellules mémoire réduit (**Allegra et al., 2020**). La majorité des cellules T CD4 restantes sont induites à devenir des Th1 qui produisent du GM-CSF et d'autres cytokines proinflammatoires, ces cellules Th1 vont s'accumuler dans la circulation pulmonaire et provoquent des lésions (**Zhou et al., 2020**). Au sein des cellules T CD4+ les cellules Th0 peuvent se polariser en Th17, Ces derniers vont pouvoir sécréter plus de cytokines pro-inflammatoires menant ainsi à l'aggravation de la maladie. Par ailleurs, les sujets infectés par le SARS-CoV-2 présentaient un nombre plus faible de cellules T régulatrices (Treg), ce qui peut favoriser une pneumonie mortelle (**Allegra et al., 2020**).

#### **2.2.1.2 Lymphocytes T CD8+ :**

Les cellules CD8+ T présentent le potentiel de tuer directement les cellules cibles infectées par le virus, mais une réduction des cellules T CD8+ a également été observée. Les T CD8 peuvent également ne pas être activés proprement à cause de la suppression de l'expression du CMH-I sur les cellules dendritiques, affectant ainsi son activation par les cellules présentatrices. Le nombre de lymphocytes TCD8 diminue considérablement mais les

cellules restantes sécrètent des perforines, granzyme B, l'IFN- $\gamma$ , du TNF- $\alpha$  ce qui cause plus de lésions pulmonaires. Sachant que L'infiltration de ces lymphocytes peut également être responsable de leur réduction dans le sang périphérique (Zhou et al., 2020).

### 2.2.1.3 Lymphocytes B :

Les populations de cellules B se sont avérées plus faibles chez les patients atteints de Covid-19 sévère que chez les individus témoins, ce qui peut expliquer la réponse en anticorps retardée mais présente lors de l'infection par le SARS-Cov2, Les anticorps neutralisants comprennent principalement des anticorps IgG et IgM et commencent à apparaître 7 à 14 jours après le début de la maladie, sachant que la sécrétion des IgM précède celles des IgG. La plupart de ces anticorps sont produits contre la région RBD de la protéine S et de la protéine de nucléocapside N (Haveri et al., 2020).

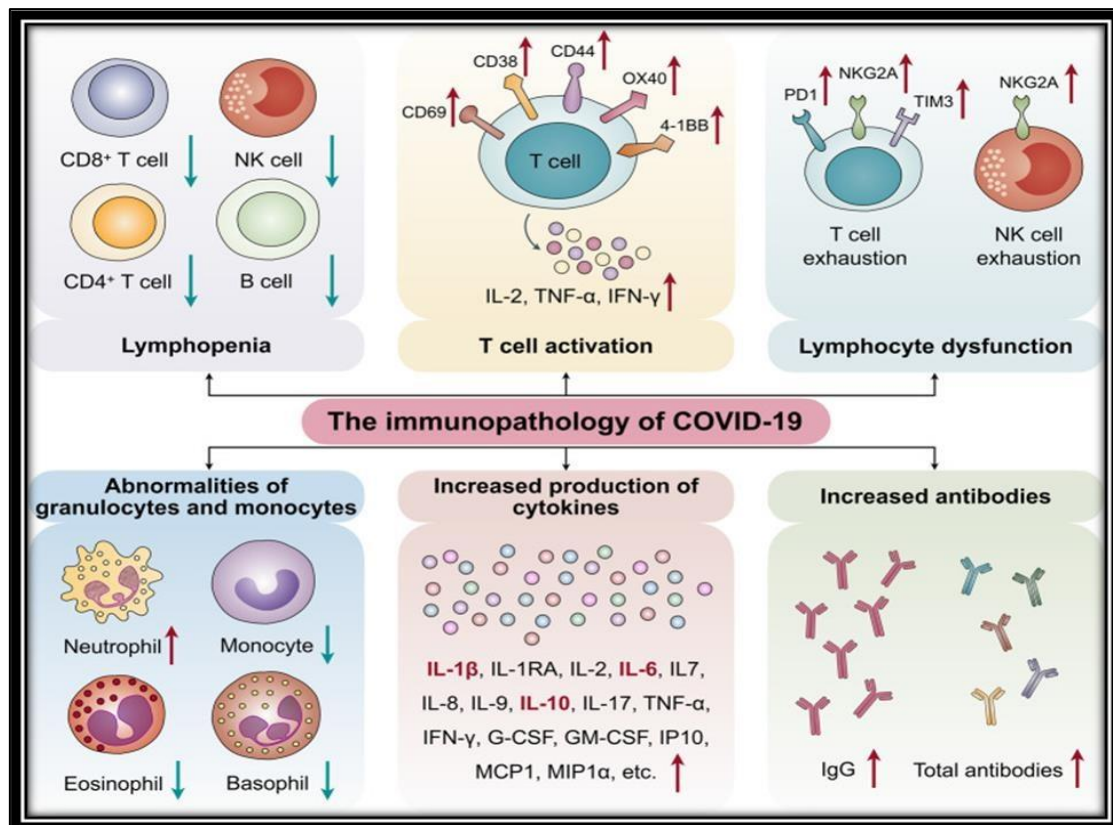


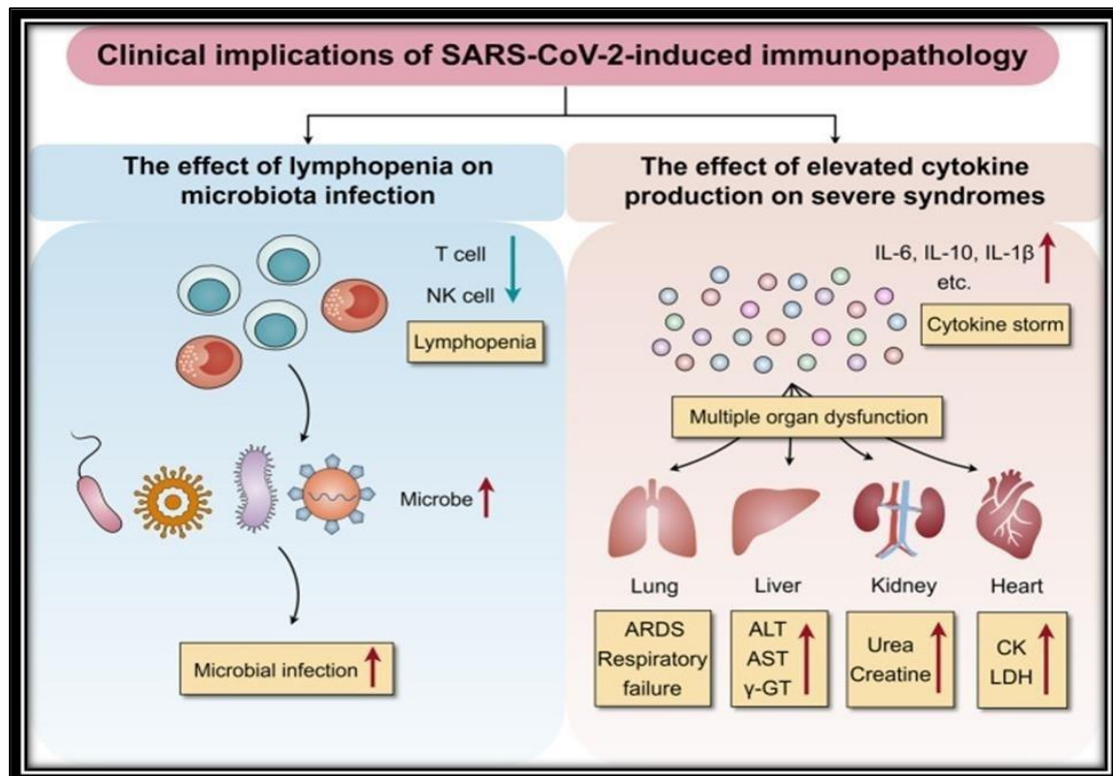
Figure 19 : Immunopathologie du Covid-19 (Yang et al., 2020).

### 2.2.1.4 La tempête de cytokines :

Le système immunitaire dérégulé entraîne le développement d'une tempête cytokinique qui favorise l'inflammation pulmonaire, les patients Covid-19 sévères ont des niveaux accrus

de cytokines telles que l'IFN- $\gamma$ , l'IL-1, l'IL-6, l'IL-8, l'IL-12, le facteur de croissance transformant  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), les chimiokines (Allegra et al., 2020).

Ils ont également montré des niveaux accrus d'IL-2, IL-7, IL-10, facteur de stimulation des colonies de granulocytes-macrophages (GM-CSF), protéine inflammatoire des macrophages 1- $\alpha$  (MIP1- $\alpha$ ), facteur de nécrose tumorale-  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) et MCP1 (Zhou et al., 2020). Cette tempête de cytokines induit un afflux incontrôlé de cellules immunitaires, en particulier les monocytes et les neutrophiles dans les poumons, ces dernières sécrètent à leur tour diverses cytokines et chimiokines inflammatoires ainsi que des substances toxiques telles que les protéases et les ROS, ce qui augmente encore la gravité de la maladie en provoquant des lésions pulmonaires menant au SDRA et peut être une défaillance de plusieurs organes conduisant finalement à la mort (Huang et al., 2020).



**Figure 20 :** Implications Cliniques de l'Immunopathologie induite par le SARS-Cov2 (Yang et al., 2020).

### 3. Exercice physique et système immunitaire :

L'exercice est un facteur essentiel dans la libération et le contrôle des cellules, des cytokines et des interleukines du système immunitaire, et il est justifié car il apporte des changements neurophysiologiques au corps, affectant ainsi toutes les parties du corps humain. Plusieurs études ont été menées au fil des ans dans le but d'établir des relations entre l'exercice et le système immunitaire, montrant comment l'exercice influence certaines

populations, qui peuvent ou non être affectées par une maladie spécifique (Terra et al., 2012; Sellami et al., 2018).

Il est bien connu que l'activité physique peut affecter le système immunitaire, cependant, certains facteurs doivent être pris en considération lorsque l'on pense à des changements dans ce système. Le type d'exercice, son intensité, sa durée et sa périodicité, sont les piliers qui vont favoriser certaines situations au sein du système immunitaire, provoquant diverses réactions et déclenchant des réponses variées (Simpson et al., 2015).

La pratique régulière d'exercices physiques d'intensité modérée entraîne une augmentation des cytokines anti-inflammatoires, telles que l'IL-6, l'IL-1ra et l'IL-10. De plus, il y avait une réduction de la production de TNF- $\alpha$  (Svensson et al., 2015 ; Steensberg et al., 2003), une diminution des médiateurs pro-inflammatoires, en particulier l'IL-18, la protéine C-réactive, le TNF- $\alpha$  et l'IL-1 $\beta$  et une augmentation exacerbée de l'IL-10. Plusieurs mécanismes sont impliqués dans les effets anti-inflammatoires apportés par l'exercice physique, notamment : la réduction de la graisse viscérale; augmentation de la production de cortisol, d'adrénaline, de prolactine, d'hormone de croissance, entre autres, afin d'influencer le flux de leucocytes; diminution de l'expression du TLR dans les cellules immunitaires; et des niveaux accrus de myokines anti-inflammatoires influencées par le muscle squelettique (Wedell-Neergaard et al., 2019; Pedersen, 2017).

La pandémie de Covid-19 est devenue une menace clinique pour le monde, et il est admis que le moyen de réduire le taux de contamination et de propagation passe par le retrait social. Cependant, la pratique d'exercices d'intensité modérée à domicile est recommandée. Induit par l'exercice modéré l'immunomodulation peut être un outil important pour améliorer les réponses immunitaires contre la progression de l'infection par le SARS-Cov-2 (Leandro et al., 2020).

#### 4. Vitamine D et système immunitaire :

Diverses études abordent l'association inverse entre la vitamine D et la survenue d'une infection (Kamen et al., 2010; White, 2021). Il est connu que la vitamine D et ses pro-hormones sont capables d'interagir et de moduler les activités du système immunitaire, compte tenu de la large expression de ses récepteurs dans les tissus de l'organisme, y compris les cellules immunitaires. En ce sens, la vitamine D semble agir dans la régulation de la différenciation des lymphocytes, des macrophages et des cellules NK, en plus d'influencer la

production d'auto-anticorps et de cytokines, étant capable de moduler les niveaux de molécules pro-inflammatoires et anti-inflammatoires (**Marques et al., 2010**).

Face à l'infection par le nouveau coronavirus, une étude récente auprès de 176 patients âgés en réanimation a identifié la survenue d'une hypovitaminose D variable selon les valeurs de référence de la 1,25-dihydroxyvitamine D (1,25(OH) 2D), dans laquelle des taux inférieurs à 30 ng/mL ont été retrouvés chez 93,8 % des patients hospitalisés (**Gonçalves et al., 2020**). D'autres études ont observé une relation statistiquement significative ( $p = 0,046$ ) entre la mortalité par Covid-19 et la concentration de 25(OH) D, ainsi que de faibles taux plasmatiques chez les patients avec des tests positifs (**Laird et al., 2020; Merzon et al., 2020**).

Membre de la famille des hormones stéroïdiennes, la vitamine D possède un récepteur de type nucléaire. Les récepteurs de la vitamine D (VDR) sont présents dans plusieurs cellules immunoréactives, telles que les macrophages, les neutrophiles et les cellules épithéliales, et sont activés par contact avec des ligands viraux et bactériens (**Chandran et al., 2020**). Après son couplage à des récepteurs spécifiques, il est converti en 25-hydroxyvitamine D (25 (OH) D) et 1,25 (OH) 2D. La 25(OH)D, qui définit le statut en vitamine D et a une activité autocrine, participe à la production de cathélicidine non clivée, qui est ensuite clivée et acquiert la formation de cathélicidine active (LL37), qui a une action cytotoxique (**Charoenngam et al., 2020; Kamen et al., 2010; White, 2021**).

Comme pour l'immunité innée, l'immunité adaptative est également régulée par la 1,25 (OH) 2D, modulant directement l'activation des lymphocytes T et des cellules présentatrices d'antigène (**Kamen et al., 2010**).

## 5. Plantes médicinales contre la Covid-19 :

Les plantes médicinales sont utilisées depuis des milliers d'années en médecine traditionnelle pour traiter les maladies et elles sont utilisées jusqu'aujourd'hui en médecine moderne (**Vroh, 2020**).

Parmi les plantes utilisées contre la Covid-19 : Thym, Verveine, Clou de girofle Menthe, Gingembre, Armoise et Cannelle, Cette dominance est due au fait que ces plantes médicinales sont les plus répandues en Algérie et constituent une partie importante de la flore algérienne. L'Infusion et la macération étaient les modes de préparation les plus utilisés par nos répondants et les plus cités dans les études similaires ce qui s'explique par leur facilité de

réalisation Les malades qui utilisent le plus les plantes médicinales sont les diabétiques, les hypertendus et ceux présentant des dyslipidemies. Les personnes atteintes du cancer utilisent seulement la menthe Néanmoins, l'utilisation excessive des plantes médicinales, notamment par les malades chroniques, peut entrainer de graves conséquences, avertit le Dr. Fouad Mohamedi, qui précise que certaines plantes contiennent des substances provoquant de l'allergie et même de l'hypertension (**Oudjerit et al., 2021**).

# *Chapitre 3*

## *Matériel et Méthodes*



### 1. Lieu de travail :

Notre stage s'étendait sur une période de 02 mois (de 29 janvier à 29 mars 2022) pendant laquelle nous nous sommes intéressés à faire la quantification de la réponse immunitaire contre le coronavirus des patients présentant un épisode d'infection par le coronavirus confirmé par des tests antigéniques ou sérologiques. Elle s'est déroulée au 'Laboratoire d'Analyses médicales Mirouh (LAM)' situé dans la commune de Ferdjioua, wilaya de Mila.

### 2. Présentation de laboratoire Mirouh d'analyses médicales 'LAM' :

Le laboratoire Mirouh d'analyses médicales (LAM) se situe près de l'hôpital 'Mohamed MEDDAHI' au centre de Ferdjioua, wilaya de Mila. Ce laboratoire a ouvert ses portes en 2014. Il est dirigé par le Dr Mirouh qui est un pharmacien spécialiste en hémobiochimie. Le personnel travaillant à ses côtés a des fonctions et responsabilités bien établies par ordre décroissant de responsabilité. On trouve des biologistes médicaux et des informaticiens qui assurent les fonctions de direction et de réception de la clientèle qui est reçue dans deux salles d'attente, une pour les femmes et l'autre pour les hommes. Les salles de prélèvements sont le lieu où sont prélevés différents liquides biologiques sous la responsabilité des infirmiers et des techniciens médicaux. Les types de prélèvements réalisés sont de plusieurs types à savoir le sang veineux (au pli du coude, sur la main...), le prélèvement cutané-muqueux, les selles et les urines. Enfin au centre de laboratoire où s'effectuent les tests analytiques, on distingue six unités de paillasse qui sont : la sérologie, l'hormonologie, la microbiologie, l'hémostase, l'hématologie et la biochimie. Chaque unité regroupe certains paramètres d'analyses, et elle est dirigée par un responsable pouvant être un biochimiste, un pharmacien ou un microbiologiste. Ce laboratoire dispose d'une convention avec le laboratoire français 'PASTEUR CERBA' pour réaliser d'autres analyses plus spécialisées comme les marqueurs spécifiques de cancer.



Figure 21 : Localisation de laboratoire.



Figure 22 : La commune de FERDJIOUA.

