



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 :

Center universitaire Abdelhafid Boussouf Mila

Institut des sciences et de la technologie

Département de la nature et des sciences 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

**Etude de la réponse immunitaire
pendant la phase
aigüe de l'infection à Coronavirus dans la région de
Ferdjioua**

Présentée par:

- HAMDOUNI Chahinaz
- BOUGHERZA Nadjat
- TIKOUDANNE Samira

Devant le jury composé de:

Président: MENAKH Mouna	MCB	Centre Universitaire de Mila
Examineur: MANAALLAH Ahlem	MCB	Centre Universitaire de Mila
Promoteur: BOUSBIA Sabri	MCB	Centre Universitaire de Mila

Année Universitaire: 2022 / 2023

Remerciement

Nous remercions ALLAH tout puissant de nous avoir accordé la force, le courage et la patience pour terminer ce mémoire.

Nous exprimons nos remerciements et nos sincères gratitude à monsieur BOUSBIA Sabri, notre encadreur, pour son aide précieuse et sa patience durant toute la période de la réalisation de notre travail.

Nous remercions vivement (Mennallah Ahlem) et (Mennakh Mouna) d'avoir accepté d'examiner ce mémoire, sans oublier tous les enseignants du département des Sciences de la nature et de la vie.

Nous tenons à remercier chaleureusement le Dr MIROUH Habib, le directeur de laboratoire d'analyses médicales (LAM, Ferdjioua-Mila) ainsi que son équipe qui nous ont accepté au niveau de laboratoire et pour la liberté qu'ils nous ont laissés prendre.

Merci

Dédicaces

Je dédie ce mémoire a mes chers parents qui m'ont soutenu tout au long de mes études, et ont longtemps attendu ce jour.

A toi ma chère maman Rabiha, la fleur de ma vie. Source du plus précieux soutien pour ta douceur ET pour que tu as fait pour moi depuis ma naissance.

A toi mon père Slimane le roi de ma vie, pour tous les sacrifices qu'il a consentis pour mes études et pour l'éducation que tu m'as donne,

A mes frères : Omar, Attaf, Haider, Hassan, Djaber, Walid .

A mes sœurs : Farida, Dalila, Soumai, Sabrina .

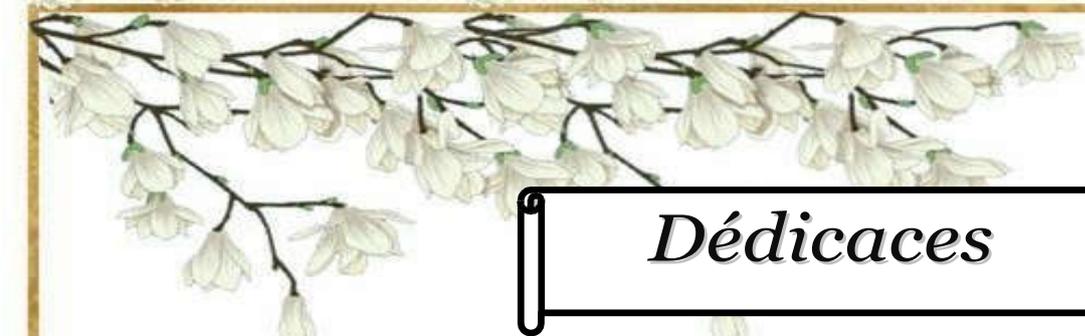
Et toute ma famille

A tous mes amis

Amon trinôme : BOUGHERZA Nadjat ,TIKOUDANNE Samira

Chahinaz





Dédicaces

Avec l'expression de ma reconnaissance, je dédie ce modeste travail à ceux qui, quels que soient les termes embrassés, je n'arriverais jamais à leur exprimer mon amour sincère.

A l'âme pure de mon père et de mes frères, que Dieu ait pitié d'eux.

A celle qui m'a soutenu dans ses prières et des supplications, Que j'entraîne avec ses conseils Qui à orné ma vie de la lumière de la pleine lune et des bougies de la joie. Au printemps de la gentillesse et de la tendresse au plus beau sourire de ma vie. A la femme la plus merveilleuse qui existe ma chère mère

« Djamila »

A celle qui partage mes joies et mes peines, à ma seule chère sœur
« Zahira »

À mon grand frère celui qui était à la place de mon père et avec qui j'ai acquis une force et un amour sans limites

« Azzedine »

et sa femme et ses enfants poussins « Rital et Baraa »

A mon frère, qui a un grand mérite à m'encourager et à me motiver, de qui j'ai appris la persévérance et la diligence

« Hamza »

et sa femme et son fils poussin « Mohemad »

À chaque famille de « Bougherza, Boughaba, Soukou et Moussaoui »

A mes frères que ma mère n'a pas mis au monde, mais que j'ai mis au monde au fil des jours. Ils ont été mon soutien. Merci à tous mes amis.
Merci à ceux qui m'ont appris une lettre.

Sans oublier mon trinôme Samira et Chahinaz pour leur soutien moral, leur patience et leur compréhension tout au long de ce projet et années d'études.

À tous ceux qui m'ont soutenu dans l'accomplissement de ce travail, même avec un mot gentil. Merci.



NADJAT



Dédicace

A laide d Allah tout puissant, Qui m'a tracé le chemin de ma vie, J'ai pu réaliser ce travail que je dédie :

*A l'homme qui m'a appris à quel point la patience est un moyen de réussir ... mon source de force et de bonheur ,celui qui s'est toujours m'a guidé vers la voie de la réussite, à toi **mon père**, que dieu vous garder pour moi.*

*A ma chère **mère**, pour tous les sacrifices qu'elle me contente, toute la confiance qu'elle m'accorde et tout l'amour dont elle m'entoure, que dieu la protège.*

*A mes chers « **grand-mère et grand- père** », j'ai grandi pour votre petit-fils pendant des années et vous êtes une source d'amour et de tendresse, je souhait beaucoup être avec moi dans mon moment distinctif, tu m'as tellement manqué et ma joie restera incomplète sans toi, que dieu tout puissant l'accueille dans son vaste paradis.*

A mes chers frères : Abderrezak, Abdennour, Amine ... qui étaient et sont toujours près de moi.

A ma chère sœur Somia, merci d'être toujours a mes cotés par votre amour et votre soutien.

A mes chères et adorables amis : Hala, Soulef, Dalila, Zahia et spécialement « Meriem et Yousra » ,merci pour votre amour et encouragement.

A mon trinôme : Chahinaz et Nadjat, merci pour l'amour que tu m'as donné au fil des années.

A tous ceux qui m'ont aidé même par un petit sourire ou un mot d'encouragement

A tous ce que j'aime.