### 3. Population d'étude :

Pendant la durée de notre stage au total, notre étude incluait 475 patients parmi lesquels 269 étaient des hommes (57%), et 206 étaient des femmes (43%). L'âge moyen des patients était de  $52.08 \pm 17.91$  ans.

### 4. Diagnostic microbiologique du Covid-19 par sérologie :

Le diagnostic microbiologique du Covid-19 était basé sur l'analyse sérologique. Le test sérologique Covid-19 consiste en une prise de sang et recherche de la présence d'anticorps dirigés contre le virus. Ces anticorps apparaissent dans les jours ou les semaines qui suivent une infection à SARS-Cov-2. Pour ces tests sérologiques, il existe souvent deux catégories d'anticorps : les IgM d'apparition précoce, et les IgG d'apparition un peu plus tardive.

#### 4.1 Mode opératoire :

##### 4.1.1 Le prélèvement sanguin :

Ce prélèvement est réalisé par un technicien de laboratoire médical. Il permet de réaliser des examens de sang prélevé par ponction veineuse. Le technicien de laboratoire procède au prélèvement d'un volume de sang déterminé au niveau d'un vaisseau sanguin veineux. Le sang est placé dans un tube hépariné et un pansement est ensuite placé au niveau du point de ponction du patient.

##### 4.1.2 Préparation de l'échantillon :

Le sang total est centrifugé afin d'obtenir les différentes couches le constituant. Après centrifugation du tube, le plasma qui a une couleur jaune-clair apparaîtrait en haut du tube, alors que les globules rouges et les autres cellules sanguines forment le culot (Figure 23).



**Figure 23 :** Echantillon sanguin avant et après centrifugation.

Par la suite, les tubes sont placés sur un support spécial (Figure 24) et ce dernier est placé dans l'appareil snibe Maglumi 2000 (Annexe 1) (Figure 25).



**Figure 24 :** Support du tube spécial à l'appareil snibe Maglumi 2000.



**Figure 25 :** Appareil snibe Maglumi 2000.

#### 4.1.3 La lecture :

La lecture des résultats se fait par un logiciel associé à l'appareil snibe Maglumi 2000.

Les résultats sortent sous la forme d'un tableau imprimé par l'ordinateur qui est connecté à l'appareil snibe Maglumi 2000. Les résultats des sérologies sont exprimés sous forme de deux catégories d'anticorps : les IgM et les IgG.

ID échantillon	Nom essai	Dil.	RLU	CV(%)	Concentration	Marqueur
0100548	2019-nCoV IgG		598663	0.0	25.43 AU/mL	C;>
0100517	17-OH P		297308	0.0	0.764 ng/mL	E;C
0100523	17-OH P		201211	0.0	2.084 ng/mL	E;C
0100523	Androstenedione		120509	0.0	3.712 ng/mL	C;>
0100443	17-OH P		128020	0.0	2.947 ng/mL	E;C
0100611	2019-nCoV IgM		133072	0.0	18.972 AU/mL	C;>
0100611	2019-nCoV IgG		314273	0.0	13.26 AU/mL	C;>
0100691	HSV-1/2 IgG		20467	0.0	2.948 AU/mL	E;C;>
0100691	HSV-1/2 IgM		35929	0.0	3.622 AU/mL	E;C
0100690	HSV-1/2 IgG		6053	0.0	1.019 AU/mL	E;C
0100690	HSV-1/2 IgM		22417	0.0	1.610 AU/mL	E;C
0100740	HSV-1/2 IgG		7168	0.0	1.120 AU/mL	E;C
0100740	HSV-1/2 IgM		34179	0.0	3.233 AU/mL	C
0100857	2019-nCoV IgM		7637	0.0	0.726 AU/mL	C
0100857	2019-nCoV IgG		16031	0.0	1.333 AU/mL	C;>
0101055	2019-nCoV IgM		6342	0.0	0.609 AU/mL	C
0101055	2019-nCoV IgG		8743	0.0	0.555 AU/mL	C
0101147	2019-nCoV IgM		7449	0.0	0.708 AU/mL	C
0101147	2019-nCoV IgG		72181	0.0	4.687 AU/mL	C;>

**Figure 26** : Résultats de sérologie IgM et IgG sous forme d'un tableau.

#### 4.1.4 Interprétation des résultats :

Il y a 4 résultats possibles :

##### 4.1.4.1 IgM négative, IgG négative :

Tout d'abord, il n'y a pas évidence d'une infection précoce ou antérieure, Mais il faut se rappeler qu'un minimum de 4 jours depuis le début des symptômes ou de 7 jours après l'exposition au virus est nécessaire pour qu'apparaissent les anticorps comme positifs. Ceci signifie que le test des anticorps ne peut pas détecter une infection dans la phase initiale de la contagion. D'autre part, si un doute d'infection récente existe, en dépit de ce résultat, un test de PCR peut être réalisé. Une autre option étant de refaire un test d'anticorps quelques jours plus tard.

##### 4.1.4.2 IgM positive, IgG négative :

Ce résultat suggère une infection dans la phase initiale de la maladie. Si le résultat ne coïncide pas avec la réalité clinique du patient (par exemple s'il n'y a pas de symptômes) il se pourrait que ce soit un faux positif. Le résultat peut être confirmé par un test de PCR ou, s'il s'agissait d'un test rapide d'anticorps, par un test Elisa, qui est plus fiable spécifique et qui utilise une méthode différente.

##### 4.1.4.3 IgM positive, IgG positive :

Ce résultat suggère une infection dans la phase intermédiaire de la maladie donc il est probable que la possibilité d'infecter à d'autres personnes soit basse.

#### 4.1.4.4 IgM négative, IgG positive :

Le patient s'est guéri de la maladie et il n'est plus infectieux de plus il peut acquis un certain niveau d'immunité au Covid-19, bien qu'il n'est pas possible d'affirmer dans quelle mesure ni pour combien de temps. Il est donc recommandé de continuer à être prudent.

### 5. Sérologie inflammatoire:

Le paramètre sérologie inflammatoire à savoir C.R.P. La protéine C réactive, ou CRP, est une protéine de la phase aiguë de l'inflammation, synthétisée par le foie et libérée dans le sang quelques heures après le début du processus inflammatoire, de l'infection ou suite à la lésion des tissus. Les résultats du dosage de la CRP sont utilisés dans l'évaluation des infections et des lésions tissulaires, ils fournissent des informations précieuses pour le diagnostic et le suivi.

### 6. Analyses biochimiques :

#### 6.1 La LDH :

La LDH ou lactate déshydrogénase est un marqueur de lésions des tissus. Cette enzyme est normalement contenue dans la plupart des tissus de l'organisme, et seulement en faible quantité dans le sang. Lorsque les tissus sont endommagés, les cellules libèrent la LDH entraînant une augmentation de sa concentration dans le sang. Il existe plusieurs formes de LDH appelées isoenzymes. Chacune se situe dans des organes spécifiques : les LDH1 et 2 sont présentes dans le cœur, les reins, le cerveau et les globules rouges, la LDH3 dans les plaquettes, les ganglions lymphatiques, et le tissu néoplasique, les LDH4 et 5 dans le foie, les muscles, la peau et le tissu néoplasique.

#### 6.2 D-dimer :

Les D-dimères sont des molécules résultant de la destruction de la fibrine, une protéine produite essentiellement lors de la coagulation du sang. La présence de D-dimères dans le sang est normale, mais à taux faible, et son dosage permet en cas d'augmentation importante, de détecter la présence d'un caillot de sang ou thrombus. Les D-Dimères sont dosés en cas de suspicion de thrombose veineuse profonde (phlébite) ou d'embolie pulmonaire.

#### 6.3 Ferritine :

La ferritine est une protéine présente dans notre organisme. Elle est très importante puisqu'elle assure le stockage du fer à l'intérieur de nos cellules, particulièrement celles

du foie, de la rate, de la moelle osseuse, des muscles squelettiques. Doser cette protéine permet de connaître la quantité de fer présente dans notre corps et déceler, éventuellement, un déficit de cet oligo-élément. Il ne faut pas la confondre avec la transferrine qui est une protéine produite au niveau du foie et qui est chargée du transport du fer dans le sang.

#### **6.4 La troponine :**

Un complexe de trois protéines régulatrices troponine C, troponine I et troponine T qui font partie intégrante de la contraction musculaire des muscles squelettiques et cardiaques, et non des muscles lisses. Les discussions sur la troponine portent souvent sur ses propriétés fonctionnelles et son utilité en tant que marqueur diagnostique ou cible thérapeutique pour divers troubles cardiaques, en particulier en tant que marqueur hautement spécifique dans les cas d'infarctus du myocarde ou de mort cellulaire.

#### **6.5 Créatininémie :**

La créatinine est un déchet de l'organisme qui provient de la dégradation de la créatine musculaire. Elle est éliminée dans les urines par filtration au niveau des reins. Lorsque la capacité des reins à éliminer les déchets diminue, la quantité de créatinine augmente dans le sang. Son dosage dans le sang dépend donc de la fonction rénale mais aussi de la masse musculaire.

#### **6.6 L'hémoglobine glyquée ou HbA1c :**

HbA1c est la forme glyquée de la molécule d'hémoglobine. Sa valeur biologique permet de déterminer la concentration de glucose dans le sang, la glycémie, sur trois mois. Elle est particulièrement utile et constitue le paramètre de référence dans la surveillance de l'équilibre glycémique des patients diabétiques.

#### **6.7 La glycémie :**

La glycémie désigne le taux de glucose contenu dans le sang. Rappelons que le glucose est le principal sucre de l'organisme. Il provient de l'alimentation et est la principale source d'énergie pour les cellules. Il sert surtout à diagnostiquer un éventuel diabète.

#### **6.8 Vitamine D :**

La vitamine D est une prohormone qui joue un rôle essentiel au niveau de la métabolisation du calcium. C'est à ce titre qu'elle est essentielle à nos os et qu'elle est parfois qualifiée de "calciférol". Mais ce que l'on sait moins, c'est qu'elle assure de nombreuses autres missions : efficacité du système immunitaire, consolidation du squelette, amélioration des

facultés musculaires, pigmentation de la peau, maintien de l'hydratation cutanée, amélioration de la résistance cardiovasculaire, stimulation de l'agrégation plaquettaire. Le dosage de la vitamine D est un examen courant de biologie médicale. Il consiste à mesurer la concentration de la vitamine D totale (Ergocalciférol + Cholécalfiérol) dans le sérum prélevé lors d'une prise de sang.

### **6.9 Triglycérides :**

Les triglycérides sont des graisses (lipides) qui servent de réserve énergétique. Elles proviennent de l'alimentation et sont aussi synthétisées par le foie. Lorsqu'elles sont trop nombreuses dans le sang, elles constituent un facteur de risque cardiovasculaire car elles contribuent à « boucher » les artères. Le dosage s'effectue grâce à un simple prélèvement sanguin. Il faut être à jeun depuis 12 heures et avoir suivi un régime alimentaire normal dans les semaines précédentes (le médecin ou le laboratoire vous donnera peut-être quelques indications).

### **6.10 Acide urique :**

L'acide urique est un déchet issu de la dégradation de molécules azotées, appelées purines. Ces dernières sont essentielles au renouvellement de l'ADN et de l'ARN des cellules mortes. L'acide urique se dissout généralement dans le sang et est éliminé par les reins dans les urines. Le dosage de l'acide urique est prescrit en cas de suspicion de goutte. L'acide urique s'obtient grâce à une prise de sang (en général au pli du coude) ou par un recueil d'urines de 24 heures sur antiseptique.

### **6.11 Urée sanguin (urémie) :**

L'urémie est le terme médical utilisé pour qualifier la quantité d'urée contenue dans le sang. Par extension, on parle d'urémie, chronique ou aiguë, lorsque le taux d'urée dans le sang est anormalement élevé. L'urémie est le signe d'une insuffisance rénale grave. Au début, l'urémie trop élevée est asymptomatique.

### **6.12 Ionogramme :**

Un ionogramme indique la concentration des différents ions dans un liquide. Dans le cas du ionogramme sanguin, les principaux constituants ioniques du sang sont dosés : sodium (Na), potassium (K), calcium (Ca), chlore (Cl) et bicarbonates (CO<sub>3</sub>) dans le plasma. Un ionogramme sanguin sert à surveiller l'équilibre hydro-électrolytique qui est assuré par les reins, la peau, la respiration et le système digestif.

**6.13 La créatine kinase ou créatine phosphokinase (CK/CPK) :**

La créatine kinase (CK) ou créatine phosphokinase (CPK) est une enzyme (molécule constituée d'acides aminés) que l'on retrouve dans différents types de tissus. Elle provoque la libération d'énergie qui servira à différents organes (cerveau, cœur et muscles notamment). On connaît trois types de créatine phosphokinase : CPK- BB dans le cerveau, CPK-MB dans le cœur et CPK-MM dans les muscles.

**6.14 Les transaminases (TGO-TGP) :**

Les transaminases sont des enzymes se trouvant dans les cellules de l'organisme, particulièrement au niveau des muscles, du foie et du myocarde. On distingue deux types de transaminases :

- TGO ou ASAT : cette transaminase se trouve dans le foie mais aussi dans les muscles et le myocarde (le muscle du cœur).
- TGP ou ALAT : cette transaminase se trouve uniquement dans le foie.

**6.15 La numération formule sanguine (NFS) :**

La numération formule sanguine (NFS) est l'un des examens biologiques les plus fréquemment prescrits et fournit des renseignements importants sur les types et le nombre de cellules dans le sang : globules rouges, globules blancs et plaquettes...

**6.16 La vitesse de sédimentation ou vs :**

Représente la vitesse à laquelle les globules rouges du sang tombent dans un tube gradué vertical laissé au repos (sédimentation). Elle repose sur un prélèvement sanguin veineux. Il n'est pas nécessaire d'être à jeun.

**6.17 Taux de prothrombine (TP) :**

Taux de prothrombine (TP) est l'un des tests de dépistage utilisé en coagulation et pour la surveillance des traitements anticoagulants à base d'anti-vitamine K. Il est employé pour évaluer la vitesse de coagulation du sang par le temps de Quick en secondes. "Le résultat est ensuite exprimé en pourcentage, sauf chez les sujets suivant un traitement anticoagulants, auquel cas il est transmis en INR. L'INR (International Normalized Ratio) est un rapport permettant d'harmoniser les résultats entre laboratoires. Dans la coagulation, il y a la voie endogène et la voie exogène. Le TP explore la voie exogène. La fenêtre thérapeutique des anti-vitamines K correspond à un INR compris entre 2 et 3 ou 3 à 4 en fonction de



l'indication. Les anticoagulants oraux peuvent servir en prévention primaire ou secondaire d'un évènement thromboembolique, ou en prévention des évènements emboliques ayant pour origine une cardiopathie.

**7. Analyse statistique :**

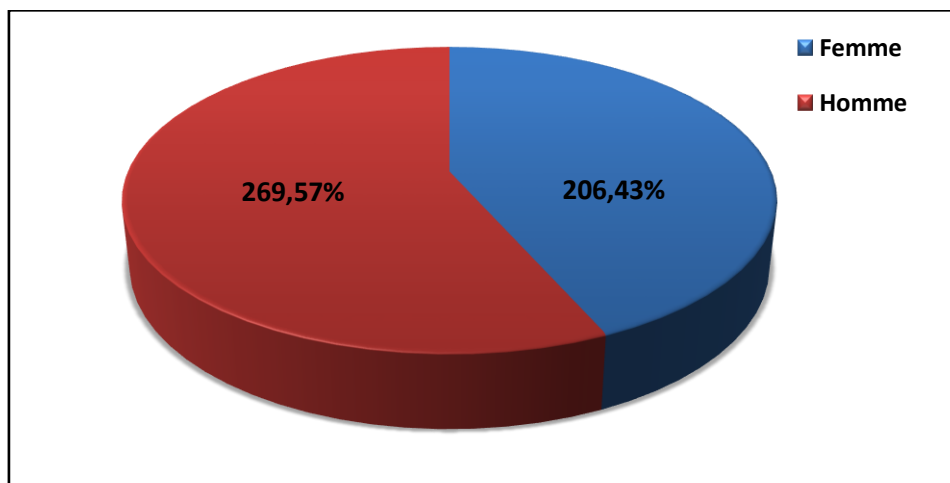
Les analyses statistiques ont été effectuées par le programme Graph-Pad en utilisant le t-test et le chi 2 test. Les valeurs de P-value inférieures ou égales à 0,05 ont été considérées comme significatives. Tous les tests statistiques ont été effectués sans correction de Bonferoni du fait des nombreuses critiques qui l'entourent.

*Chapitre 4*

*Résultats*

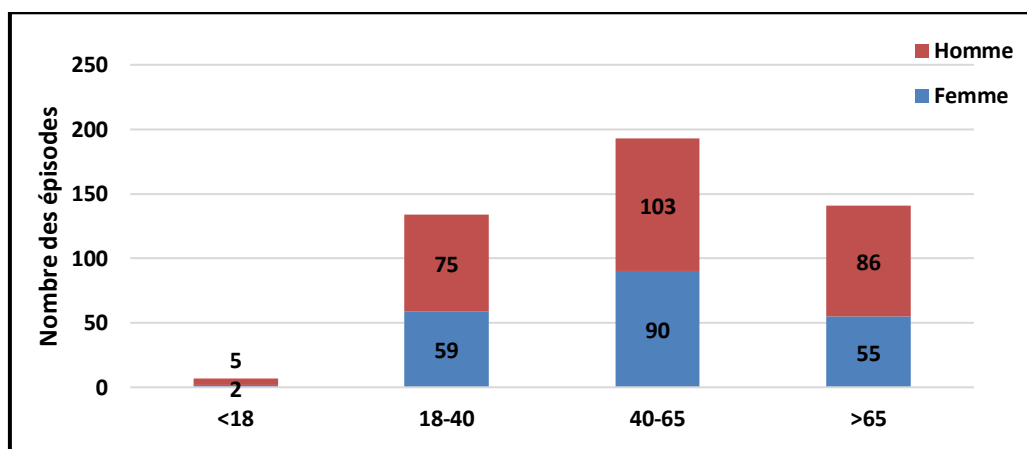
### 1. Patients et donnés cliniques :

Au totale, notre étude a porté sur 475 épisodes d'infection au SARS-Cov-2 confirmés par tests sérologiques, dont 206 épisodes de provenance de patients de sexe féminin (43%) et 269 épisodes de provenance de patients de sexe masculin (57%) (Figure 27). Les fréquences de différentes données cliniques sont représentées dans les tableaux et les graphes ci-après. Pour simplifier l'interprétation de nos résultats, certaines valeurs des données cliniques des patients sont exprimées en moyenne plus ou moins l'écart type (la déviation standard).



**Figure 27 :** Nombre des épisodes d'infections au SARS-Cov-2 selon le sexe.

Pour l'ensemble de nos patients l'âge moyen était de  $52.08 \pm 17.91$  ans (3 à 90 ans). En plus détaillé, notre population d'étude était prédominée par des patients dont la tranche d'âge variait de 40 à 65 ans. Cette tranche d'âge semble aussi légèrement dominée par des patients de sexe masculin (Tableau 3).

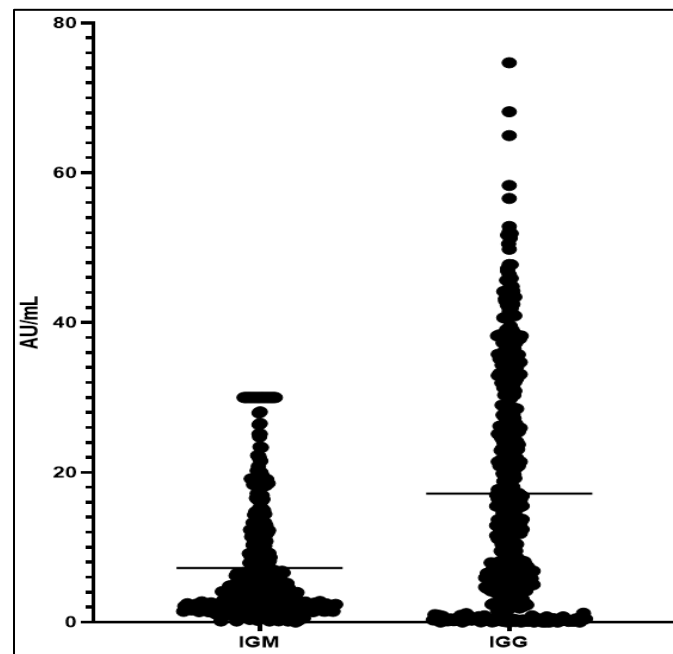


**Figure 28 :** Nombre de cas d'infections au SARS-Cov2 selon la tranche d'âge.

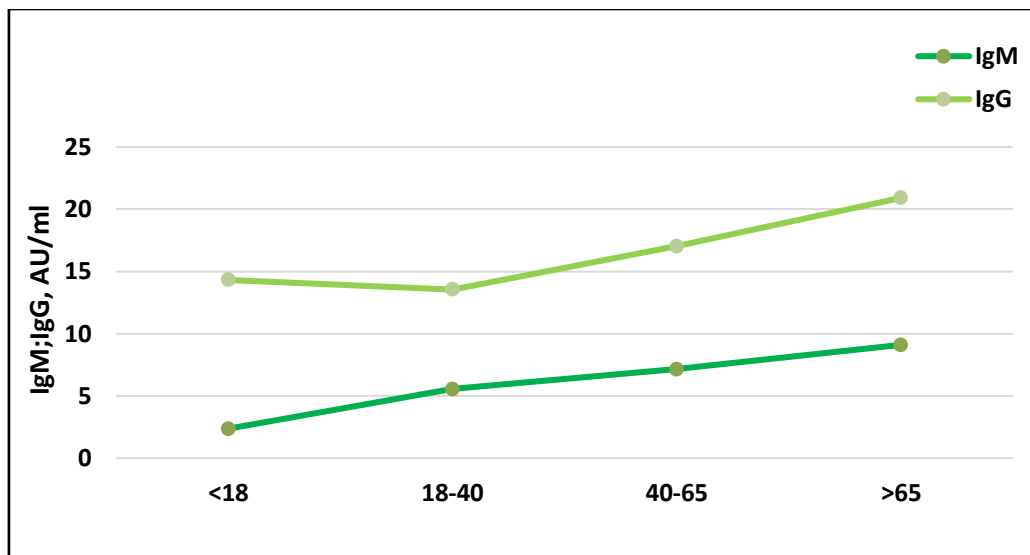
**Tableau 3:** Nombre de cas d'infections au SARS-Cov-2 selon la tranche d'âge.

Intervalle d'âge (année)	Nombre total des épisodes (475)	Femme	Homme
<18	7(1.47%)	2(0.42%)	5(1.05%)
18-40	134(28.21%)	59(12.42%)	75(15.79%)
40-65	193(40.63%)	90(18.95%)	103(21.68%)
>65	141(29.68%)	55(11.58%)	86(18.10%)

Dans la présente étude, nous avons analysé les taux des IgM et IgG comme indicateur de la réponse immunitaire. Pour l'ensemble des épisodes analysés, le taux des IgM prélevé variait de 0 à 30 avec une moyenne de  $7.21 \pm 7.84$  AU/ml. De même, le taux des IgG prélevé variait de 0 à 74.7 avec une moyenne de moyenne de  $17.16 \pm 15.23$  AU/ml. De façon globale, une réponse immunitaire par des IgG semble être plus forte que par des IgM (Tableau 4).

**Figure 29:** Etude de la réponse immunitaire des IgM et IgG par graph pad.

De plus, la réponse immunitaire que ce soit par des IgM ou des IgG semble être beaucoup plus élevée chez les personnes âgées que chez les jeunes (Figure 30).



**Figure 30 :** Etude de la réponse immunitaire selon la tranche d'âge.

Concernant les paramètres hématologique étudiés, un taux anormal et globalement élevé de polynucléaires neutrophiles, lymphocytes, globules blanc a été relevé (Tableau 4). Concernant les autres paramètres sanguins étudiés, un taux de CRP anormal était observé chez 152 patients. Ce taux était en moyenne de  $43.31 \pm 46.48$  g/L. Cette moyenne semble être bien supérieure à la normale (seuil normal maximal de 5 mg/L). De même, 61 des épisodes étudiés exhibaient une D-dimer largement supérieur à la valeur seuil (valeur normal) qui doit être inférieur à 500 mg/L. Nos résultats montrent que le taux de D-dimer était en moyenne de  $1343.67 \pm 2046.83$  ng/ml sur l'ensemble de nos patients pour lesquels ce paramètre était disponible (Tableau 4). De plus, 56 épisodes ont dépassé la valeur normale (220 UI/l) de LDH, avec une moyenne de  $256.84 \pm 115.72$  UI/l. D'autre part, le taux de glycémie a été dosé chez 42 épisodes. Elle a dépassé les valeurs de normale (seuil de 1,10 g/L) dans 17 des épisodes étudiés, avec une moyenne qui était de  $1.6 \pm 0.56$  g/L. De même, l'hémoglobine glycosylée, qui a été dosée dans 15 épisodes, montrait des valeurs supérieures dans 80% de ces épisodes. Enfin la troponine a été déterminée dans 16 épisodes qui affichaient une moyenne  $184.09 \pm 422.87$  ng/L. Cette troponine a dépassé le seuil maximal de 38 ng/L chez 5 patients (Tableau 4).

A l'inverse, le taux vitamine D a été mesuré chez trois de nos patients, chez lesquels le taux de cette vitamine était largement inférieur à la normale.

Tableau 4 : Les paramètres cliniques de tous les patients d'infections au SARS-Cov-2.

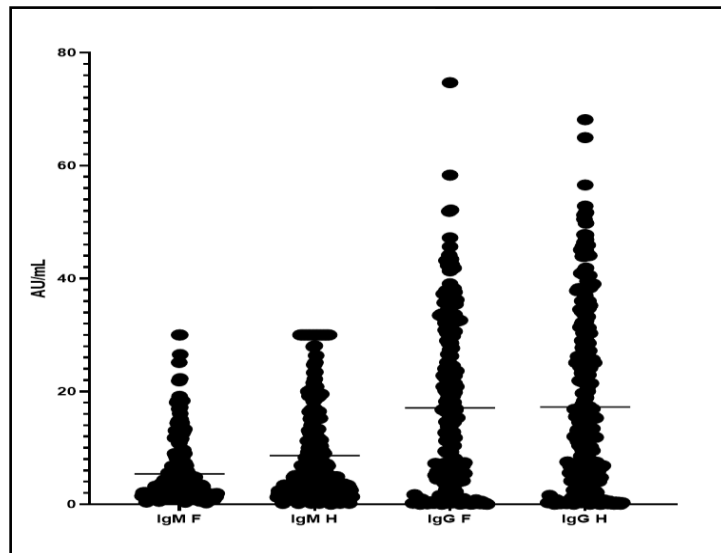
Paramètres	Fréquence	Moyenne $\pm$ SD	Valeur seuil
Nombre de patients	475	/	/
Femmes	206	/	/
Hommes	269	/	/
Age	/	52.08 $\pm$ 17.91	/
Taux IgM (AU/ml)	475	7.21 $\pm$ 7.84	>1
Taux IgG (AU/ml)	475	17.16 $\pm$ 15.23	>1
CRP (206) (mg/l)	152 (73.79%)	<b>43.31<math>\pm</math>64.48</b>	0-5
D.dimer(107) (ng/ml)	61 (57.01%)	<b>1343.67<math>\pm</math>2046.83</b>	<500
Vitamine D (03) (ng/ml)	3 (100%)	<b>7.35<math>\pm</math>5.44</b>	30-100
Globule blanc (164) (Milliers / $\mu$ l)	29 (17.68%)	8.39 $\pm$ 3.92	3.8-11
P.neutrophiles (164) %	74 (45.12%)	66.7 $\pm$ 13.83	45-70
Lymphocytes (164) %	65 (39.63%)	24.65 $\pm$ 11.75	20-40
Monocytes (164) %	17 (10.37%)	6.51 $\pm$ 3.74	3-12
Eosinophiles (164) %	6 (3.66%)	1.13 $\pm$ 1.49	0.5-5
Basophiles (164) %	3 (1.83%)	0.37 $\pm$ 0.22	0-1
Globules rouges (164) (Millions/ $\mu$ l)	2 (1.22%)	4.66 $\pm$ 0.62	3.8-6
Hémoglobine(164) (g/dl)	7 (4.27%)	13.7 $\pm$ 1.72	11.5-18
Hématocrite (164) %	5(3.05%)	40.21 $\pm$ 5.61	34-57
LDH (91) (ul/l)	56 (61.54%)	<b>256.84<math>\pm</math>115.72</b>	125-220
Ferritine (103) (ng/ml)	57 (55.34%)	<b>411.81<math>\pm</math>342.68</b>	15-350
Troponine (16) (ng/l)	5 (31.25%)	<b>184.09<math>\pm</math>422.87</b>	0-38
Créatininémie (62) (mg/l)	8 (12.90%)	10.02 $\pm$ 6.69	5.7-14
Hémoglobine glycosylée A1C (15)	12(80%)	<b>8.3<math>\pm</math>2.3</b>	4.2-6
Glycémie à jeun (42) (g/l)	17(40.48%)	<b>1.6<math>\pm</math>0.56</b>	0.70-1.10
Triglycérides(07) (g/l)	1 (14.29%)	1.06 $\pm$ 0.42	<1.5
Cholestérol total (06) (g/l)	0 (0%)	1.94 $\pm$ 0.54	1.5-2.30
Acide urique (04) (mg/l)	0 (0%)	37.5 $\pm$ 12.73	26-72
Urée sanguin (56) (g/l)	8 (14.29%)	0.42 $\pm$ 0.51	0.13-0.52
K (84) (mm)	0 (0%)	3.88 $\pm$ 0.48	3.60-5.5
Na (84) (mm)	8 (9.52%)	139.64 $\pm$ 4.87	135-155
Cl (84) (mm)	19 (22.62%)	99.1 $\pm$ 22.78	95-107
CK/CPK (05) (U/l)	1 (20%)	59.8 $\pm$ 56.74	30-200
TGO (18) (U/l)	8 (44.44%)	<b>48.11<math>\pm</math>59.98</b>	0-45
TGP (18) (U/l)	2 (11.11%)	5.55 $\pm$ 17.51	0-55
VGM (164) (fl)	14 (8.54 %)	86.61 $\pm$ 7.16	75-98
TCMH (163) (pg)	8 (4.91%)	28.57 $\pm$ 2.65	26-34
CCMH (160) (g/l)	1 (0.625%)	32.68 $\pm$ 2.61	31-36
RDW (161)%	10 (6.21%)	13.67 $\pm$ 8.37	10.5-16
Plaquettes (162) (Milliers)	24 (14.81%)	263.7 $\pm$ 112.27	120-400

/ $\mu$ l)			
<b>VMP (163) (fl)</b>	3 (1.84%)	10.04 $\pm$ 1.05	6.5-13.5
<b>Vs 1 heure (43) (mm)</b>	23 (53.48%)	<b>39.7<math>\pm</math>30.13</b>	2-30
<b>Vs 2 heure (07) (mm)</b>	6 (85.71%)	<b>47.41<math>\pm</math>28.42</b>	2-30
<b>TP (11)%</b>	2 (18.18%)	80.36 $\pm$ 29.63	80-100

CRP : la protéine C réactive, LDH : lactate déshydrogénase, K :potassium, Na :sodium, Cl :chlore, CK/CPK :créatine kinase ou créatine phosphokinase, TGO :Transaminase glutamo-oxaloacétique, TGP : Transaminase glutamo-pyruvique, VMP :volume plaquettaire moyen, TCMH :teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine, CCMH :concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine , RDW :redcell distribution width, Vs :vitesse de sédimentation, TP :taux de prothrombine.

## 2. Analyse comparative des paramètres cliniques selon le sexe :

Nous avons entrepris des analyses statistiques (T-test ou Chi 2 test selon les cas) basées sur la comparaison des taux des IgM et IgG et des paramètres des épisodes collectés auprès des patients de sexe féminin vis-à-vis des épisodes collectés auprès des patients de sexe masculin, pour tenter de déduire une probable influence du sexe sur ces paramètres. Par comparaison des taux des IgM et IgG et des autres paramètres hématologiques, biochimiques et sérologiques relevés chez les femmes par rapport à ceux relevés chez les hommes, nos résultats montraient qu'une réponse immunitaire par des IgM est significativement plus élevée chez les hommes par rapport aux femmes (8.62 $\pm$ 8.92 AU/mL) (P= 0.0001). Néanmoins, la réponse immunitaire par des IgG semble être équivalente chez les deux sexes (Figure 31) (P= 0.9272) (Tableau 5).



**Figure 31 :** Etude de la réponse immunitaire des IgM et IgG chez les femmes et les hommes par graph pad.

De même, notre travail montrait que des taux de CRP, de globules rouges, hémoglobine, hématocrite et de ferritine sont significativement élevée chez les hommes par rapport aux femmes ( $P=0.003$ ,  $P=0.0035$ ,  $P=0.0001$ ,  $P=0.0001$ ,  $P=0.0008$  respectivement). Par ailleurs, à l'inverse des taux des IgM et du CRP, les résultats obtenus montrent que le taux des lymphocytes est significativement élevés chez les femmes par rapport aux hommes ( $P= 0.05$ ). Enfin, même si la différence n'était pas statistiquement significative, un taux de D-dimer est relativement supérieur chez les hommes que chez les femmes ( $P= 0.28$ ).