SAMIRA

Table de matière:

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

Chapitre I: Généralités sur les coronavirus

I.1. Historique.....	3
I.2. Définition.....	4
I.3. Classification	5
I.4. Les infections liées au coronavirus	6
I.4.1. Syndrome respiratoire aigue sévère (SARS).....	6
I.4.2. Syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS).....	7
I.5. SARS-CoV-2.....	7
I.5.1. Définition.....	7
I.5.2. Structure.....	7
I.5.3. Origine.....	8
I.5.4. Génome.....	8
I.5.5. Les variantes du SARS-COV 2.....	10
I.5.5.1. La variante Alpha.....	10
I.5.5.2. La variante Béta.....	10
I.5.5.3. La variante Delta.....	11
I.5.5.4. La variante Omicron.....	11
I.5.6. Epidémiologie.....	11

I.5.7. Le cycle viral du SARS-CoV-2	13
I.5.8.La réplication du SARS-CoV-2	15
I.5.9.Pathogenèse des infections a covid-19	16
I.5.9.1.Physiopathologie du covid-19.....	16
I.5.9.1.1.Toxicité virale directe.....	17
I.5.9.1.2.Dommages aux cellules endothéliales et thromboinflammation.....	18
I.5.9.1.3.Tempête de cytokines	18
I.5.9.1.4.Dérégulation du RAAS.....	19
I.5.10.Infection liée au SARS-CoV-2	20
I.5.10.1.Symptômes.....	20
I.5.10.2.Transmission.....	20
I.5.10.2.1.Transmission par contacte et gouttelette	20
I.5.10.2.2.Transmission par voie aérienne	21
I.5.10.2.3.Transmission maternelle.....	21
I.5.10.2.4.Transmission zoonotique.....	21
I.5.10.2.5.Transmission par des surfaces infectées	21
I.5.10.2.6.Transmission par voie féco-orale et par le sang.....	21
I.5.10.3. Période d'incubation.....	22
I.5.11. Diagnostic.....	22
I.5.11.1. Diagnostic clinique	23
I.5.11.2. Diagnostic microbiologie.....	24
I.5.11.2.1.PCR transcription inverse (RT-PCR).....	24
I.5.10.2.2. Tomodensitométrie (TDM).....	25

I.5.11.2.3. La radiographie.....	26
I.5.11.2.4. Les tests Sérologique.....	26
I.5.11.2.5. Les tests antigéniques.....	27
I.5.12. Les facteurs de risques	28
I.5.13. Potentiels traitements	28
I.5.13.1. Agent antiparasitaire	28
I.5.13.1.1. Ivermectine.....	28
I.5.13.2. Les anticoagulants comme thérapeutique.....	28
I.5.13.2.1. Héparine.....	29
I.5.13.2.2. Dipyridamole.....	29
I.5.13.2.3. Utilisation d'inhibiteurs de l'ECA2.....	29
I.5.13.3. Les antiviraux.....	29
I.5.13.3.1. Ribavirine.....	29
I.5.13.3.2. Remdésivir.....	30
I.5.13.3.3. Nelfinavir.....	30
I.5.13.3.4. Arbidol.....	30
I.5.13.3.5. Chloroquine.....	30
I.5.13.3.6. Plasma convalescent ou plasma-thérapie.....	30
I.5.14. Les vaccins.....	31
I.5.14.1. Les plateformes vaccinales classiques	31
I.5.14.1.1. Les vaccins vivants atténués (VVA)	31
I.5.14.1.2. Les vaccins inactivés (CoronaVac).....	31
I.5.14.1.3. Les vaccins protéiques.....	31

I.5.14.2. Les nouvelles plateformes vaccinales.....	31
I.5.14.2.1. Les vaccins à vecteur viral.....	32
I.5.14.2.2. Les vaccins ADN et ARN.....	32
I.5.14. Prévention.....	32
Chapitre II: Réponse immunitaire au coronavirus	
II. Réponse immunitaire au coronavirus.....	34
II.1. Réponse immunitaire	34
II.2. Récepteurs de l'immunité innée	34
II.2.1. Activation du Complément.....	34
II.2.2. Les cellules naturelles du tueur (NK)....	35
II.2.3. Les Monocytes et macrophages.....	35
II.2.4. Les cellules dendritiques.....	35
II.2.5. Les neutrophiles.....	36
II.3. Réponse immunitaire adaptative	36
II.3.1. Les lymphocytes T CD4+.....	38
II.3.2. Les lymphocytes T CD8+.....	38
II.2.3. Les anticorps.....	39
Chapitre III: Matériel et méthode	
III.1. Lieu de travail.....	40
III.2. Présentation de laboratoire Mirouh d'analyses médicales 'LAM'	40
III.3. Population d'étude.....	41
III.4. Diagnostic microbiologique de COVUD -19 par sérologie.....	41
III.4.1. Mode opératoire.....	41

III.4.1.1. Le prélèvement sanguin.....	41
III.4.1.2. Les échantillons.....	41
III.4.1.3. La lecture.....	43
III.4.1.4. Interprétation des résultats.....	43
III.4.1.4. IgM négatif, IgG négatif.....	43
III.4.1.4. IgM positif, IgG négatif.....	43
III.4.1.4. IgM positif, IgG positif.....	43
III.4.1.4. IgM négatif, IgG positif.....	44
III.5. Sérologie inflammatoire.....	44
III.6. Analyse biochimiques	44
III.6.1. CRP	44
III.6.2. D-dimères	44
III.6.3. FNS (numération de la formule sanguine)	44
III.6.4. La ferritine	45
III.6.5. La LDH	45
III.6.6. Créatininémie.....	45
III.6.7. Hémoglobine glycosylée A1C.....	45
III.6.8. Les transaminases (TGO et TGP).....	45
III.6.9. Urée sanguin	45
III.6.10. Ionogramme.....	46
III.6.11. TP	46
III.6.12. L'INR (International Normalized Ratio)	46
III.6.13. La glycémie à jeun.....	46
III.6.14. La vitamine D	46
III.6.15. Les triglycérides	46
III.6.16. Le cholestérol total	46
III.6.17. La bilirubine	47
III.6.18. La glycémie.....	47
III.6.19. TSH3.....	47

III.6. Troponine.....	47
III.7. Analyse statistique	47
Chapitre IV : Résultats et discision	
IV.1. Patients et donnés cliniques.....	48
IV.2. Comparaison des paramètres cliniques selon le sexe.....	54
IV.3. Variations des paramètres biologiques selon la phase d'infection.....	57
IV.4. Comparaison des paramètres cliniques selon les vagues (variants).....	59
IV.5. Comparaison de la réponse immunitaire chez les deux sexes en fonction des vagues d'infection.....	64
IV.6. Etude de la corrélation de la réponse immunitaire selon l'âge et le sexe.....	64
Conclusion.....	66
Référence bibliographiques.....	67
Annexes	
Résumé	

Liste des tableaux:

Tableau n°	Titre	Page
1	Nombre des cas du COVID-19 selon les tranches d'âge.	48
2	Paramètres cliniques des patients.	52
3	La comparaison des paramètres cliniques selon le sexe.	56
4	La comparaison des paramètres cliniques selon les phases.	59
5	Etude de la réponse immunitaire selon les vagues.	62
6	Etude de la réponse immunitaire des IgM chez les femmes et les hommes selon les vagues.	64
7	Matrice de corrélation.	65

Liste des figures:

Figure n°	Titre	Page
1	Particule de coronavirus en microscopie électronique.	3
2	Classification de coronavirus humaine.	5
3	Structure schématisée du SARS-CoV-2.	8
4	Dispositif génomique de SARS-COV-2 montrant une disposition séquentielle de divers gènes non structurels, structurels et accessoires.	9
5	L'évolution de la propagation du COVID-19 dans le monde.	13
6	Le cycle de vie du syndrome respiratoire grave Coronavirus 2 (SARS-COV-2).	14
7	La réplication de SARS-CoV.	16
8	Physiopathologie de COVID-19.	17
9	Les itinéraires de transmission de syndrome respiratoire grave Syndrome respiratoire coronavirus 2 (SARS-COV-2).	22
10	Présentation cliniques de la maladie infectieuse à coronavirus 2019 (COVID-19).	24
11	Une procédure typique de diagnostic COVID-19 par RT-PCR.	25
12	Image du scanner thoracique.	26
13	Test de diagnostic sérologique pour les anticorps COVID-19.	27
14	Technique de frottis nasopharyngé pour effectuer le test antigénique contre le SARS-CoV-2.	27
15	Réponse immunologique à l'infection SARS-COV-2.	36
16	Fonctions des lymphocytes T CD4+ observées dans le COVID-19.	38
17	Localisation de laboratoire.	40
18	La commune de Ferdjioua.	40

19	Echantillon sanguin avant et après centrifugation	42
20	Support du tube spécial à l'appareil snibe Maglumi 2000	42
21	Appareil snibe Maglumi 2000	42
22	Résultats de sérologie IgM et IgG sous forme d'un tableau.	43
23	Distribution de la population d'étude selon le sexe.	48
24	Répartition des cas du COVID-19 selon les tranches d'âge.	49
25	La cinétique des anticorps contre le SRAS-CoV-2 chez les patients atteints de la COVID-19.	58
26	Représentation des niveaux d'IgM dans les vagues d'infection.	61
27	Etude de la réponse immunitaire selon les vagues.	61
28	Etude de la réponse immunitaire des IgM chez les femmes et les hommes selon les vagues.	64
29	Etude de la corrélation de la réponse immunitaire selon l'âge et le sexe.	65

Liste des abréviations:

1^{ers} : Premier.

ACE2: Enzyme de conversion de l'angiotensine 2.

ADAM17: Désintégrine et la métalloprotéase 17.

ADN: Acide désoxyribonucléique.

ADT: Détection d'antigène.

AMPc: adénosine monophosphate cyclique.

AngII: Voie de l'angiotensine 2.

ARN: Acide ribonucléique.

ARNsg: ARN sous génomique.

CD: Cellule dendritique.

Cov: Coronavirus.

Covid-19: Coronavirus disease 2019.

DC: Débit carotidien.

DCS: Cellules dendritiques.

DIP: Dipyridamole.

DMVS: Vésicules à double membrane.

E: Enveloppe.

EPI: Equipement de Protection Individuelle.

ER: Réticulum endoplasmique

GM-CSF: Granulocyte macrophage colony stimulating factor.

GMPc: guanosine monophosphate cyclique.

HBPM: Héparines de bas poids moléculaires.

HCov: Human coronavirus.

HCov-229E: Human coronavirus 229E.

HCoV-EMC: Human virus Erasmus Coronavirus Medical Center.

HCov-HKU1: Human coronavirus Hong konguniversity 1

HCov-NL63: Human coronavirus Nether land 63.

HCov-OC43: Human coronavirus organ culture 43.

HE: Hémagglutinine-estérase.

HIF-1: Facteur 1 inductible par l'hypoxie.

HSP: (heat shock proteins): protéines de choc thermique, une classe de protéines chaperonne.

IBV: Infectious Bronchitis Virus.

IFN: Interférons.

IgG: Immunoglobuline de type G.

IgM: Immunoglobuline de type M.

IL-6: Interleukine 6.

IR: Récepteurs inhibiteurs.

Kb: Kilobyte.

Kpb: Kilo paires de base.

LDH: lactate déshydrogénase.

LPS: lipopolysaccharide.

LTA: Acide lipotéichoïque.

M: protéine de membrane.

MAMPs: Microorganisme associâtes moléculaire patterns.

MCP-1: Protéine chimio-attractive des monocytes de type 1.

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

MHV: Mouse hepatitis virus (virus de l'hépatite murine).

mIL-6R: récepteur IL-6 de la membrane.

MPOC: maladie pulmonaire obstructive chronique.

MSPRHA: Ministre de la santé, de la population et de la réforme hospitalière Algérienne.

N: Nucléoprotéine.

NCRS: Récepteurs de cytotoxicité naturelle.

NET: Pièges extracellulaires de neutrophiles.

NF- κ B: Nuclear Factor-kappa B.

NK: Natural killers.

nm: nanomètre.

Nsps: Protéine non structurales.

NTD: Domaine amino-terminal (domaine N terminal).

OMS: Organisation mondiale de la santé.

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

ORF1a: Open Reading Frames 1a.

ORF1b: Open Reading Frames 1b.

P: Polynucléaire.

PAMP: Pathogenassociatedmolecular patterns.

PCR: Polymérase chain réaction.

PDE: Phosphodies inhibiteur de la terse.

PGN: Peptidoglycane.

PL pro: Protéase de Type Papaine.

Pp1a: Polyprotéine 1a.

Pp1b: Polyprotéine 1b

PPR: (Pattern recognition receptor) Récepteur de reconnaissance de motifs moléculaires.

RAAS: Renin–Angiotensin–Aldosterone System.

RBD: Domaine récepteur-grippant.

RDV: Remdésivir.

RTC: Complexe réplacase-transcriptase.

RT-PCR: Réaction en chaine par polymérase en temps réel.

S: Protéine Spike.

s: seconde.

SARS: Syndrome respiratoire aigu sévère.

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

SARS-Cov: Coronavirus du Syndrome respiratoire aigu sévère.

scRNA-seq: ARN unicellulaires analyses de séquençage.

SDRA: Syndrome de détresse respiratoire aigüe.