**Tableau 5** : Comparaison des paramètres cliniques selon le sexe.

Paramètres	Fréquence		P value
	Femme	Homme	
Age (ans) (206/269)	52.22±17.10	51.98±18.54	0.88
Taux IgM(206/269)	5.37±5.66	8.62±8.92	<b>0.0001</b>
Taux IgG (206/ 269)	17.07±15.3	17.2±15.41	0.92
CRP (90/116)	28.11±40.21	54.85±76.64	<b>0.003</b>
D.dimer (48/59)	1108.28±1534.73	1535.17±2380	0.28
Vitamine D (4/0)	7.35±5.44	/	/
Globules blancs (78/86)	8.28±3.64	8.48±3.92	0.73
P.neutrophiles (78/86)	66.03±15.19	67.35±12.53	0.54
Lymphocytes (78/86)	25.92±1.76	23.51±10.69	<b>0.05</b>
Monocytes (78/86)	6.08±3.61	6.90±3.83	0.16
Eosinophiles (78/86)	1.41±1.63	1.26±1.37	0.52
Basophiles (78/86)	0.33±0.24	0.37±0.22	0.26
Globules rouges (78/86)	4.51±0.66	4.79±0.55	<b>0.0035</b>
Hémoglobine (78/86)	12.64±1.41	13.85±1.78	<b>0.0001</b>
Hématocrite (78/86)	38.46±4.56	41.80±5.11	<b>0.0001</b>
Ferritine (54/50)	302.56±290.84	527.60±357.91	<b>0.0008</b>
Troponine (4/12)	37.44±68.95	232.98±481.79	0.44
Créatininémie (9/33)	8.10±5.22	11.70±7.44	0.18
Hémoglobine glycosylée A1C (4/11)	7.87±2.01	8.6±2.52	0.61
Glycémie à jeun (19/23)	1.28±0.68	1.21±0.44	0.68
Triglycérides (3/4)	1.28±0.54	0.84±0.24	0.19



<b>Cholestérol total (2/4)</b>	2.3±0.83	1.77±0.37	0.30
<b>Acide urique (2/2)</b>	28±0	46.5±12.02	0.16
<b>Urée sanguin (26/30)</b>	0.44±0.63	0.40±0.39	0.77
<b>K (39/45)</b>	3.77±0.42	3.98±0.52	0.04
<b>Na (39/45)</b>	140.55±5.06	138.85±4.62	0.11
<b>Cl (39/45)</b>	98.98±23.85	99.21±22.09	0.96
<b>CK/CPK (3/2)</b>	80±69.8	29.5±14.84	0.40
<b>TGO (6/12)</b>	32.83±14.93	55.75±72.58	0.46
<b>TGP (6/12)</b>	24.66±20.51	26±16.79	0.88
<b>VGM (78/86)</b>	85.82±7.24	87.3±7.05	0.18
<b>TCMH (78/85)</b>	28.05±2.88	29.04±2.32	0.01
<b>CCMH (77/83)</b>	32.19±3.54	33.13±1.05	0.02
<b>RDW (78/83)</b>	13.13±1.45	14.17±11.58	0.43
<b>Plaquettes (78/84)</b>	261.20±108.09	266.34±119.55	0.77
<b>VMP (78/85)</b>	9.96±1.07	10.11±1.02	0.36
<b>Vs 1 heure (21/22)</b>	39.06±31.73	40.31±29.27	0.89
<b>Vs 2 heure (5/2)</b>	54±31.43	30±8.48	0.35
<b>TP (1/12)</b>	/	78.4±30.47	/

CRP : la protéine C réactive, LDH : lactate déshydrogénase, K : potassium, Na : sodium, Cl : chlore, CK/CPK : créatine kinase ou créatine phosphokinase, TGO : Transaminase glutamo-oxaloacétique, TGP : Transaminase glutamo-pyruvique, VMP : volume plaquettaire moyen, TCMH : teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine, CCMH : concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine, RDW : redcell distribution width, Vs : vitesse de sédimentation, TP : taux de prothrombine.

### 3. Analyse comparative des paramètres cliniques selon le variant du coronavirus :

Nous avons par la suite procédé à une analyse des variations des paramètres cliniques selon le variant du coronavirus impliqué dans l'infection (variations des paramètres selon les vagues d'infection) pour tenter surtout d'analyser l'aspect de la réponse immunitaire en fonction du variant du coronavirus.

En premier lieu, pour les quatre vagues étudiées, nos résultats démontrent que les hommes sont plus susceptibles à une infection par les variantes alpha, beta et omicron, tandis que le variant delta semble légèrement affectait les femmes que les hommes (Figure 32).

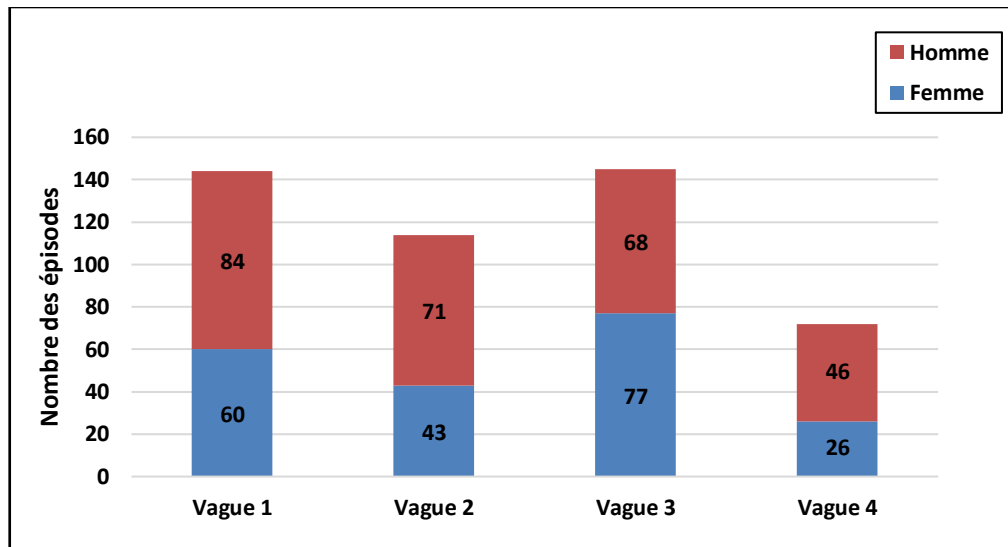


Figure 32 : Nombre de cas d’infections au SARS-Cov-2 selon les vagues.

Par comparaison de la variation des taux des IgM et IgG et des paramètres hématologiques, biochimiques et sérologiques prélevés pendant les quatre vagues, les résultats obtenus montrent que la réponse immunitaire par les IgM ainsi que par des IgG semble augmenter au fil des vagues. Une réponse immunitaire par des IgM semble être forte dans la vague 2 (Figure 33) qui affichaient une moyenne  $9.17 \pm 7.26$  AU/ml. Par ailleurs, la réponse immunitaire par les IgG sont fort dans la vague 4 (Figure 33) a un moyenne de  $19.41 \pm 14.17$  AU/ml (Tableau 6).

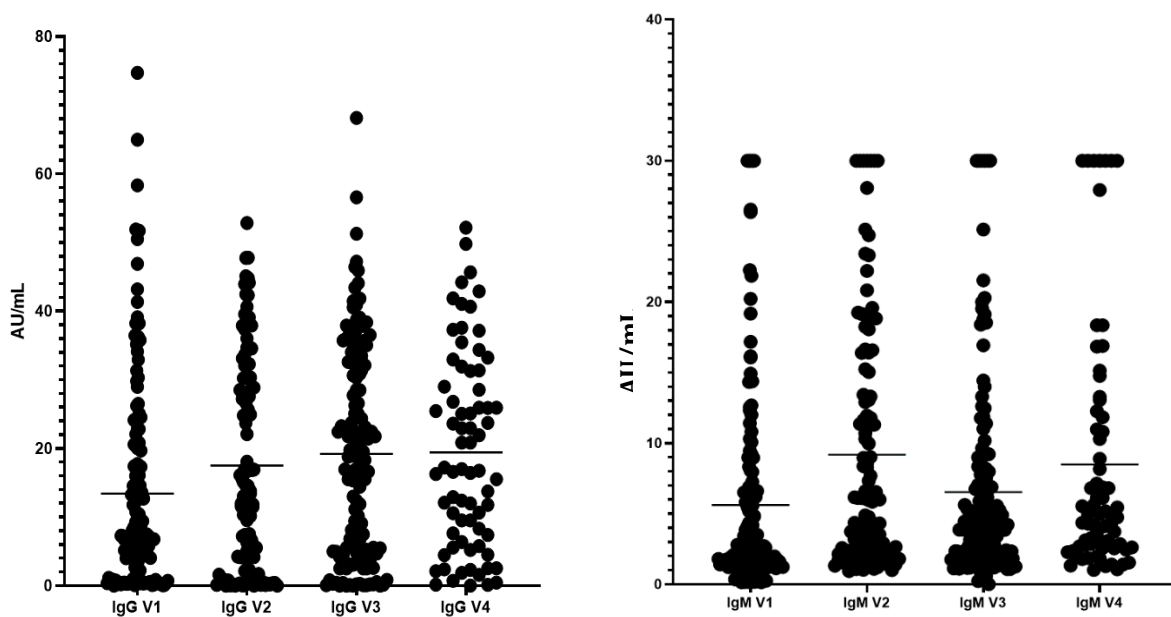
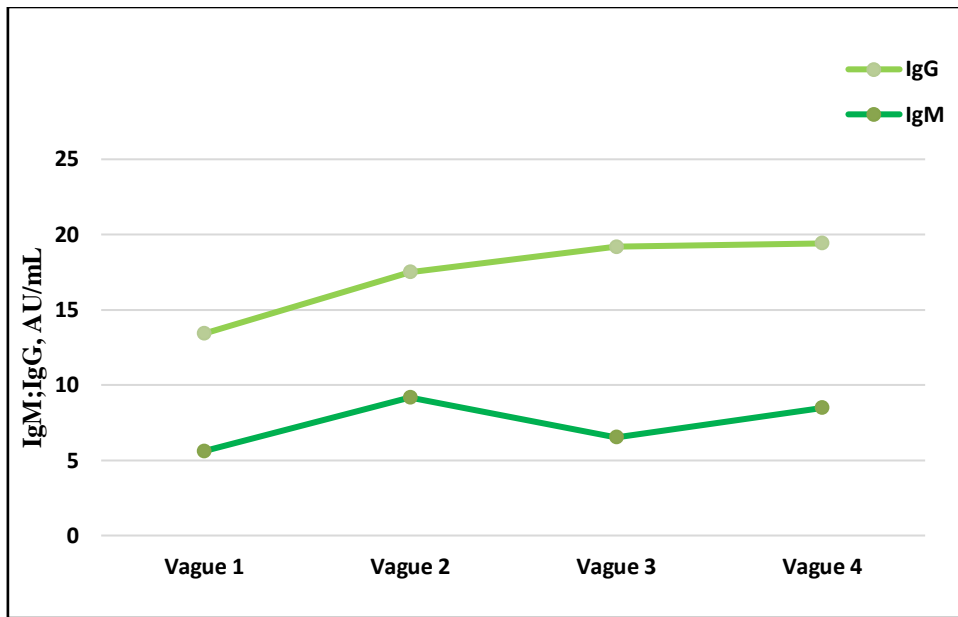
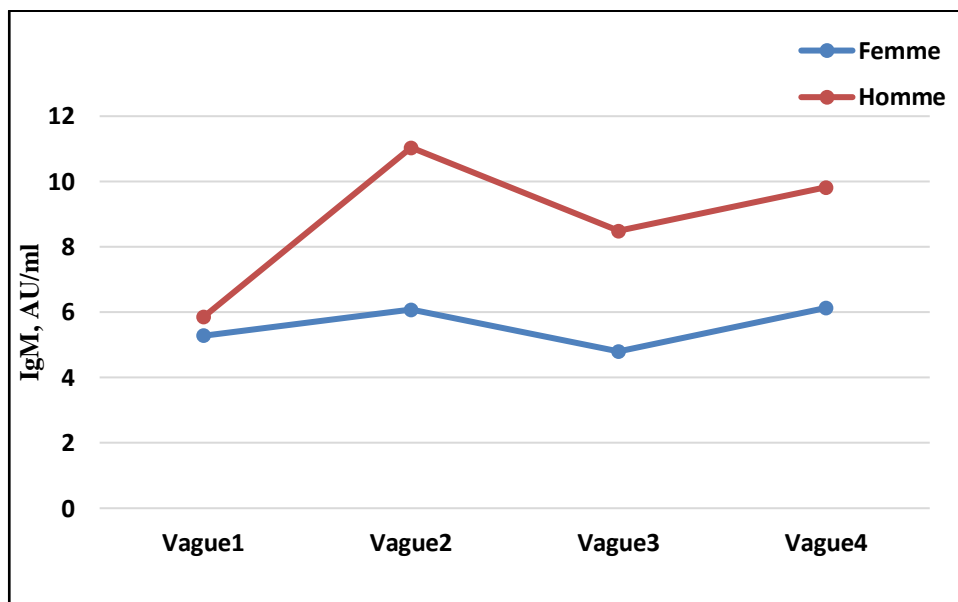


Figure 33: Etude de la réponse immunitaire des IgM et IgG selon les variants de coronavirus par graph pad.

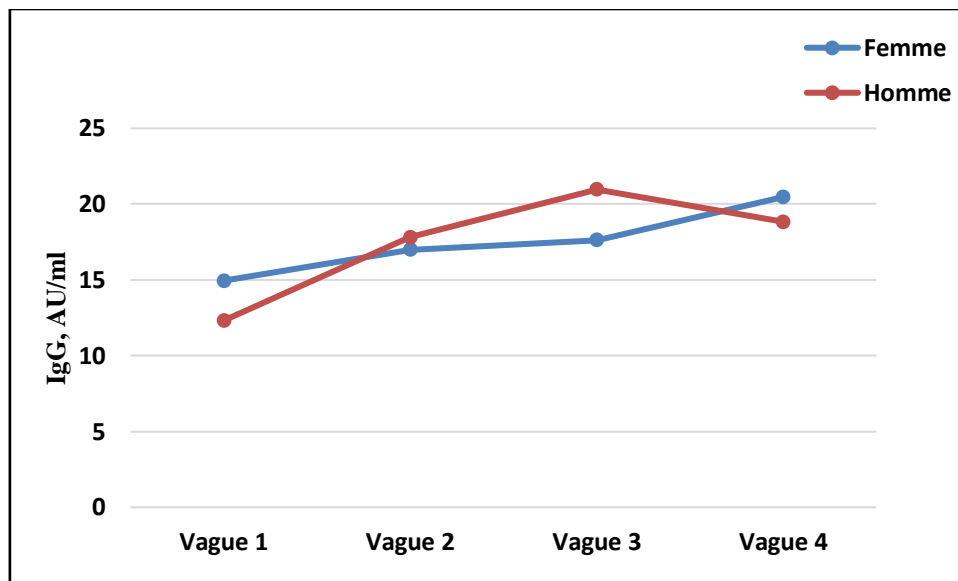


**Figure 34 :** Etude de la réponse immunitaire selon les vagues.

De plus, une réponse immunitaire par des IgM semble être forte chez hommes, particulièrement contre les variantes beta, delta et omicron, que chez les femmes, alors qu’une réponse immunitaire par des IgG semble être relativement similaire chez les deux sexes (Figure 35, 36).



**Figure 35 :** Etude de la réponse immunitaire des IgM selon les vagues chez les hommes et les femmes.



**Figure 36 :** Etude de la réponse immunitaire des IgG selon les vagues chez les hommes et les femmes.

Concernant les autres paramètres étudiés, nos résultats montrent un taux très élevé de CRP par rapport à la normale lors des quatre vagues, ce qui signifie que ce paramètre pourrait jouer un rôle prédictif dans l'infection. A l'instar de la CRP, la glycémie, en moyenne, semble être élevée peu importe le variant, ce qui inspire un probable rôle d'une glycémie élevée dans l'infection. De même, des taux élevés de D-dimère et ferritine ont été observés pendant les quatre vagues et plus particulièrement lors d'une infection par les variants alpha, bêta et omicron (Tableau 6). Enfin, et à un degré moindre, des valeurs de LDH sont particulièrement observées lors des infections par les variants delta et omicron (Tableau 6).

**Tableau 6 :** Etude de la réponse immunitaire selon les vagues.

Paramètres	Vague 1 (variant Alpha, 144)	Vague 2 (variant Bêta, 114)	Vague 3 (variant Delta, 145)	Vague 4 (variant Omicron, 72)
Age	47.66±17.62	54.54±17.22	52.30±18.80	56.59±16.08
Taux IgM	5.61±7.1	9.17±7.26	6.53±6.99	8.49±8.76
Taux IgG	13.42±15.01	17.5±15.4	19.19±15.14	19.41±14.17
CRP	31.4±43.65	43.13±65.56	41.82±57.27	65.77±85.26
D.dimère	1605.104±2140.455	1564.86±2544.25	896.63±1338.92	1608.9±2208.64
Globules blancs	7.53±3.01	7.46±2.68	9.51±4.48	8.59±4.49

<b>P. neutrophiles</b>	63.46±12.7	67.16±11.22	70.88±15.51	64.05±13.91
<b>Lymphocytes</b>	26.23±10.75	24.41±10.45	22.26±13.4	26.39±11.45
<b>Monocytes</b>	7.92±3.94	5.82±3.86	4.77±.78	8.03±3.5
<b>Eosinophiles</b>	0.96±1.15	1.68±1.75	1.46±1.63	1.15±1.26
<b>Basophiles</b>	0.4±0.25	0.39±0.22	0.33±0.23	0.29±0.2
<b>Globules rouges</b>	4.69±0.48	4.76±0.86	4.49±0.71	4.73±0.54
<b>Hémoglobine</b>	13.75±1.31	13.24±1.82	12.84±1.57	13.43±1.97
<b>Hématocrite</b>	41.15±3.65	40.84±5.5	38.61±5.26	40.76±5.3
<b>LDH</b>	233.24±97.98	217.73±88.19	324.18±156.03	287.27±109.82
<b>Ferritine</b>	502.72±358.84	389.11±326.9	300.93±272.69	399.07±385.48
<b>Troponine</b>	9.5±15.74	11.88±21.99	/	706.04±639.23
<b>Créatininémie</b>	9.54±5.03	10.31±9.41	9.77±7.47	10.35±3.07
<b>Hémoglobine glycosylée A1C</b>	6.1±0.59	9.47±3.19	7.9±1.98	9.75±0.85
<b>Glycémie à jeun</b>	1.22±0.27	1.21±0.52	1.21±0.65	1.39±0.75
<b>Vitamine D</b>	/	/	10.5±0	/
<b>Triglycérides</b>	1.09±0.1	/	1.41±0.7	0.74±0.15
<b>Cholestérol total</b>	/	/	2.3±0.83	1.82±0.45
<b>Acide urique</b>	/	/	28±0	/
<b>Urée sanguin</b>	0.54±0.63	0.28±0.16	0.54±0.74	0.29±0.08
<b>K</b>	3.76±0.52	3.97±0.28	3.85±0.67	3.91±0.45
<b>Na</b>	140.8±3.82	140.17±3.88	141.1±6.44	136.91±4.46
<b>Cl</b>	105.14±5.43	85.93±40.44	104.82±5.82	102.55±4.19
<b>CK/CPK</b>	89.5±99.7	40±0	/	/
<b>TGO</b>	34.71±21.48	74.28±90.69	/	17±6.24
<b>TGP</b>	27.71±16.45	26.85±22.78	/	18±11.26
<b>VGM</b>	87.9±4.24	86.25±8.39	86.55±8.14	86.04±6.6
<b>TCMH</b>	29.83±1.75	28.25±2.69	28.49±2.89	28.34±2.83
<b>CCMH</b>	32.25±5.58	32.47±1.14	32.89±0.96	32.93±1.32

<b>RDW</b>	12.29±2.17	13.27±3.54	12.9±0.96	13.56±2.61
<b>Plaquettes</b>	246.54±116.66	285.23±124.97	245.46±107.92	277.95±106.23
<b>VMP</b>	10.13±1.25	9.82±0.88	9.94±1.09	10.28±0.94
<b>Vs 1 heure</b>	34.57±34.59	44.93±27.29	38.9±32.52	36±12.72
<b>Vs 2 heure</b>	/	/	47.14±28.42	/
<b>TP</b>	90.66±7.23	82.42±32.32	/	/

CRP : la protéine C réactive, LDH : lactate déshydrogénase, K : potassium, Na : sodium, Cl : chlore, CK/CPK : créatine kinase ou créatine phosphokinase, TGO : Transaminase glutamo-oxaloacétique, TGP : Transaminase glutamo-pyruvique, VMP : volume plaquettaire moyen, TCMH : teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine, CCMH : concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine, RDW : redcell distribution width, Vs : vitesse de sédimentation, TP : taux de prothrombine.

# *Chapitre 5*

# *Discussion*

**Discussion :**

La maladie à coronavirus 19 (Covid-19) est une infection virale, émergente, hautement contagieuse et pathogène causée par le coronavirus Sars 2 (Sars-Cov-2). Notre étude séro-épidémiologique basée sur 475 épisodes d'infection à Covid-19, avait comme objectif d'étudier le profil de la réponse immunitaires, essentiellement par des immunoglobulines de type IgM et IgG chez des patients originaire de la commune de Ferdjioua, Wilaya de Mila. D'autres paramètres notamment sérologiques, hématologiques et biochimiques ont été aussi analysés pour tenter d'identifier une probable influence de ces paramètres sur l'infection.

Tout d'abord, nous avons étudié la fréquence des paramètres cliniques sur le coronavirus présentées par nos patients notamment les paramètres associés au Covid-19. Puis nous avons mené une analyse comparative pour montrer la variation de ces paramètres cliniques selon le sexe et la tranche d'âge et selon les variantes du coronavirus.

Comme résultat principal, notre étude a montré que les hommes (57%) sont plus susceptibles d'être infectés par le Covid-19 que les femmes (43%). Au début de l'épidémie de coronavirus, et selon une étude menée par département de néphrologie, premier hôpital affilié de l'Université de médecine traditionnelle chinoise de Guangzhou, Guangzhou, Guangdong, République populaire de Chine en 2020, la cause de cette susceptibilité élevée chez les hommes est probablement due à des comportements spécifiques, à des facteurs génétiques et hormonaux, et à des différences entre les deux sexes dans les voies biologiques liées l'infection par le SARS-Cov-2 (**Haitao et al., 2020**).

Une autre étude de département des sciences neurologiques de 'Rush University Medical Center', a documenté que l'expression variable d'ACE2 dans tout le corps en raison des hormones sexuelles peut élucider les différences entre les sexes dans les résultats du Covid-19. Cette étude suggère qu'une expression et une activité plus élevées de l'ACE2 peuvent augmenter la vulnérabilité à l'infection et à la mortalité par Covid-19 (**Pinto et al., 2020**). L'expression et l'activité ACE2 plus élevées chez les mâles que des femelles peuvent contribuer aux différences de sexe dans l'infection et la fatalité liée au Covid-19. De nombreuses autres études ont noté que l'activité ACE2 est plus élevée chez les hommes que chez les femmes (**Cai, 2020; Gargaglioni et al., 2020**). La différence réside également dans le mode de vie, comme des niveaux plus élevés de tabagisme et d'alcool chez les hommes par rapport aux femmes. De plus, les femmes ont une attitude plus responsable face à la pandémie



à Covid-19 que les hommes comme la mise en œuvre de mesures telles que le lavage fréquent des mains, le port d'un masque facial et les demandes de rester à la maison (**Bwire, 2020**).

Par ailleurs, à la lumière de nos résultats, nous avons pu constater que d'un côté que le nombre des lymphocytes est en moyenne élevé les femmes que chez les hommes, tandis qu'à l'inverse, une réponse immunitaire par des IgM est significativement élevée chez les hommes que chez les femmes. La différence biologique dans les systèmes immunitaires entre les hommes et les femmes existent, ce qui peut avoir un impact sur notre capacité à combattre une infection y compris le SARS-Cov-2.

De plus, une autre étude réalisée par Ishaq et *al.*, a démontré que les femmes exprimaient un taux d'IgM supérieur aux hommes ce qui est contradictoire avec ce que nous avons trouvé (**Zeng et al., 2020 ; Xiang et al., 2020 ; Ishaq et al.,** ). Cette différence peut s'expliquer par le fait que chez nos sujets de sexe féminin la réponse immunitaire adaptative contre le coronavirus était initiée par d'autres mécanismes immunitaires que par des immunoglobulines vu que le nombre des lymphocytes chez nos femmes était en moyenne bien supérieur que celui des hommes. Les lymphocytes sont parmi les premiers intervenants aux agents viraux, y compris le SARS-Cov-2, et sont associés à la gravité du Covid-19 (**Di Mauro et al., 2020**). Bien que la Covid-19 bénigne puisse être associée à une augmentation ou à une diminution du nombre de lymphocytes (**Zenget al., 2020**), dans une maladie grave, les lymphocytes sont systématiquement diminués. Bien que certaines études sur le Covid-19 aient suggéré que le sexe masculin est inversement associé au nombre de lymphocytes (**Meng et al., 2020 ; Qin et al., 2020**). La réponse immunitaire adaptative spécifique au sexe est généralement bien reconnue, les femmes développant une production d'anticorps plus élevée (**Klein et al., 2016**). Les femmes en bonne santé sont connues pour avoir un nombre plus élevé de lymphocytes T CD4+, un rapport CD4+/CD8+ plus élevé et un nombre accru de lymphocytes T activés, de lymphocytes T cytotoxiques et de lymphocytes B par rapport aux hommes, (**Klein et al., 2016; Wikby et al., 2008; Das et al., 2008; Villacres et al., 2004**) résultant en une réponse rapide à la présence d'agents infectieux.

D'autre part, étant donnée incluait des patients exhibant à la fois des IgM et des IgG dans leur sérum, il se peut que la réponse immunitaire chez les femmes a commencé plus précocement que chez les hommes. Ainsi, lorsque nos échantillons de sérum étaient prélevés, les taux d'IgM chez nos femmes étaient en décroissance par rapport à leurs taux relevés chez les hommes pour lesquels la réponse immunitaire par des IgM a commencé tardivement.

Dans le même temps, nos résultats montrent dans la première vague, le virus était étranger au corps, donc la réponse immunitaire aux IgM était faible, tandis qu'à partir de la deuxième vague, les valeurs d'IgM étaient plus élevées, ce qui peut être attribué à l'adaptation du système immunitaire au virus. Le système immunitaire peut se souvenir de chaque antigène qu'il rencontre grâce aux lymphocytes B qui se développent en cellules mémoire et après avoir rencontré ces cellules, elles vivent longtemps et lorsque les cellules mémoire rencontrent le même antigène pour la deuxième fois, elles le reconnaissent immédiatement et lui répondent fortement et qualitativement.

Concernant les autres paramètres étudiés, nos résultats montraient que la protéine C-réactive (CRP) était en moyenne très élevée chez l'ensemble de nos patients (Tableau 4). Elle est surtout significativement plus élevée chez les hommes par rapport aux femmes (Tableau 5). La CRP est une protéine aiguë qui augmente brusquement dans le plasma lorsque le corps est infecté ou que les tissus sont endommagés. C'est un marqueur non spécifique de l'inflammation et participe directement à la défense de l'hôte contre l'infection (**Sun et al., 2020**). Selon une étude précédemment menée par Tu Haitao et al., il a été démontré qu'une élévation précoce de la CRP (supérieure à 15 mg/L) fournit un marqueur de la gravité de la maladie (**Kermali et al., 2020**). Aussi, des niveaux supérieurs à 200 mg/L à l'admission sont indépendamment associés à cinq fois le risque de décès (**Petrilli et al., 2020**). De plus, il est précédemment démontré que les hommes atteints de formes sévères de Covid-19 auraient une concentration de CRP plus élevée que les femmes indépendamment de l'âge et des comorbidités ce qui, en accord avec nos résultats, permet d'utiliser ce paramètre, en association avec d'autres données cliniques, comme signe prédictif d'une probable infection à coronavirus particulièrement chez les hommes (**Qin et al., 2020**).

De même, la glycémie était bien élevée dans l'ensemble des épisodes étudiés. Cela semble conforme avec ce qui a été précédemment reporté à l'issue de l'étude de Bonny et al. Selon laquelle le SARS-Cov-1 peut provoquer un diabète aigu. Celle-ci était justifiée par la présence d'ACE2 dans les îlots pancréatiques et la présence du virus dans le pancréas en immunohistochimie et en démonstration in situ (**Yang et al., 2010**). De plus, en 2013, l'équipe de Chhabra KH et al., a montré que l'ACE2 était un important régulateur de la glycémie en renforçant la tolérance au glucose et en favorisant la sécrétion d'insuline (**Chhabra et al., 2013**). La diminution de l'expression d'ACE2 induite par le SARS-Cov-2 pourrait donc, aussi, conduire à une dérégulation glycémique (**Li et al., 2020; Butler et al., 2005**).

Nos résultats révélés que les concentrations de D-dimères étaient significativement très élevées chez nos patients. Les D-dimères sont un produit de la dégradation de la fibrine et joue un rôle primordial dans la coagulation liés au Covid-19 (**Bikdeli et al., 2020**). Plusieurs études ont précédemment établi un lien entre l'augmentation des D-dimères et l'augmentation de la gravité et des effets indésirables de l'infection Covid-19 (**Guan et al., 2020; Chen et al., 2020**). Les patients avec un taux de D-dimères supérieur à 1000 ng/mL avaient un risque de décès 20 fois plus élevé que ceux avec de faibles valeurs de D-dimères (**Zhou et al., 2020**). Par conséquent, les D-dimères sont un outil de dépistage potentiel de la thrombo-embolie veineuse (TEV) chez les patients infectés par la Covid-19, et sur la base de l'élévation des D-dimères, l'ajustement des doses thérapeutiques d'anticoagulants est plus bénéfique pour les patients avec des doses prophylactiques uniquement (**Llitjos et al., 2020**). Ainsi, les niveaux de D-dimères doivent être surveillés chez les patients Covid-19eux dès leur infection.

D'autre part, même si le nombre de patients pour lesquels la vitamine D était dosée était faible, notre étude montrait que ce taux de vitamine était toujours faible. En effet, une étude réalisée par le département de pharmacologie à 'Howard University School of Medicine' à Washington aux Etats-Unis a fourni des preuves suffisantes pour démontrer que la carence en vitamine D est nuisible à l'amélioration respiratoire ainsi qu'à la fonction immunitaire et peut ainsi entraîner un risque accru d'infection et de décès liés au Covid-19 (**Grant et al., 2020**). En fait, le taux de positivité du SARS-Cov-2 est proportionnellement associé à des niveaux de vitamine D en circulation, (**Kaufman et al., 2020**), et divers degrés de carence en vitamine D sont associées à divers degrés de gravité et de mortalité associées au Covid-19 (**Daneshkhan et al., 2020**). De plus, la vitamine D peut réduire le risque d'infection au Covid-19 et de décès par divers mécanismes. Par exemple, il est probable que la carence en vitamine D est impliquée dans le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), l'insuffisance cardiaque et la septicémie, toutes des caractéristiques des patients atteints de Covid-19 et gravement malades. La carence en vitamine D peut également être liée à des changements géographiques dans l'incidence du SDRA et de la Covid-19 (**Grant et al., 2020; Baeke et al., 2010 ; Marik et al., 2020**). Ainsi, il a été suggéré que la vitamine D puisse être utilisée à titre prophylactique pour réduire la gravité de l'infection causée par le SARS-Cov-2, en particulier dans les contextes où une carence en vitamine D est courante (**Panarese et al., 2020**). Une thérapie par la vitamine D peut également protéger la santé musculo-squelettique des personnes à risque de carence en raison du confinement à domicile (**Rhodes et al., 2020**).

Concernant la distribution de l'infection par tranche d'âge, nos résultats ont montré que globalement le coronavirus affectait des patients dont l'âge variait de 40 à 65 (Tableau3). Dans une précédente étude, il a été démontré qu'en tant que maladie infectieuse émergente, l'ensemble de la population est largement vulnérable au Covid-19. Au début de l'épidémie de SARS-Cov-2, il a été noté que les personnes âgées représentaient un nombre disproportionné de cas graves et de décès dus au Covid-19 (**Wang et al., 2020**), et cela a été aussi en adéquation avec les résultats d'un certain nombre d'études épidémiologiques et observationnelles (**Nikolich-Zugich et al., 2020**) où la majorité des patients avait 50 ans ou plus (**Chen et al., 2020; Yang et al., 2020**).

L'âge avancé est considéré comme le principal facteur de risque de complications de la Covid-19. Il a été spéculé que la sénescence immunitaire est un déterminant clé du résultat des infections par le SARS-Cov-2 (**Nikolich-Zugich et al., 2020**). Par conséquent, il n'est pas surprenant que les personnes âgées souffrant de troubles sous-jacents tels que l'hypertension et d'autres maladies cardiovasculaires, l'asthme, le diabète et l'immunodéficience soient les plus à risque de morbidité due au Covid-19 (**Wu et al., 2020; Chen et al., 2020; Yang et al., 2020; Guan et al., 2020**). La mortalité due au Covid-19 est fortement associée à l'âge avancé, en grande partie en raison d'une infection grave des voies respiratoires.

*Conclusion*

### Conclusion :

Le Covid-19 est la première pandémie à grande échelle qui a largement marqué le XXI<sup>e</sup> siècle. Elle est causée par le nouveau pathogène SARS-Cov-2 (**Ben Hu, 2020**). Depuis son apparition, l'infection à SARS-Cov-2 est si fréquente que son émergence et sa propagation dans le monde ont mis en évidence le besoin urgent de développer des tests de diagnostic aussi fiables, précis et rapides que possible. Notre étude a montré que de façon générale, les hommes sont plus susceptibles d'être infectés par rapport aux femmes, ce qui pourrait être due à plusieurs facteurs. A la lumière de nos résultats, la baisse de la susceptibilité chez les femmes pourrait s'expliquer par une forte réponse immunitaire et probablement précocement développée par les femmes par rapport aux hommes. Cette déduction est étayée par les taux des lymphocytes qui, dans notre étude, étaient plus élevée chez les femmes que chez les hommes. A cette déduction s'ajoutent d'autres facteurs bien connus comme la différence de l'activité et des niveaux d'expression des récepteurs ACE2, (**Cai, 2020 ; Gargaglioni et al., 2020**) l'existence de différences génétiques et hormonales entre les deux sexes, (**Haitao et al., 2020**) ainsi que des comportements spécifiques comme de tabagisme et la consommation d'alcool qui restent des pratiques plus observées chez les hommes (**Bwire, 2020**).

De même, un âge supérieur à 40 ans, des taux élevés de glycémie et de D-dimère, et à l'inverse un taux de vitamine D diminué, pourraient être des facteurs de risques largement associés à l'infection, et pour ces patients, des mesures de prévention doivent être maintenues afin de les protéger contre une future infection et ainsi réduire le nombre de décès lié à la maladie.

Par ailleurs, un dosage de CRP dès les premiers jours de l'infection est largement conseillé et que des valeurs trop élevées de cette dernière en association avec d'autres symptômes cliniques pourraient donner une vision prédictive et être considérés comme synonyme d'une probable infection (**Qin et al., 2020**). Notre étude est néanmoins une étude préliminaire et ces résultats obtenus restent à confirmer par d'autres futures études.