SNC: system nerveux central.

STAT3: Signal transducer and activator of transcription.

TCM: Lymphocytes T mémoire centrale.

TDM: Tomodensitométrie.

TEM: Lymphocytes T mémoire effectrice.

TF: tissu de facteur.

TFH: Lymphocytes T folliculaires helper.

TGO: Transaminseglutamo-oxaloacétique.

TGP: Transaminseglutamo-pyruvique.

Th: Lymphocyte T auxilliaire.

Th1: Lymphocyte T helper 1.

Th2: Lymphocyte T helper 2.

Th17: Lymphocyte T helper 17.

TMPRSS2: Protéine transmembranaire à serine 2.

TNF: Facteur de nécrose tumorale.

TNF- α : Tumor Necrosis Factor α .

TP: Taux de prothrombine.

TRS: séquences régulatrices de la transcription.

UTR: Régions non traduites.

VGET: virus de la gastro-entérite transmissible porcine.

VIH: Virus d'Immunodéficiency Humaine.

VS: Vitesse de sédimentation.

VVA: Vaccins vivants atténués.

Introduction

Introduction

Les maladies virales ont toujours été une menace inquiétante pour l'être humain. De nombreuses nouvelles infections virales sont signalées en permanence dans le monde avec de graves problèmes de santé (**Zhang et al., 2020**). Les coronavirus représentent une vaste famille de virus susceptibles de provoquer des maladies diverses chez l'homme, allant du simple rhume ou la pneumonie (**Kashongwe et al., 2020**).

Fin 2019, un groupe de patients atteints de pneumonie de cause non identifiée est apparu à Wuhan, dans la province du Hubei, en Chine (**Li et al., 2020**). Et c'est maladie infectieuse due à un virus appelé coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2) initialement transmis de l'animal à l'homme, puis de l'homme à l'homme, et la chaîne de transmission se prolonge. En peu de temps, le SARS-COV-2 s'est propagé à d'autres pays, tuant des milliers de personnes. En conséquence, le 11 mars 2020, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a déclaré le Coronavirus 2019 (COVID-19) comme étant une pandémie (**OMS, 2020a**).

Plusieurs données ont confirmé que l'infection résultait initialement d'un contact avec des animaux à Wuhan marché aux fruits de mer. Par la suite, une transmission interhumaine s'est produite, entraînant un taux d'infection élevé. Le diagnostic précis de la maladie à coronavirus (COVID-19) est nécessaire pour identifier rapidement les personnes infectées, limiter la propagation du virus et permettre. Les personnes infectées doivent être traitées dans les premiers stades de l'infection. Jusqu'à présent, en temps réel. La réaction en chaîne par polymérase (RT-PCR) est la méthode la plus largement utilisée pour diagnostiquer le COVID-19. De plus, les tests sérologiques capables de mesurer les anticorps sont la base sur laquelle le taux d'infection (sévère, léger et asymptomatique) (**Mazzini et al., 2020**).

Actuellement, aucun traitement ne peut fonctionner spécifiquement contre la SARS-CoV-2 infection. Basé sur les différentes caractéristiques pathologiques et stades cliniques de COVID-19, en particulier chez les patients. Avec COVID-19 modéré à sévère, les classes de médicaments utilisées sont les agents antiviraux et les agents anti-inflammatoires (**Stasi et al., 2020**).

Le ministère de la santé, de la population et de la réforme hospitalière (MSPRH) en Algérie a annoncé le 23 janvier 2020 l'adoption d'un système de surveillance et d'alerte contre l'infection par le virus (**MSPRH, 2020a**). Le premier cas de COVID-19 a été

Introduction

enregistré le 25 février 2020. C'est un citoyen italien, arrivé le 17 février d'Italie et travaillant dans le sud de l'Algérie (**MSPRH, 2020b**). Lorsqu'un employé italien a été testé positif, cet incident était bien métrise et aucun cas supplétoire n'a été signalé jusqu'au début du mois de mars 2020, alors que deux autres cas ont été enregistrés à la suite d'un contact avec un membre de la famille en visite de France, Ces cas sont considérés comme le début du premier foyer à Blida, Situé dans le nord de l'Algérie (**Safiaa et al., 2021**).

Notre objectif est de faire une comparaison entre la réponse immunitaire chez les femmes et les hommes et d'autre part l'âge entre les personnes âgées et les jeunes

Le mémoire que nous présentons est rédigé comme suit:

Le premier chapitre sous le titre généralité sur le Coronavirus, dans lequel nous avons abordé l'histoire, la définition et la classification de ce virus et de son infection liée au SRAS-CoV-2, sa structure et son génome, ses types, sa propagation, sa vie cycle, reproduction et pathologie associée.

Dans le deuxième chapitre, sous le titre de la réponse immunitaire, nous avons traité du système immunitaire, acquis et inné, et des différentes cellules impliquées dans les mécanismes d'affrontement et d'élimination du virus.

Dans la partie pratique, nous avons réalisé un exercice pratique dans le laboratoire d'analyses médicales, où nous avons recueilli des informations sur les niveaux d'anticorps d'immunoglobuline de type M et G (IgM et IgG) spécifiques au SRAS-CoV-2 chez les patients atteints de Covid-19 dans le district de Ferdjioa, État de Mila, Étudier la différence entre la réponse immunitaire chez les femmes et les hommes en phase aiguë de l'infection, en plus des paramètres biochimiques, sanguins et sérologiques pour étudier leur variation chez ces patients et essayer de mettre en avant la clinique ou des paramètres prédictifs associés à cette infection.

Chapitre I :

Généralités

sur le

Coronavirus

I. 1. Historique

Les coronavirus (CoV) infectent l'humain et de nombreuses espèces animales (mammifères et oiseaux). Les 1^{ers} CoV ont été décrits chez les animaux et n'ont d'abord pas reçu l'appellation « coronavirus » (**Astrid and Meriadeg, 2019**). Le genre « coronavirus » a été créé en 1967 et a regroupé à partir de critères essentiellement morphologiques des virus animaux connus depuis les années 1930 (virus de la bronchite Infectieuse (IBV), virus de l'hépatite murine (MHV), virus de la gastroentérite porcine (TGEV)) et des virus alors récemment identifiés chez l'homme (souches B814, 229E, OC43, OC48, 692). Le terme « coronavirus » évoque l'aspect en couronne des virions en microscopie électronique (**Vabret, 2009**). (Fig.1).

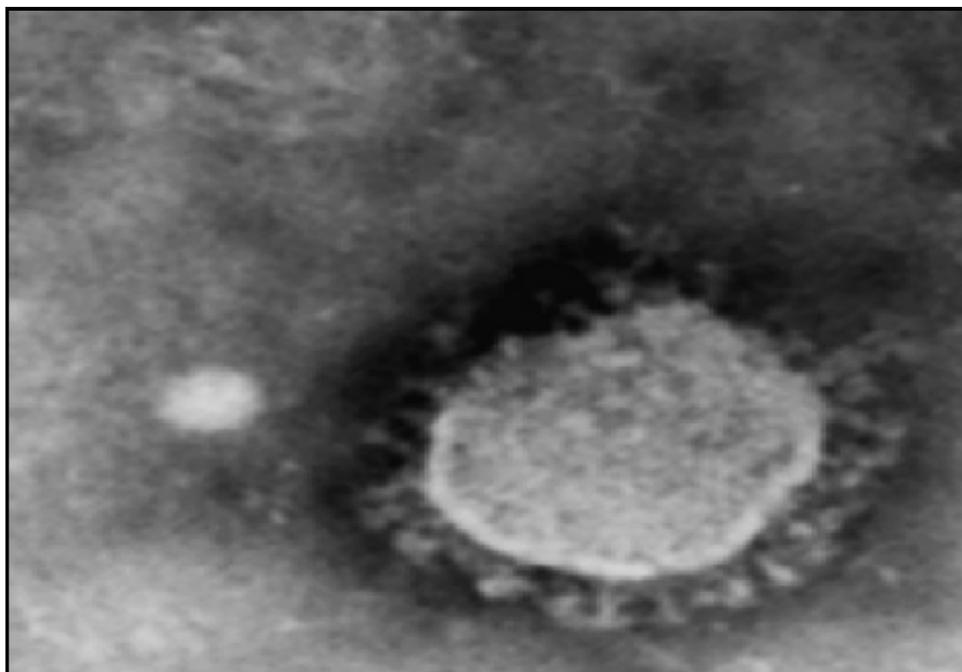


Figure 01: Particule de coronavirus en microscopie électronique (**Vabret, 2009**).

En 1946, la gastro-entérite transmissible chez le porc a été identifiée pour la première fois. Cependant, ce n'est qu'après les coronavirus humains (HCoV) ont été découverts dans les années 1960 et le coronavirus genre a été défini que ces 3 maladies animales ont été trouvées être liées (**Mcintoch and Peiris, 2009**).

Une culture d'organe de la trachée embryonnaire humaine prise d'un écolier avec un rhume a été décrite par Tyrrell & Bynoe comme premier coronavirus humain (B814), en 1965 (**Tyrrell and Bynoe, 1965**). Lorsqu'ils sont examinés au microscope électronique, on a découvert que le virus ressemblait à l'IBV aviaire. Hamré & Procknow a récupéré 5 souches

de virus dans une culture tissulaire prélevée d'étudiants en médecine atteints de rhume à peu près au même moment (**Hamre and Procknow, 1966**). Almeida & Tyrrell ont examiné la souche prototype HCoV 229E, et sa morphologie s'est avérée identique à celle de B814 et IBV (**Hasoksuz et al., 2020**).

Utilisation de la culture d'organes techniques, 6 autres souches ont ensuite été récupérées dont les souches prototypes HCoV OC43 ainsi que 3 souches considérées antigéniquement non apparentées à OC43 ou 229E (**Mcintosh and Peiris, 2009**).

En 2003, divers rapports publiés avec les preuves de la diffusion de la couronne de nombreux pays tels que l'Amérique du sud, Hong Kong, Singapour, Thaïlande, Vietnam et à Taiwan. Plusieurs cas de syndrome respiratoire aigu grave causé par Corona et leur mortellement plus de 1000 patients ont été signalés en 2003.

En juin 2012, un nouveau bêta coronavirus, par la suite nommé coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV), a été isolé chez un patient fébrile et symptômes respiratoires qui avaient été hospitalisés à Djeddah, Arabie Saoudite (**Zaki et al., 2012**). Depuis le 22 avril 2014, le nombre de cas déclarés confirmés en laboratoire de MERS-CoV dans le monde s'élève à 333, avec 107 décès. A ce jour, seuls quinze cas, dont dix en Europe, ont été signalés en dehors du Moyen-Orient (**Nowotny and Kolodziejek, 2014**) et la grande majorité des cas ont été signalés en Arabie saoudite. Ainsi, il semble que le virus provienne de la péninsule arabique. Famille, association de soins clusters de cas infectés par le MERS-CoV et communautaires ont été signalés (**Assiri et al., 2013**).

Fin 2019, une nouvelle maladie à corona virus, le SARS-Cov-2, en suite dénommé Covid-19, est apparue à Wuhan en Chine (**Sardon, 2020**).

1.2. Définition

Le genre Coronavirus appartient à la famille Corona *viridae* (sous-famille *Coronavirinae*). Ces virus ont la forme d'une couronne pointes sur leur surface extérieure (latin: Corona=couronne), d'où il était appelé Coronavirus. Généralement, les CoV se propagent largement parmi humains, oiseaux et autres mammifères et provoquent des troubles respiratoires, neurologiques maladies entériques et hépatiques (**Ganesh et al., 2020**).

1.3. Classification

Les coronavirus, le plus grand groupe de virus de l'ordre des *Nidovirales*, comprend les *Coronaviridae*, les *Arteriviridae*, les *Roniviridae* et les Mesoni- Familles des viridés. Les *Coronavirinae* comprennent l'une des deux sous-familles dans la famille des *Coronaviridae*, l'autre sous-famille étant *TorOvirinae*. Les *Coronavirinae* sont subdivisées en quatre genres: les α , β , γ et δ (Maier and Bickerton, 2020). On distingue quatre coronavirus sont responsables chez l'homme d'infections respiratoires fréquentes et le plus souvent bénignes, il s'agit des HCoV-OC43, HCoV-229E, HCoV-NL63 et HCoV-HKU 1. À côté de ces coronavirus humains endémiques, trois nouveaux coronavirus d'origine zoonotique ont émergé dans la population humaine ces vingt dernières années. Il s'agit du Sars-CoV apparu en 2003, du Mers-CoV apparu en 2012, et du Sars-CoV-2 apparu en 2019. Ces trois coronavirus sont responsables d'un syndrome respiratoire sévères (Segondy, 2020).

Le SARS-CoV-2 appariant à ordre *Nidovirales*, famille *Coronaviridae*, sous-famille *Orthocoronavirinae*, (Dhama et al., 2020) genre *Betacoronavirinae* et sous-genre *Sarbecovirus* (Helmy et al., 2020) (Fig. 2).