*Références  
bibliographiques*

Référence bibliographiques :

- **Abdourahamane Yacouba et al.** Réorientation des antibiotiques pour la gestion clinique du COVID-19 : une revue narrative. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2021 ; 20 : 37.
- **Abou-Ismaïl MY et al.** L'état hypercoagulable dans COVID-19 : incidence, physiopathologie et gestion. *Thromb Res.* octobre 2020 ; 194 :101-115.
- **Ahmed-Nusrath A et al.** Voies nasales pour l'intubation nasale : une comparaison de trois tubes endotrachéaux. *Frère J Anaesth.* 2008 ; 100 :269–74.
- **Alessandro Allegra et al.** Immunopathologie de l'infection par le SARS-COV-2 : cellules immunitaires et médiateurs, facteurs pronostiques et implications immunothérapeutiques. *Int J Mol Sci.* juillet 2020 ; 21(13) : 4782.
- **Alvarado GR, Pierson BC, Teemer ES, Gama HJ, Cole RD, Jang SS.** Caractérisation des symptômes et résultats des marins isolés après une épidémie de COVID-19 sur un porte- avions américain. *JAMA Netw Open.* 1er octobre 2020 ; 3(10) : e2020981. PubMed : <https://pubmed.gov/33001200>. Texte intégral : <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.20981>.
- **Anant Parasher.** COVID-19 : compréhension actuelle de sa physiopathologie, de sa présentation clinique, et de son traitement. *BMJ journals.* V : 97. N : 1147.
- **Anderson KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF.** The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat. Med.* 2020;26:450–452. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
- **Araf, Y., Faruqui, N. A., Anwar, S., Hosen, M. J.** (2021). SARS-CoV-2: a new dimension to our understanding of coronaviruses. *International microbiology: the official journal of the Spanish Society for Microbiology*, 24(1), 19–24.
- **Asha Bhardwaj et al.** thérapies potentielles. *Int Rev Immunol.* 2021 : 1–36.
- **Assiri, A.; Abedi, G.R.; Almasry, M.; Bin Saeed, A.; Gerber, S.I.; Watson, J.T** Middle East respiratory syndrome coronavirus infection during pregnancy: A report of 5 cases from Saudi Arabia. *Clin. Infect. Dis.* 2016, 63,951–953. [CrossRef]
- **Arentz M, Yim E, Klaff L, Lokhandwala S, Riedo FX, Chong M, Lee M.** Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. *JAMA.* 2020 Apr 28;323(16):1612-1614. doi: 10.1001/jama.2020.4326. PMID: 32191259; PMCID: PMC7082763.
- **Backer., Klinkenberg D., Wallinga J.** Incubation period of 2019 novel coronavirus (2019-ncov) infections among travellers from Wuhan, China, 20-28 January 2020. *Euro Surveill.* 2020 ; 25(5).
- **Baeke F, Takiishi T, Korf H, Gysemans C, Mathieu C.** Vitamin D: modulator of the immune system. *Curr Opin Pharmacol.* 2010; 10: 482- 496.
- **Bassam Atallah et al.** Anticoagulation dans le COVID-19. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* juillet 2020 ; 6(4) : 260-261.
- **Ben Hu.** (2020). Characteristics of SARS- CoV-2 and COVID 19. *Nature review microbiology.*



- **Bénéteau-Burnat B, Baudin B, Morgant G, Baumann FC, Giboudeau J.** Serum angiotensin-converting enzyme in healthy and sarcoidotic children: comparison with the reference interval for adults. *Clin Chem.* 1990; 36: 344- 346.
- **Bhardwaj A, Sapra L, Saini C, Azam Z, Mishra PK, Verma B, Mishra GC, Srivastava RK.** COVID-19: Immunology, Immunopathogenesis and Potential Therapies. *Int Rev Immunol.* 2022;41(2):171-206. doi: 10.1080/08830185.2021.1883600. Epub 2021 Feb 27. PMID:33641587; PMCID: PMC7919479.
- **Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D. et al.** COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(23):2950–2973. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- **Biswas, A., Bhattacharjee, U., Chakrabarti, AK, Tewari, DN, Banu, H., Dutta, S.,** 2020.Émergence du nouveau coronavirus et COVID-19: rester ou disparaître? *Crit. Tour.Microbiol.* 1–12
- **Bonny V, Maillard A , Mousseaux C, Plaçais L , Richier Q.** COVID-19 : physiopathologie d’une maladie à plusieurs visages [COVID-19: Pathogenesis of a multi-faceted disease]. *La Revue de medecine interne.*(2020). 41(6), 375–389.
- **Booth, C. M., L. M. Matukas, G. A. Tomlinson, A. R. Rachlis, D. B. Rose, H. A. Dwoosh, S. L. Walmsley, T. Mazzulli, M. Avendano, P. Derkach, I. E. Ephtimios, I. Kitai, B. D. Mederski, S. B. Shadowitz, W. L. Gold, L. A. Hawryluck, E. Rea, J. S. Chenkin, D. W. Cescon, S. M. Poutanen, and A. S. Detsky.** 2003. Clinical features and short-term outcomes of 144 patients with SARS in the greater Toronto area. *JAMA* 289:2801–2809
- **Borden, E.C., G.C. Sen, G. Uze, R.H. Silverman, R.M. Ransohoff, G.R. Foster, and G.R. Stark.** 2007. Interferons at age 50: past, current and future impact on biomedicine. *Nat Rev Drug Discov.* 6:975-90.
- **Borok M.** L’ARBRE DES CONNAISSANCE [en ligne]. Disponible sur :&lt;<https://arbre-des-connaissances-apsr.org/2020/05/29/le-cycle-viral-de-sars-cov-2/>&gt; (Consulté le : 22 Mai 2021).
- **Bouzidi Basma,** 2020. Enquête de la séro prévalence Covid 19 chez les donneurs de sang dans la région Marrakech-Safi
- **Brufsky A et al.** Désossage : amino-bisphosphonates comme immunostimulants et perturbateurs endosomaux des cellules dendritiques dans l’infection par le SARS-Cov-2. *J Transl Med.* 2020 ; 18 (1):261.
- **Bulut Cemal et Yasuyuki Kato,** « Epidemiology of COVID-19 », *Turkish Journal Of Medical Sciences*, vol. 50, no SI-1, 21 avril 2020, p. 563–570 (ISSN 1303-6165, DOI 10.3906/sag-200
- **bulut Cemal.** (2020). Epidemiology of COVID-19. *Turkish Journal of Medical Sciences.*
- **Butler SO, Btaiche IF, Alaniz C.** Relation entre l’hyperglycémie et l’infection chez les patients gravement malades. *Pharmacothérapie.* 2005 ; 25 (7):963–976. [ PubMed ] [ Google Scholar ]

- **Bwire GM.** Coronavirus: Why Men are More Vulnerable to Covid-19 Than Women? *SN Compr Clin Med.* 2020;2(7):874-876. doi: 10.1007/s42399-020-00341-w. Epub 2020 Jun 4. PMID: 32838138; PMCID: PMC7271824.
- **Cai H.** Différence entre les sexes et prédisposition au tabagisme chez les patients atteints de COVID-19. *Lancette Respir Med.* 2020 ; 8 :e20. doi : 10.1016/S2213-2600(20)30117-X. [ Article PMC gratuit ] [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]
- **Calder PC, Carr AC, Gombart AF, Eggersdorfer M.** Optimal nutritional status for a well- functioning immune system is an important factor to protect against viral infections. *Nutrients.* 2020;12(4). Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32340216>.
- **Campagnano S , Angelini F, Fonsi GB , Novelli S , Drudi FM .** Imagerie diagnostique dans la pneumonie COVID-19 : une revue de la littérature. *J Échographie* (2021).
- **Chan JF, et al.** Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg. Microbes Infect.* 2020;9:221–236. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
- **Chandran M, Maung AC, Mithal A et al** (2020) Vitamin D in COVID - 19: Dousing the fire or averting the storm?—A perspective from the Asia-Pacific. *Osteoporos Sarcopenia* 6:97–105. <https://doi.org/10.1016/j.afos.2020.07.003>.
- **Charoenngam N, Holick MF** (2020) Immunologic effects of vitamin D on human health and disease. *Nutrients* 12:2097. <https://doi.org/10.3390/nu12072097>.
- **Chen J, Jiang Q, Xia X, et al.** Individual variation of the SARS-CoV-2 receptor ACE2 gene expression and regulation. *Aging cell.* 2020; 19:e13168.
- **Chen N, Zhou M , Dong X , et al.** Caractéristiques épidémiologiques et cliniques de 99 cas de pneumonie à nouveau coronavirus de 2019 à Wuhan, en Chine : une étude descriptive. *Lancette .* 2020 ; 395 : 507 - 513 .[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30211-7)
- **Chen N, Zhou M, Dong X. et al.** Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395(10223):507–513. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- **Chhabra KH, Chodavarapu H., Lazartigues E.** Angiotensin converting enzyme 2: a new important player in the regulation of glycemia. *La vie de l'IUBMB.* 2013 ; 65 : 731–738. [ Article PMC gratuit ] [ PubMed ] [ Google Scholar ]
- **Chilamakuri, R., Agarwal, S.** (2021). COVID-19: Characteristics and Therapeutics. *Cells,* 10(2), 206.
- **Chin AWH, Chu JTS, Perera MRA, Hui KPY, Yen H-L, Chan MCW, et al.** Stability of SARS-CoV-2 in different environmental conditions. *Lancet Microbe* [Internet]. mai 2020;1(1):e10. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7214863/>
- **Cohen, J.** Wuhan Seafood Market May Not Be Source of Novel Virus Spreading Globally. Available online: <https://www.sciencemag.org/news/2020/01/wuhan->

seafood-market-may-not-be-source novel-virus spreading-globally (accessed on 31 January 2020).

- **Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses** The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat. Microbiol.* 2020;5:536–544. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
- **Coutard B, et al.** The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains afurin-like cleavage site absent in CoV of the same clade. *Antiviral*
- **Cugno M et al.** Activation du complément chez les patients atteints de COVID-19 : unenouvelle cible thérapeutique. *J Allergy Clin Immunol.* 2020 ; 146 (1):215-217.
- **Cui, J., Li, F., & Shi, Z. L. 2019.** Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nature reviews. Microbiology*, 17(3), 181–192.
- **D’Ortenzio E , Yazdanpanah Y, Bruno . L.** Coronavirus et Covid-19 du simple rhume au syndrome respiratoire aigu sévère. *INSERM [en ligne]*, (2020) : <https://www.inserm.fr/dossier/coronavirus-sars-cov-et-mers-cov/> (Consulté le :3 Mai 2021).
- **Daneshkhah A, Agrawal V, Eshein A, et al.** The possible role of vitamin D in suppressing cytokine storm and associated mortality in COVID-19 patients [preprint]. *Infect Dis (except HIV/AIDS)*. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.04.08.20058578>
- **Das B.R, Bhanushali A.A, Khadapkar R, Jeswani K.D, Bhavsar M, Dasgupta A.** Reference ranges for lymphocyte subsets in adults from western India: influence of sex, age and method of enumeration. *Indian J Med Sci.* 2008;62(10):397–406. [PubMed] [Google Scholar]
- **de Groot, RJ, Baker, SC, Baric, RS, Brown, CS, Drosten, C., Enjuanes, L., Fouchier, RAM, Galiano, M., Gorbalenya, AE, Memish, ZA, Perlman, S., Poon , LLM, Snijder, EJ, Stephens, GM, Woo, PCY, Zaki,AM, Zambon, M., Ziebuhr, J., 2013** Coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV) : annonce du groupe d’étude sur les coronavirus. *J. Virol.* 87, 7790–7792.
- **Dhama, K., Khan, S., Tiwari, R. et al.** (2020). Coronavirus Disease 2019–COVID-19. *Clinical Microbiology Review*, 33(4).
- **di Mauro G, Cristina S, Concetta R, Francesco R, Annalisa C.** SARS-Cov-2 infection: response of human immune system and possible implications for the rapid test and treatment. *Int Immunopharmacol.* 2020; 84:106519. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- **Dong L et al.** Découverte de médicaments pour traiter la maladie à coronavirus 2019.(COVID-19). *Drogue à découvrir.* (2020). 14 :58-60.
- **Drexler. J. F, Glose-Rausch, F, Glenda . J, Codman .M , Moth. D, Goettsche .M , Seebens .A , Niedrig. M, Pfefferle, S, Gordano, S, Zhelyazkov, L, Hermannus, U, Vallo.P., Lukashev, A., Muller, M. A., Deng , H., HELLER, G., & DROSTEN, C.** 2010. Genomic characterization of 82.
- **Drobysh, M., Ramanaviciene, A., Viter, R., Ramanavicius, A.** (2021). Affinity Sensors for the Diagnosis of COVID-19. *Micromachines*, 12(4), 390.

- **Ebru Çakır Edis.** Maladies pulmonaires chroniques et COVID-19. *Turk Thorac J.* 2020sept.; 21(5) : 345-349.
- **Fehr AR, Perlman S.** Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Coronaviruses.* New York: Springer; 2015. p. 1e23.
- **Fornix. D, Cagllari . R, Cieric.M., & Sirloin, M.** 2017. Molecular Evolution of Human Coronavirus Genomes. *Trends in microbiology,* 25(1), 35–48
- **Ganesh B, Rajakumar T, Malathi M, Manikandan N, Nagaraj J ,Santhakumar A,ElangovanA ,Malik Y.** *Clinical Epidemiology and Global Health* 10.(2021). 100694.
- **Gao YD, Ding M, Dong X, Zhang JJ, Kursat Azkur A, Azkur D, Gan H, Sun YL, Fu W, Li W, Liang HL, Cao YY, Yan Q, Cao C, Gao HY, Brügger MC, van de Veen W, Sokolowska M, Akdis M, Akdis CA.** Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. *Allergy.* 2021 Feb;76(2):428-455. doi: 10.1111/all.14657. Epub 2020 Dec 4. PMID: 33185910.
- **Gargaglioni LH, Marques DA.** DA (2020) Parlons de sexe dans le contexte de COVID-19. *J Appl Physiol* (1985) 2020; 128 :1533–1538. doi : 10.1152/jappphysiol.00335.2020. [ Article PMC gratuit ] [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]
- **Ghosh S, Deshwal H, Saeedan MB, Khanna VK, Raof S, Mehta AC.** Imaging algorithm for COVID-19: A practical approach. *Clinical imaging .* (2021). 72, 22–30.
- **Goldman E.** Exaggerated risk of transmission of COVID-19 by fomites. *Lancet Infect Dis* [Internet]. Août2020;20(8):892-3. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7333993/>
- **Gonçalves TJM, Gonçalves SEAB, Guarnieri A et al** (2020) Prevalence of obesity and hypovitaminosis D in elderly with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Nutr ESPEN* 40:110–114. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2020.10.008>.
- **Gorbalenya, AE, Baker, SC, Baric, RS, de Groot, RJ, Drosten, C., Gulyaeva, AA, Haagmans, BL, Lauber, C., Leontovich, AM, Neuman, BW, Penzar, D., Perlman, S., Poon, LLM, Samborskiy, DV, Sidorov, IA, Sola, I., Ziebuhr, J.,** Coronaviridae Groupe d'étude du Comité international sur la taxonomie de V, 2020. L'espèce Coronavirus lié au syndrome respiratoire aigu sévère: classer2019-nCoV et le nommer SARS-CoV-2. *Nat. Microbiol.* 5, 536–544
- **Gorbalenya, AE, Snijder, EJ, Spaan, WJM,** 2004. Phylogénie du coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère : vers un consensus. *J. Virol.* 78, 7863–7866
- **Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, et al.** Evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths. *Nutrients.* 2020; 12: 988.
- **Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al.** Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020; 382: 1708- 1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>

- **Guan WJ, Ni ZY, Hu Y. et al.** Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708–1720. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- **Guarner, J.** Three emerging coronaviruses in two decades: the story of SARS , MERS, and now COVID-19, *Am. J. Clin. Pathol.* 153 (2020) 420–421, <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqaa029>.
- **Gupta A et al.** Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med.* 2020 Jul;26(7):1017-1032.
- **Hadjadj et al.** Activité altérée de l'interféron de type I et réponses inflammatoire sexacerbées chez les patients COVID-19 sévères. *Sciences* 2020;369(6504):718-724.
- **Haitao T, Vermunt JV, Abeykoon J, Ghamrawi R, Gunaratne M, Jayachandran M, Narang K, Parashuram S, Suvakov S, Garovic VD.** COVID-19 and Sex Differences: Mechanisms and Biomarkers. *Mayo Clin Proc.* 2020 Oct;95(10):2189-2203. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.07.024. Epub 2020 Aug 4. PMID: 33012349; PMCID: PMC7402208.
- **Hancock AS et al.** Analyse du transcriptome des cellules épithéliales alvéolaires de type 2 infectées et témoins au cours d'une infection par le virus de la grippe A révèle une régulation in vivo de la voie Wnt. *J Virol* 2018 ; 92 : 1325-18.
- **Hantz, S.** (2020). Diagnostic biologique de l'infection à Sars-CoV-2 : stratégies et interprétation des résultats. *Revue Francophone Des Laboratoires*, 2020(526), 48–56. doi:10.1016/s1773-035x(20)30313-0.
- **Haveri A et al.** Résultats sérologiques et moléculaires lors de l'infection par le SARS-Cov-2 : la première étude de cas en Finlande, de janvier à février 2020. *Eurosurveillance* 2020 ; 25(11):2000266.
- **Hozhabri H, Picci Sparascio F, Sohrabi H, et al.** The Global Emergency of Novel
- **Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL.** Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19 [published correction appears in *Nat Rev Microbiol.* 2022 May;20(5):315]. *Nat Rev Microbiol.* 2021;19(3):141-154. doi:10.1038/s41579-020-00459-7
- **Huang C et al.** Caractéristiques cliniques des patients infectés par le nouveau coronavirus 2019 à Wuhan, en Chine. *Lancette.* 2020 ; 395 (10223):497-506.
- **Hui DS et al.** Dispersion de l'air expiré lors d'une ventilation non invasive via des casques et un masque facial total. *Poitrine.* 2015 ; 147 (5):1336-1343.
- **Hui, DS** Coronavirus épidémiques et émergents (syndrome respiratoire aigu sévère et syndrome respiratoire du Moyen-Orient ). *Clin.Poitrine méd.* 2017, 38, 71–86. [Référence croisée] [Pub Med]
- **Hui, DS.** Epidemic and emerging coronaviruses (severe acute respiratory syndrome and Middle East respiratory syndrome). *Clin. Chest Med.* 2017, 38, 71–86. [CrossRef] [PubMed]
- **Hui, DSCy; Zumla, A.** Syndrome respiratoire aigu sévère: caractéristiques historiques, épidémiologiques et cliniques. *Infecter. Dis. Clin. N. Am.* 2019, 33, 869–889. [Référence croisée] [Pub Med]

- implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395:565–574. [PMC freearticle] [PubMed] [Google Scholar].
- **Ishaq SE**, Abdulqadir SZ, Khudhur ZO, Omar SA, Qadir MK, Awla HK, Rasul MF, Bapir AA, Zanichelli A, Mansoor MK, Kaleem M, Rizwan MA, Smail SW, Babaei E. Comparative study of SARS-CoV-2 antibody titers between male and female COVID-19 patients living in Kurdistan region of Iraq. *Gene Rep*. 2021 Dec;25:101409. doi: 10.1016/j.genrep.2021.101409. Epub 2021 Oct 24. PMID: 34722951; PMCID: PMC8541827.
  - **Jahromi M, Al Sheikh MH**. Partial protection of Sinopharm vaccine against SARS COV2 during recent outbreak in Bahrain. *Microb Pathog*. 2021 Sep;158:105086. doi:10.1016/j.micpath.2021.105086. Epub 2021 Jul 11. PMID: 34260903; PMCID: PMC8272690.
  - **Jamai Amir I, Lebar Z, yahyaoui G, Mahmoud M**. Covid-19 : virologie, épidémiologie et diagnostic biologique. *Option/Bio*.(2020).31(619):15-20.
  - **Jeong, S.Y.; Sung, S.I.; Sung, J.H.; Ahn, W.Y.; Kang, E.S.; Chang, Y.S.; Park, S.P.; Kim, J.H.** MERS-CoV infection in pregnant woman in Korea. *J. Korean Med. Sci*. 2017, 32, 1717–1720. [CrossRef]
  - **Jeong, G. U., Song, H., Yoon, G. Y., Kim, D., Kwon, Y. C. (2020)**. Therapeutic Strategies Against COVID-19 and Structural Characterization of SARS-CoV-2: A Review. *Frontiers in microbiology*, 11, 1723.
  - **Jia.Z et al** “Delicate structural coordinatin of the severe Acute Respiratory Syndromes coronavirus Nsp13 upon ATP hydrolysis,”*Nucleic Acids Res.*,vol.47,no.12,pp.6538-6550,2019,doi:10.1093/nar/gkz409.
  - **Juckel D, Dubuisson J, Belouzard S**. Les coronavirus, ennemis incertains [Coronavirus, emerging viruses]. *Medecine sciences : M/S*, 36(6-7), 633–641. (2020).
  - **Kamen DL, Tangpricha V** (2010) Vitamin D and molecular actions on the immune system: modulation of innate and auto-immunity. *J Mol Med* 88:441–450. <https://doi.org/10.1007/s00109-010-0590-9>.
  - **Kaufman HW, Niles JK, Kroll MH, Bi C, Holick MF**. SARS-CoV-2 positivity rates associated with circulating 25-hydroxyvitamin D levels. *PLoS One*. 2020; 15(9):e0239252.
  - **Kermali M, Khalsa R.K, Pillai K, Ismail Z, Harky A**. The role of biomarkers in diagnosis of COVID-19 — a systematic review. *Life Sci*. 2020;254:117788. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
  - **Kin, N. et al.** (2015) L'analyse génomique de 15 coronavirus humains OC43 (HCoVOC43) circulant en France de 2001 à 2013 révèle une forte diversité intraspécifique avec de nouveaux génotypes recombinants. *Virus* 7, 2358–2377
  - **Klein S.L, Flanagan K.L**. Sex differences in immune responses. *Nat Rev Immunol*. 2016;16(10):626–638. [PubMed] [Google Scholar]
  - **Lai CC, Liu YH, Wang CY, Wang YH, Hsueh SC, Yen MY, et al.** État de porteur asymptomatique, maladie respiratoire aiguë et pneumonie due au coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-Cov-2): faits et mythes. *J Microbiol Immunol Infect*. 2020; 53: 404 - 12.

- **Laird E, Rhodes J, Kenny RA** (2020) Vitamin D and inflammation: potential implications for severity of Covid-19. *Ir Med J* 113:81.
- **Lan J, Ge J, Yu J, Shan S, Zhou H, Fan S, et al.** Structure of the SARS-CoV-2 spike-receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *Nature*. 2020: 1-6
- **Laridan E et al.** Pièges extracellulaires de neutrophiles dans la thrombose artérielle et veineuse. *Semin Thromb Hemost*. 2019 ; 45 (1) : 86-93.
- **Leandro CG, Silva WTF, Lima-Silva AE** (2020) Covid-19 and exercise-induced immunomodulation. *Neuro Immuno Modulation* 27:75–78. <https://doi.org/10.1159/000508951>.
- **Lee, N., D. Hui, A. Wu, P. Chan, P. Cameron, G. M. Joynt, A. Ahuja, M. Y. Yung, C. B. Leung, K. F. To, S. F. Lui, C. C. Szeto, S. Chung, and J. J. Sung** 2003. A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in HongKong. *N. Engl. J. Med.* 348:1986–1994
- **Lefevre C, Przyrowski É, Apaire-Marchais V.** Aspects virologiques et diagnostic du coronavirus Sars-CoV-2 [Virological aspects and diagnosis of SARS-CoV-2 coronavirus]. *Actual Pharm.* 2020;59(599):18-23. doi:10.1016/j.actpha.2020.08.005
- **Leung DTM, Chi Hang TF, Chun Hung M, Sheung Chan PK, Cheung JLK, Niu H, et al.** Antibody response of patients with severe acute respiratory syndrome (SARS) targets the viral nucleocapsid. *The Journal of infectious diseases*. 2004; 190: 379-86.
- **Leung, W. K., K. F. To, P. K. Chan, H. L. Chan, A. K. Wu, N. Lee, K. Y. Yuen, and J. J. Sung.** 2003. Enteric involvement of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus infection. *Gastroenterology* 125:1011–1017.
- **Li F.** Structure, function, and evolution of coronavirus spike proteins. *Annu Rev Virol.* 2016;3:237–61.
- **Li Z, Liu G, Wang L, Liang Y, Zhou Q, Wu F.** Du point de vue du trouble du métabolisme du glucose : l'oxygénothérapie et la surveillance de la glycémie sont cruciales pour les patients COVID-19 en quarantaine. *Écotoxicol Environ Saf* 2020 ; 2020 ; 197 :110614. [ Article PMC gratuit ] [ PubMed ] [ Google Scholar ]
- **Li, Q.; Guan, X.; Wu, P.; Wang, X.; Zhou, L.; Tong, Y.; Ren, R.; Leung, K.S.M.; Lau, E.H.Y.; Wong, J.Y.; et al.** Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N. Engl. J. Med.* 2020. [CrossRef]
- **Llitjos JF, Leclerc M, Chochois C. et al.** High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J Thromb Haemost.* 2020;18(7):1743–1746. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- **Lu R, et al.** Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus:
- **Machhi J, Herskovitz J, Senan AM, et al.** The Natural History, Pathobiology, and Clinical Manifestations of SARS-CoV-2 Infections. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2020;15(3):359-386. doi:10.1007/s11481-020-09944-5.
- **Mahsouli A, Grillo M, Amini N, Acid S, Coche E, Ghaye B.** Imagerie thoracique du COVID-19. *RADIOLOGIE Louvain Med.*(2020).139 (05-06) : 360-367 .
- **Marik PE, Kory P, Varon J.** Does vitamin D status impact mortality from SARS-CoV-2 infection? *Med Drug Discov.* 2020; 6: 1- 2.

- **Marques CDL, Dantas AT, Fragoso TS et al** (2010) The importance of vitamin D levels in autoimmune diseases. *Braz J Rheumatol* 50:67–80. <https://doi.org/10.1590/S0482-50042010000100007>.
- **McBride R, Van Zyl M, Fielding BC.** The coronavirus nucleocapsid is a multifunctional protein. *Viruses*. 2014; 6: 2991-3018.
- **Mehta P et al.** COVID-19 : pensez aux syndromes de tempête de cytokines et à l'immunosuppression. *Lancette*. 2020 ; 395 (10229):1033-1034.
- **Memish, Z.A.; Sumla, A.L.; Al-Hakeem, R.F.; Al-Rabeeh, A.A.; Stephens, G.M. Family cluster of MiddleEast respiratory syndrome coronavirus infections. N. Engl. J. Med.** 2013, 368, 2487–2494. [CrossRef]
- **Meng Y, Wu P, Lu W.** Sex-specific clinical characteristics and prognosis of coronavirus disease-19 infection in Wuhan, China: a retrospective study of 168 severe patients. *PLoS Pathog*. 2020;16(4):e1008520. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- **Merzon E, Tworowski D, Gorohovski A et al** (2020) Low plasma 25 (OH) vitamin D level is associated with increased risk of COVID-19 infection: an Israeli population-based study. *FEBS J* 287:3693–3702. <https://doi.org/10.1111/febs.15495>.
- **Mishra SK, Tripathi T.** One year update on the COVID-19 pandemic: Where are we now? *Acta Trop*. 2021 Feb; 214:105778. doi: 10.1016/j.actatropica.2020.105778. Epub 2020 Nov 28. PMID: 33253656; PMCID: PMC7695590.
- **Mohamadian M, Chiti H, Shoghli A, Biglari S, Parsamanesh N, Esmaeilzadeh A.** COVID- 19:Virology, biology and novel laboratory diagnosis. *The journal of genemedicine*.2021).23(2), e3303.
- **Mondelli MU, Colaneri M, Seminari EM, Baldanti F, Bruno R.** Low risk of SARS-CoV-2 transmission by fomites in real-life conditions. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 29 sept 2020; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7524520/>
- **Neuman BW, Kiss G, Kunding AH, Bhella D, Baksh MF, Connelly S, et al.** A structural analysis of M protein in coronavirus assembly and morphology. *Journal of structural biology*. 2011; 174: 11-22.
- **Nie, Q. H., X. D. Luo, J. Z. Zhang, and Q. Su.** 2003. Current status of severe acute respiratory syndrome in China. *World J. Gastroenterol*. 9:1635–1645
- **Nieto-Torres JL, DeDiego ML, Verdia-Baguena C, Jimenez-Guardeno JM, Regla-Nava JA, Fernandez-Delgado R, et al.** Severe acute respiratory syndrome coronavirus envelope protein ion channel activity promotes virus fitness and pathogenesis. *PLoS pathogens*. 2014; 10.
- **Nikolich-Zugich J, Knox KS, Rios CT, Natt B, Bhattacharya D, Fain MJ.** SARS-CoV-2 and COVID-19 in older adults: what we may expect regarding pathogenesis, immune responses, and outcomes. *GeroScience*. 2020; 42: 505- 514. <https://doi.org/10.1007/s11357-020-00186-0>
- OMS. Covid-19 japan (ex china). (2020).
- **Organisation mondiale de la santé (OMS), 2020c.** Disponible sur (<https://covid19.who.int/table>).



- **Organisation mondiale de la santé.** Corona Virus Disease [en ligne]. (2021). Accès :<https://www.who.int/home> (Consulté le : 03 Mai 2021).
- **Oudjerit K, Aissaoui M, Tebdjoune H** (2021) these PHYTOTHERAPIE ET COVID-19.
- **Panarese A, Shahini E.** Letter: COVID-19, and vitamin D. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020; 51: 993- 995.
- **Pang H, Liu Y, Han X, Xu Y, Jiang F, Wu D, et al.** Protective humoral responses to severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus: implications for the design of an effective protein-based vaccine. *Journal of general virology.* 2004; 85: 3109-13.
- **Park, H., Jin, P., Jung, S., Kim, J.** (2021). Quick overview of diagnostic kits and smartphone apps for urologists during the COVID-19 pandemic: a narrative review. *Translational andrology and urology*, 10(2), 939–953.
- **Pedersen BK** (2017) Anti-inflammatory effects of exercise: role in diabetes and cardiovascular disease. *Eur J Clin Investig* 47:600–611. <https://doi.org/10.1111/eci.12781>.
- **Peiris, J. S., C. M. Chu, V. C. Cheng, K. S. Chan, I. F. Hung, L. L. Poon, K. I. Law, B. S. Tang, T. Y. Hon, C. S. Chan, K. H. Chan, J. S. Ng, B. J. Zheng, W. L. Ng, R. W. Lai, Y. Guan, and K. Y. Yuen.** 2003. Clinical progression and viral load in community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *Lancet* 361:1767–1772.
- **Peiris, J. S., Lai, S. T., Poon, L. L., Guan, Y., Yam, L. Y., Lim, W., Nicholls, J., Yee, W. K., Yan, W. W., Cheung, M. T., Cheng, V. C., Chan, K. H., Tsang, D. N., Yung, R. W., Ng, T. K., Yuen, K. Y., & SARS study group** 2003. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet (London, England)*, 361(9366), 1319–1325.
- **Pene, F., Merlat, A., Vabret, A., Rozenberg, F., Buzyn, A., Dreyfus, F., Cariou, A., Freymuth, F., Lebon, P.,** 2003. Coronavirus 229E-related pneumonia in immunocompromised patients. *Clinical Infectious Diseases Official Publication Infectious Diseases Society of America* 37, 929–932.
- **Perlman S, Netland J.** Coronaviruses post-SARS: update on replication and pathogenesis. *Nat Rev Microbiol.* 2009;7:439–50
- **Perlman, S.** Une autre décennie, un autre coronavirus. *N. Engl. J. Med.* 2020. [Référence croisée] [Pub Med]
- **Petrilli C.M, Jones S.A, Yang J.** Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ.* 2020;369:m1966. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- **Pinto BGG, Oliveira AER, Singh Y, Jimenez L, Goncalves ANA, Ogava RLT, Creighton R, Schatzmann Peron JP, Nakaya HI.** L'expression de l'ACE2 est augmentée dans les poumons des patients présentant des comorbidités associées à un COVID-19 sévère. *J Infect Dis.* 2020 ; 222 : 556–563. doi : 10.1093/infdis/jiaa332. [ Article PMC gratuit ] [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]

- **Poon, L. L., Y. Guan, J. M. Nicholls, K. Y. Yuen, and J. S. Peiris.** 2004. The aetiology, origins, and diagnosis of severe acute respiratory syndrome. *Lancet Infect. Dis.* 4:663–671
- **Qin L, Li X, Shi J.** Gendered effects on inflammation reaction and outcome of COVID-19 patients in Wuhan. *J Med Virol.* 2020 doi: 10.1002/jmv.26137. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- **Qinfen Z , Jinming C, Xiaojun H, Huanying Z, Jicheng H, Ling F, Kunpeng L. andJingqiang, Z.** The life cycle of SARS coronavirus in Vero E6 cells. *J. Med. Virol.*, (2004). 73:332-337
- **Rameswari, C., Saurabh, A.** (2021). COVID-19: Characteristics and Therapeutics. *Cells*, 10(2), 206.
- **Ravaglini KJ et al.** Un atlas cellulaire moléculaire du poumon humain à partir du séquençage d'ARN monocellulaire. *Nature Res.* 2020;176:104742. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
- **Rhodes JM, Subramanian S, Laird E, Kenny RA.** Editorial: low population mortality from COVID-19 in countries south of latitude 35 degrees north supports vitamin D as a factor determining severity. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020; 51(12): 1434- 1437. <https://doi.org/10.1111/apt.15777>
- **Romano-Bertrand S, Carré Y, Glélé L-SA, Lepelletier D.** Transmission du SARS-CoV-2 : AIR ou Gouttelettes ?Quelle protection pour les soignants ? - Mise à jour des connaissances. Disponible sur: <https://www.sf2h.net/wp-content/uploads/2020/09/Mise-a%CC%80-jour-transmission-aeroporree-duSARS-C-oV-2.pdf>
- **Romano.N, A. Ruggiero, F. Squeglia, G. Maga, R. Berisio.**A Structural View of SARS-CoV-2 RNA Replication Machinery: RNA Synthesis, Proofreading and Final Capping. *Cells*, 9 (2020),
- **Rupesh K. S et al.** COVID-19 : immunologie, immunopathogénèse et thérapies potentielles. *Int Rev Immunol.* 2021 : 1–36.
- **Sellami M, Gasmi M, Denham J et al** (2018) Effects of acute and chronic exercise on immunological parameters in the elderly aged: can physical activity counteract the effects of aging? *Front Immunol* 9:2187. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02187>
- **Sharma P et al .** Lésion rénale associée au COVID-19 : une série de cas de résultats de biopsie rénale . *J Am Soc Néphrol* 2020; 31 : 1948-1958.
- **Signal L T. 2020.** A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *Indiana journal of pédiatriques*, 87(4), 281–286
- **Simpson RJ, Kunz H, Agha N et al** (2015) Exercise and the regulation of immune functions. *Prog Mol Biol Transl Sci* 135:355–379. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2015.08.001>.
- **Sodqi M et al.** *Batna J Med Sci* 2020; 7:S9-S13.
- **Spoory Kulkarni et al.** *Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2020 avril-juin ; 21(2) :1470320320927851.

- **Steensberg A, Fischer CP, Keller C et al** (2003) IL-6 enhances plasma IL-1ra, IL-10, and cortisol in humans. *Am J Physiol Metab* 285:E433–E437. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00074.2003>.
- **Stefan N et al.** Obésité et altération de la santé métabolique chez les patients atteints de COVID-19. *Nat Rev Endocrinol.* 2020 ; 16 (7) : 341-342.
- **Sun B, Feng Y, Mo X, Zheng P, Wang Q, Li P, Peng P, Liu X, Chen Z, Huang H, Zhang F, Luo W, Niu X, Hu P, Wang L, Peng H, Huang Z, Feng L, Li F, Zhang F, Li F, Zhong N, Chen L.** Kinetics of SARS-CoV-2 specific IgM and IgG responses in COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect.* 2020 Dec;9(1):940-948. doi: 10.1080/22221751.2020.1762515. PMID: 32357808; PMCID: PMC7273175.
- **Sun X, Wang T, Cai D, Hu Z, Chen J, Liao H, Zhi L, Wei H, Zhang Z, Qiu Y, Wang J, Wang A.** Cytokine storm intervention in the early stages of COVID-19 pneumonia. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2020 Jun;53:38-42. doi: 10.1016/j.cytogfr.2020.04.002. Epub 2020 Apr25. PMID: 32360420; PMCID: PMC7182527.
- **Svensson M, Lexell J, Deierborg T** (2015) Effects of physical exercise on neuroinflammation, neuroplasticity, neurodegeneration, and behavior. *Neurorehabil Neural Repair* 29:577–589. <https://doi.org/10.1177/1545968314562108>
- **Terra R, da Silva SAG, Pinto VS et al** (2012) effect of exercise on immune system: response, adaptation and cell signaling. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte* 18:208–214. <https://doi.org/10.1590/S1517-86922012000300015>.
- **Tian Y et al.** Review article: gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of faecal transmission. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020; 51(9):843-851.
- **Tsui, P. T., M. L. Kwok, H. Yuen, and S. T. Lai.** 2003. Severe acute respiratory syndrome: clinical outcome and prognostic correlates. *Emerg. Dis.* 9:1064–1069.
- **Tyrrell DAJ, Bynoe ML.** Cultivation of Novel Type of Common-cold Virus in Organ Cultures. 1965;(June):1467–70.
- **Udugama, B., Kadhiresan, P., Kozlowski, H. N., Malekjahani, A., Osborne, M., Li, V., Chen, H., Mubareka, S., Gubbay, J. B., Chan, W.** (2020). Diagnosing COVID-19: The Disease and Tools for Detection. *ACS nano*, 14(4), 3822–3835.
- **Umakanthan, S., Sahu, P., Ranade, A. V., Bukelo, M. M., Rao, J. S., Abrahao Machado, L. F., Dahal, S., Kumar, H., Kv, D.** (2020). Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Postgraduate medical journal*, 96(1142), 753–758.
- **van Boheemen, S., de Graaf, M., Lauber, C., Bestebroer, TM, Raj, VS, Zaki, AM, Osterhaus, ADME, Haagmans, BL, Gorbalenya, AE, Snijder, EJ, Fouchier, RAM,** 2012 Caractérisation génomique d'un coronavirus nouvellement découvert associé au syndrome de détresse respiratoire aiguë chez l'homme.
- **Van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al.** Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med* [Internet]. 17 mars 2020; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7121658/>

- **Velavan TP , Meyer CG .** COVID-19: A PCR-defined pandemic. *Int J Infect Dis*2021;278–9 Feb; 103 .
- **Villacres M.C., Longmate J., Auge C., Diamond D.J.** Predominant type 1 CMV-specific memory T-helper response in humans: evidence for gender differences in cytokine secretion. *Hum Immunol.* 2004;65(5):476–485. [PubMed] [Google Scholar]
- **Vroh, B. T. A,** 2020. Diversité des plantes utilisées dans la médecine traditionnelle contre les principaux symptômes de la COVID-19 en Afrique subsaharienne: revue de littérature. *Ethnobotany Research and Applications*, 20, 1-14.
- **Wang MY, Zhao R, Gao LJ, Gao XF, Wang DP et Cao JM** (2020) SARS-CoV-2 : Structure, biologie et développement thérapeutique basé sur la structure. *Devant. Cellule. Infecter. Microbiole.*(2020).10:587269.
- **Wang W, Tang J, Wei F.** Updated understanding of the outbreak of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in Wuhan, China. *J Med Virol.* 2020; 92: 441- 447. <https://doi.org/10.1002/jmv.25689>
- **Wedell-Neergaard AS, Lang Lehrskov L, Christensen RH et al** (2019) Exercise-induced changes in visceral adipose tissue mass are regulated by IL-6 signaling: a randomized controlled trial. *Cell Metab* 29:844–855.<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.12.007>.
- **White JH** (2012) Vitamin D metabolism and signaling in the immune system. *Rev Endocr Metab Disord* 13:21–29. <https://doi.org/10.1007/s11154-011-9195-z>.
- **WHO.** Consensus Document on the Epidemiology of Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). Availableonline: <https://www.who.int/csr/sars/en/WHOconsensus.pdf> (accessed on 30 January 2020)
- **WHO.** Statement on the Second Meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee Regarding the Outbreak of Novel Coronavirus (2019-nCoV). Available online: [https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-\(2019-nCoV\)](https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-nCoV)) (accessed on 30 January 2020).
- **Wikby A, Mansson I.A, Johansson B, Strindhall J, Nilsson S.E.** The immune risk profile is associated with age and gender: findings from three Swedish population studies of individuals 20-100 years of age. *Biogerontology.* 2008;9(5):299–308. [PubMed] [Google Scholar]
- **Wilk A et al.** Un atlas unicellulaire de la réponse immunitaire périphérique au COVID-19 sévère. *Médecine de la nature* 2020;26(7):1070-1076.
- **Woo, PCY, Lau, SKP, Lam, CSF, Lau, CCY, Tsang, AKL, Lau, JHN, Bai, R., Teng, JLL, Tsang, CCC, Wang, M., Zheng, BJ, Chan, KH, Yuen, KY,** 2012. La découverte de sept nouveaux coronavirus mammifères et aviaires du genre delta coronavirus soutient les coronavirus de chauve-souris comme source génétique de l'alpha coronavirus et de l'onavirus bêta et les coronavirus aviaires comme source génétique du gammacoronavirus et du delta coronavirus. *J. Virol.* 86, 3995–4008

- **Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh C-L, Abiona O, et al.** Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*. 2020; 367: 1260-3.
- **Wrobel AG, et al.** Les structures de la glycoprotéine de pointe SARS-CoV-2 et chauve-souris RaTG13 informent sur l'évolution du virus et les effets de clivage de la furine. *Nat. Structure. Mol. Biol.* 2020 ; 27 :763–767. [ Article PMCgratuit ] [ PubMed ] [ Google Scholar ].
- **wu c et al.**, “Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV and discovery of potential drugs by computational methods,”*Acta pharm.sin.B*,vol.10,no.5,pp.766-788,2020,doi:10.1016/j.apsb.2020.02.008
- **Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, Hu Y, Tao ZW, Tian JH, Pei YY, Yuan ML, Zhang YL, Dai FH, Liu Y, Wang QM, Zheng JJ, Xu L, Holmes EC, Zhang YZ.** A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020Mar;579(7798):265-269. doi: 10.1038/s41586-020-2008-3. Epub 2020 Feb 3. Erratum in: *Nature*. 2020 Apr;580(7803):E7. PMID: 32015508; PMCID: PMC7094943.
- **Wu Z, McGoogan JM.** Caractéristiques et leçons importantes de l'épidémie de maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) en Chine. *JAMA*. 2020 ; 323 : 1239 - 1242 .<https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
- **Wu, C., Liu, Y., Yang, Y., Zhang, P., Zhong, W., Wang, Y., Wang, Q., Xu, Y., Li, M., Li, X.,Zheng, M., Chen, L., Li, H.,** 2020. Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods. *Acta Pharm. Sin. B* 10 (5), 766–788. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2020.02.008>
- **Xia S , Liu M , Wang C , Xu W , Lan Q , Feng S , Qi F , Bao L , Du L , Liu S , Qin C , Sun F , Shi Z , Zhu Y , Jiang S , Lu L.** Inhibition of SARS-CoV-2 (previously 2019-nCoV)infection by a highly potent pan-coronavirus fusion inhibitor targeting its spike protein that harbors a high capacity to mediate membrane fusion. *Cell Res.* (2020).30(4):343-355.
- **Xiang F., Wang X., He X., Peng Z., Yang B., Zhang J., Zhou Q., Ye H., Ma Y., Li H** *JCID* Vol. 71. 2020. Détection d'anticorps et caractéristiques dynamiques chez les patients atteints d'une maladie à coronavirus 2019 ; pp. 1930–1934. [ Article PMC gratuit ] [ PubMed ] [ Google Scholar ]
- **Yang J, Zheng Y, Gou X, et al.** Prevalence of comorbidities and its effects in coronavirus disease 2019 patients: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020; 94: 91- 95. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.017>
- **Yang J.-K., Lin S.-S., Ji X.-J., Guo L.-M.** La liaison du coronavirus du SRAS à son récepteur endommage les îlots et provoque un diabète aigu. *Acta Diabétol.* 2010 ; 47 :193–199. [ Article PMC gratuit ] [ PubMed ] [ Google Scholar ]
- **Yang, L., Liu, S., Liu, J. et al.** COVID-19 : immunopathogénèse et immunothérapie. *Sig Transduct Target Ther* 5, 128 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00243-2>.
- **Yin Y, Wunderink RG. Mers, 2018.**SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia. *Respirology* 2018; 23: 130-37 2020; 395:507e13.

- **Yukihiro Shimizu.** Comprendre l'immunopathogénèse du COVID-19 : son implication pour la stratégie thérapeutique. *Cas du monde J Clin.* 6 décembre 2020 ; 8(23) : 5835-5843.
- **Zeng F, Dai C, Cai P.** A comparison study of SARS-CoV-2 IgG antibody between male and female COVID-19 patients: a possible reason underlying different outcome between sex. *J Med Virol.* 2020 doi: 10.1002/jmv.25989. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- **Zeng F, Li L, Zeng J.** Can we predict the severity of coronavirus disease 2019 with a routine blood test? *Pol Arch Intern Med.* 2020;130(5):400–406. [PubMed] [Google Scholar]
- **Zeng H., Xu C., Fan J., Tang Y., Deng Q., Zhang W., Long XJJ** Vol. 323. 2020. Anticorps chez les nourrissons nés de mères atteintes de pneumonie COVID-19 ; pages 1848–1849. [ Article PMC gratuit ] [ PubMed ] [ Google Scholar ]
- **Zheng M et al.** Épuisement fonctionnel des lymphocytes antiviraux chez les patients COVID-19. *Cell Mol Immunol.* 2020 ; 17 (5) : 533–535.
- **Zhong NS, Zheng BJ, Li YM, Poon LLM, Xie ZH, Chan KH, et al.** Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome ( SARS ) in Guangdong , People ' s Republic of China , in February , 2003. 2003;362:1353–1358.
- **Zhou F, Yu T, Du R. et al.** Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054–1062. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- **Zhou H, et al.** A novel bat coronavirus closely related to SARS-CoV-2 contains natural insertions at the S1/S2 cleavage site of the spike protein. *Curr. Biol.* 2020;30:2196–2203. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
- **Zhou P, et al.** A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020;579:270–273. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
- **Zhou Y et al.** Les cellules T pathogènes et les monocytes inflammatoires provoquent une tempête inflammatoire chez les patients COVID-19 sévères. *Natl Sci Rév.* 2020 ; 7 (6) :998–1002.
- **Zhu, N.; Zhang, D.; Wang, W.; Li, X.; Yang, B.; Song, J.; Zhao, X.; Huang, B.; Shi, W.; Lu, R.; et al.** A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N. Engl. J. Med.* 2020. [CrossRef]
- **Zohair Jamil Gazzaz.** Diabète et COVID-19. *Ouvrez la vie Sci.* 2021 ; 16(1) : 297-302.
- **Zubair AS et al.** Neuropathogénèse et manifestations neurologiques des coronavirus à l'ère de la maladie à coronavirus 2019 : une revue. *JAMA Neurol.* 1 er août 2020 ; 77 (8) : 1018- 1027.
- <http://antibio.site44.com/pathologies-lieacutes-aux-bacteacuteries.html>
- <https://www.medias24.com,2021>
- <https://www.santelog.com/actualites/Covid-19-et-transmission-aeroportee-il-est-temps-de-faire-face-la-realite>
- <https://www.webdo.tn,2021>



# *Annexes*



Annexe 1 :



Figure 26 : Appareil snibe Maglumi 2000.

**Résumé**

Les coronavirus constituent un véritable problème de santé mondiale et sont souvent liés à des maladies diverses chez l'homme allant du simple rhume à des syndromes respiratoires sévères. La pandémie de Covid-19 a débuté fin 2019 suite à l'infection par un coronavirus appelé SARS-Cov-2. Dans ce travail, nous avons réalisé des dosages des IgM et des IgG spécifiques à ce virus, ainsi que des paramètres sérologiques, hématologiques et biochimiques chez des patients atteints de Covid-19. A la lumière de nos résultats, sur l'ensemble des 475 épisodes étudiés, la prévalence des infections à SARS-Cov-2 était plus élevée chez les hommes que les femmes ce qui confirme une prédisposition masculine à l'infection. Cette susceptibilité pourrait s'expliquer par une réponse immunitaire plus précoce par des lymphocytes dont les taux étaient relativement élevés chez les femmes par rapport aux hommes. D'autre part, notre étude révélait qu'un âge supérieur à 40 ans, des taux élevés de glycémie et de D-dimer, ainsi qu'un taux diminué de vitamine D, pourraient être des facteurs de risques largement associés à l'infection. Enfin, une valeur élevée de CRP pourrait donner une vision prédictive d'une potentielle infection.

**Mots clés :** Coronavirus, Covid-19, SARS-Cov-2, IgM, IgG, CRP, D-dimer, Vitamine D, Glycémie.

## Summary

Coronaviruses are a real global health problem and are often linked to various diseases in humans ranging from the common cold to severe respiratory syndromes. The Covid-19 pandemic began at the end of 2019 following infection with a coronavirus called SARS-Cov-2. In this work, we performed IgM and IgG assays specific to this virus, as well as serological, hematological and biochemical parameters in patients with Covid-19. In the light of our results, over all of the 475 episodes studied, the prevalence of SARS-Cov-2 infections was higher in men than in women, which confirms a male predisposition to infection. This susceptibility could be explained by an earlier immune response by lymphocytes whose levels were relatively high in women compared to men. On the other hand, our study revealed that an age greater than 40 years, high levels of blood sugar and D-dimer, as well as a reduced level of vitamin D, could be risk factors widely associated with the infection. Finally, a high CRP value could give a predictive view of a potential infection.

**Keywords:** Coronaviruses, Covid-19, SARS-Cov-2, IgM, IgG, CRP, D-dimer, Vitamine D, high levels blood sugar.

## ملخص:

تعد فيروسات كورونا مشكلة صحية عالمية حقيقية وغالبًا ما ترتبط بأمراض مختلفة لدى البشر تتراوح من نزلات البرد إلى متلازمات الجهاز التنفسي الحادة. بدأت جائحة كوفيد 19 في نهاية عام 2019 بعد الإصابة بفيروس كورونا المسمى سارس كوف 2. في هذا العمل ، أجرينا فحوصات الغلوبولين المناعي م و الغلوبولين المناعي ج الخاصة بهذا الفيروس ، بالإضافة إلى المعلمات المصلية والدموية والكيميائية الحيوية في مرضى كوفيد 19. في ضوء النتائج التي توصلنا إليها ، على مدار جميع الحالات 475 التي تمت دراستها ، كان انتشار عدوى سارس كوف 2 أعلى لدى الرجال مقارنة بالنساء ، مما يؤكد استعداد الذكور للإصابة. ويمكن تفسير هذه الحساسية من خلال استجابة مناعية مبكرة عن طريق الخلايا اللمفاوية التي كانت مستوياتها مرتفعة نسبيًا عند النساء مقارنة بالرجال. من ناحية أخرى ، كشفت دراستنا أن العمر الأكبر من 40 عامًا ، وارتفاع مستويات السكر في الدم و دي دايمر ، بالإضافة إلى انخفاض مستوى فيتامين د ، يمكن أن تكون عوامل خطر مرتبطة على نطاق واسع بالعدوى. أخيرًا ، يمكن أن تعطي قيمة بروتين سي التفاعلي العالية رؤية تنبؤية لعدوى محتملة.

**الكلمات المفتاحية :** فيروسات كورونا ، كوفيد 19، سارس كوف 2، بروتين سي التفاعلي ، فيتامين د، دي دايمر، الغلوبولين المناعي م، الغلوبولين المناعي ج