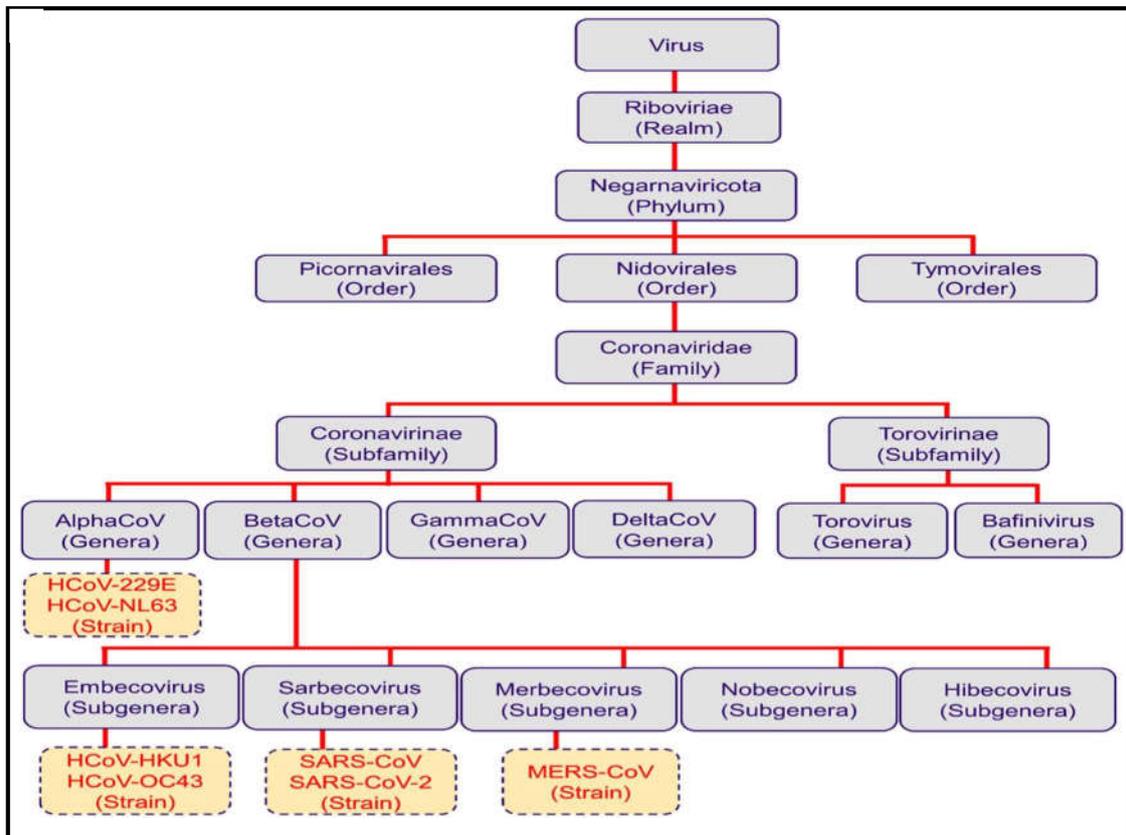


Figure 02 : Classification de coronavirus humaine (Kirtipal et al., 2020).

1.4. Les Infections liées au coronavirus

La mutation et l'adaptation ont entraîné la coévolution des coronavirus (CoV) et de leur hôtes, y compris être humains depuis des milliers d'années (Ye et al., 2020). Chez l'homme, les coronavirus peuvent provoquer des infections de système respiratoire, avec des dommages plus ou moins graves selon le virus tels ils vont de maladies légères à modérées des voies respiratoires supérieures, telles que le rhume, la pneumonie et les infections respiratoires aiguës sévères, Syndrome, respiratoire insuffisance rénale (Santacroce et al., 2020), pathologies digestives (Vabret et al., 2008) et pathologies neurologiques (système nerveux central (SNC)) (Liu et al., 2021). Coronavirus humains connus à ce jour, fréquents dans le monde, sept sont les plus fréquents et les moins nocifs: HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-HKU1, (Liu et al 2021). Autres, plus dangereux, ont été identifiés au début des années 2000 et provoquent des infections des voies respiratoires plus sévères. Parmi ceux-ci le SRAS-CoV, isolé en 2003 et responsable du syndrome respiratoire aigu sévère (appelé SRAS), apparu en Chine en novembre 2002, le coronavirus 2012 (2012-nCoV) cause du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS) par coronavirus, qui a explosé en juin 2012 en Arabie Saoudite (Ye et al., 2020).

1.4.1. Syndrome respiratoire aigu sévère (SARS)

Ce nouveau virus il est apparu dans la province du Guangdong, dans le sud-est de la Chine. Dans juin 2003, avec la fin de l'épidémie qu'il a provoquée et qui a été confinée grâce à la mise en place des mesures de quarantaine, 8 000 des cas de SARS ont été signalés à l'Organisation mondiale de la santé (OMS) dans le monde, marquée par 800 décès et rapidement la question de l'origine et de l'origine de ce virus s'est posée, zoonotique, c'est-à-dire sa transmission à partir d'un réservoir animal a été montrée. Une espèce de chauve-souris de la famille *Rhinolophidae* a ainsi été identifiée comme le réservoir hôte du SARS-CoV, grâce à la détection des anticorps contre ce coronavirus émergent analyses sérologiques effectuées sur des animaux (Juckel et al., 2020). Cette infection entraîne de légères difficultés respiratoires et une forte fièvre, qui se sont rapidement transformées en pneumonie aiguë quelques jours après l'infection (Ganesh et al., 2020).

1.4.2. Syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS)

Dix ans plus tard, un nouveau coronavirus, le MERS-CoV (Moyen-Orient) (**Juckel et al., 2020**). L'agent causal du syndrome respiratoire du Moyen-Orient a été nommé pour la première fois comme un roman humain le virus Erasmus coronavirus médical center (HCoV-EMC) 28 a été le premier identifié parmi les humains à Djeddah, Arabie Saoudite, en 2012. Tout à fait, il y a eu 2 279 cas confirmés et 806 décès dus au coronavirus signalés dans le monde par l'organisation mondiale de la santé (taux de mortalité: 35,37%), dont 1901 Les cas confirmés et 732 décès (taux de létalité: 38,51 %) provenaient de Arabie Saoudite (**Ganesh et al., 2020**). Le foyer de l'épidémie était principalement concentré au, Moyen-Orient Mais 27 pays ont signalé des cas de coronavirus à l'organisation mondiale de la santé la plupart des patients étaient des cas importés. Le MERS-CoV attaque le système respiratoire. Peut il provoque de la fièvre et de la toux ainsi qu'une pneumonie aiguë dans les cas graves. Les personnes souffrant de déficiences cardiovasculaire ou rénal et immunodéficience ou décales bétiques, sont plus susceptibles d'être infectés par une forme grave de la maladie décès (**Juckel et al., 2020**).

1.5. SARS-CoV-2

1.5.1. Définition

Le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV-2) est un coronavirus hautement transmissible et pathogène qui est apparu fin 2019 et a provoqué une pandémie de maladie respiratoire aiguë, appelée «maladie à coronavirus 2019» (COVID-19), qui menace les humaines santés et sécurité publique (**Hu et al., 2021**).

1.5.2. Structure

C'est un virus enveloppé. La structure du SARS-COV-2 est sphérique. Le virion fait entre 60 et 120 nm de diamètre et est recouvert de protéines de surface (S): des « Spikes », soit des épines de 9 à 12nm directement impliquées dans la capacité du virus à entrer dans la cellule (**Kundura, 2021**).

Le virion de SARS-CoV-2 comporte de l'intérieur de la particule vers l'extérieur: le génome constitué d'une molécule d'ARN simple brin de polarité positive, directement traduisible en protéines, entouré d'une capsid de type hélicoïdale formée de protéine N, une

matrice formée de protéine M puis une enveloppe lipidique dans laquelle sont enchâssées la glycoprotéine S (Spike), la petite protéine d'enveloppe (E) et l'hémagglutinine-estérase (HE). La protéine S contient deux sous-unités, S1 et S2 (Lelièvre et al., 2020).

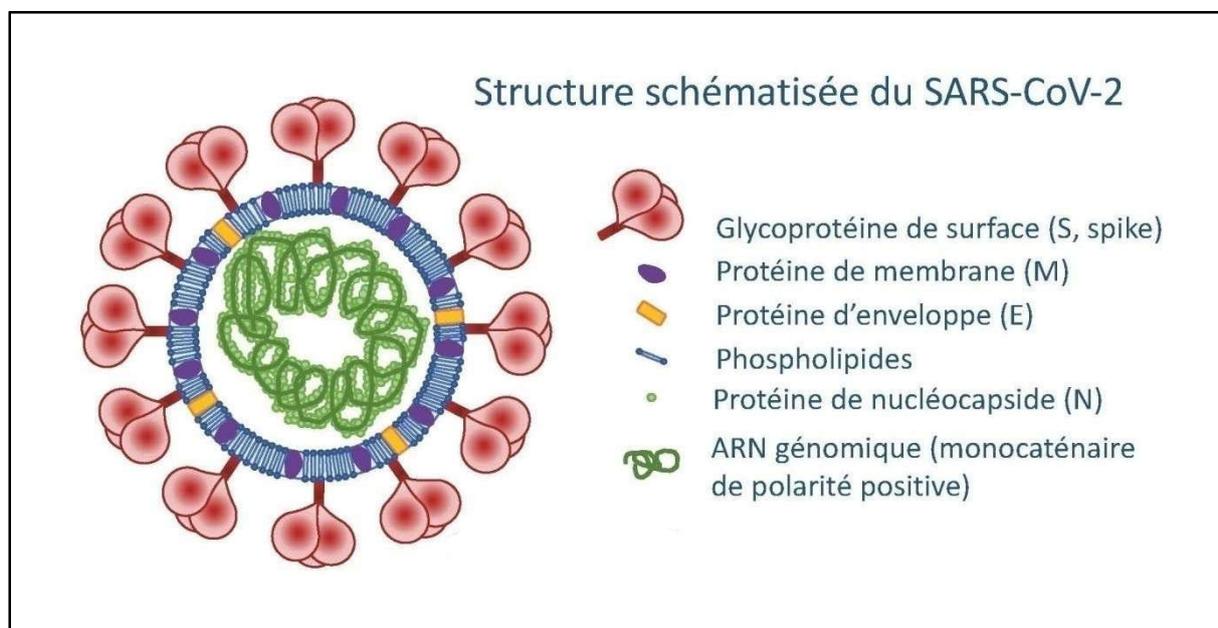


Figure 03 : Structure schématisée du SARS-CoV-2 (Gautheret-Dejean, 2020).

1.5.3. Origine

Au cours de l'épidémie généralisée de SRAS-CoV-2 dans le monde, l'analyse du réseau d'évolution du système génomique du SRAS-CoV-2 a révélé trois variantes, que les chercheurs ont provisoirement nommées A, B et C. Parmi elles, A est un type ancêtre; B est dérivé de A par deux mutations de la mutation synonyme T8782C et de la mutation non synonyme C28144T, qui est dérivée de A. La différence entre le type C et son parent le type B est la mutation non synonyme G26144T, et cette mutation convertit la glycine en valine. Notamment, les différents types ont des répartitions géographiques différentes dans le monde. A et C existent principalement en Europe et dans les aux États-Unis, alors que B existe principalement en Asie de l'Est, ce qui suggère que Wuhan, le premier foyer épidémique de type B SARS-CoV-2 pourrait ne pas être à l'origine du SARS-CoV-2. Cela donne une nouvelle idée de l'origine et de l'évolution du SARS-CoV-2 (Forster et al., 2020).

1.5.4. Génome

Le génome de l'ARN (27–32 kpb) possède six cadres de lecture ouverts (ORF). Le premier cadre de lecture ouvert ORF1a/b (environ les deux tiers du génome entier) à

l'extrémité 5' code pour les protéines non structurales (nsps) polyprotein1a, b (pp1a, pp1b) (Masters et al., 2006). Le pp1a correspond à NSP1 à NSP11 et pp1b comprend NSP12 à NSP16. Les ORF situés à l'extrémité 3' codent pour quatre protéines structurales: glycoprotéine d'enveloppe pic S (reconnaît les récepteurs de la cellule hôte) (Yadav et al., 2021), Membrane (M) les protéines (façonnent les virions et l'enveloppe), les protéines E (assemblage et libération des virions) et la protéine de nucléocapside (N) pour l'encapsulation du génome de l'ARN et la pathogénicité du virus en tant qu'inhibiteur de l'interféron (IFN). Dans De plus, les gènes ORF3a, ORF3d, ORF6, ORF7a, ORF7b, ORF8, ORF9b, ORF14 et ORF10 spécifiques à l'espèce codent pour neuf protéines accessoires (Fehr and Perlman, 2015). Deux domaines distincts, séquence leader et région non traduite (UTR) près de l'extrémité 5' forme une multitude de structures tige-boucle nécessaires à la réplication et à la transcription du génome viral. Chaque structure et le gène accessoire est précédé de séquences régulatrices de la transcription (TRS), condition préalable à leur expression fonctionnelle. Composant structurel de 30 L'UTR est nécessaire à la réplication de l'ARN viral (Yadav et al., 2021). Lors de l'entrée virale dans le cytoplasme de la cellule cible, le génome de l'ARN se traduit en pp1a et pp1b par un traitement ultérieur en 16 protéines non structurales (nsps), forme un complexe de réplication-transcription (RTC) pour la génomique transcription et réplication, résultant en un ensemble imbriqué d'ARN sous-génomiques (ARNsg) synthétisés par RTC sous forme de transcription discontinue (Fig. 4) (Chen et al., 2020).

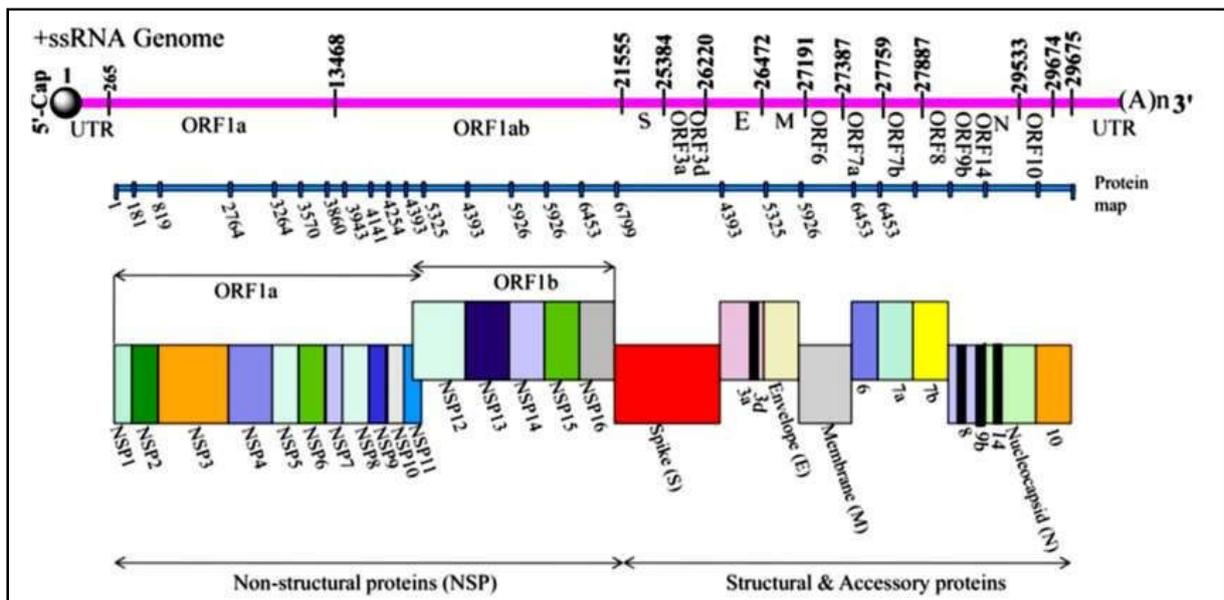


Figure 04 : Dispositif génomique de SARS-COV-2 montrant une disposition séquentielle de divers gènes non structurés, structurés et accessoires (Yadav et al., 2021).

1.5.5.1. Les variantes du SARS-COV 2

Le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV-2), l'agent causal de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19), a un génome d'ARN à sens positif linéaire, non induit. Comme c'est le cas pour tous les virus, le SRAS-CoV-2 s'adapte continuellement à des environnements changeants en temps réel grâce à des mutations génétiques aléatoires qui font l'objet d'une sélection naturelle. La plupart des mutations sont neutres ou nuisibles au virus; cependant, un petit nombre de mutations peuvent fournir un avantage sélectif, comme l'évasion du système immunitaire de l'hôte ou la résistance aux médicaments antiviraux. De telles mutations peuvent également accroître l'aptitude à la transmissibilité (**Konings et al., 2021**). Les variantes sont classées selon l'OMS en deux catégories: les variantes d'intérêt (Eta, Iota, Kappa, Lambda qui se sont peu étendus) et les variantes préoccupantes (Alpha, Beta, Gamma, Delta) responsables d'infections graves et d'un risque de mortalité élevé (**Rouzioux 2021**). Parmi les nouvelles variantes circulantes dans le monde:

1.5.5.1. La variante Alpha (B.1.1.7)

Le 14 décembre 2020, le SRAS-CoV-2 COV, lignée B.1.1.7, connue sous le nom de la variante « alpha » selon l'OMS. Le COV alpha probablement émergé en septembre 2020, et était rapidement devenu la variante en circulation dominante au Royaume-Uni en quelques mois et a ensuite été exporté dans le monde, 11 impliquant une forme avantageuse par rapport à la souche originale. La variante alpha comprend 17 mutations (**Choi and Smith 2021**).

1.5.5.2. La variante Bêta (B.1.351)

Première documentation en Afrique du Sud en mai 2020, la variante Beta a été associée à augmentation des hospitalisations et des décès pendant la deuxième vague de ce pays. Les vaccins semblent également moins efficaces dans prévenir la COVID-19 à partir du variant bêta. Des études récentes suggèrent que les mutations dans la protéine de pointe de la variante bêta pourraient lui permettre d'échapper à la réponse immunitaire formée par les vaccins (**Duong, 2021**).

1.5.5.3. La variante Delta (B.1.617)

La lignée SARS-CoV-2 B.1.617 a été identifiée en octobre 2020 en Inde depuis lors, il est devenu dominant dans certaines régions de l'Inde et au Royaume-Uni, et s'est propagé à de nombreux autres pays la lignée comprend trois sous-types principaux (B1.617.1, B.1.617.2 et B.1.617.3), qui contiennent diverses mutations dans le domaine N-terminal (NTD) et le domaine de liaison des récepteurs (RBD) de la protéine de pointe du SRAS- CoV-2 qui peut augmenter le potentiel d'évasion immunitaire de ces variantes. B.1.617.2 aussi appelé variant Delta se propage plus rapidement que les autres variantes (**vayer et al 2021**).

1.5.5.4. La variante Omicron

La variante omicron, d'abord documentée dans Brésil en novembre 2020, est estimée à être de 1,7 à 2,4 fois plus transmissible que d'autres souches locales dans ce pays. Canada a signalé plus de 15 000 cas la variante gamma a une partie des mêmes mutations dans sa protéine de pointe que les souches alpha et bêta, qui lui permettent de s'attacher plus facilement aux cellules humaines (**Duong, 2021**).

1.5.6. Epidémiologie

Fin 2019, le COVID-19 est apparu dans plusieurs hôpitaux locaux de Wuhan, province du Hubei, Chine (**Yuefei et al., 2020**). L'épidémie initiale (8 décembre 2020) ne s'est produite qu'à Wuhan et ses environs dans la province du Hubei avant qu'un cas importé ne soit signalé pour la première fois dans la province du Guangdong le 19 janvier 2020 (**Li et al., 2020 ; Zhonghua, 2020**). Au 30 janvier 2020, date du premier cas importé au Tibet province a été signalé, le COVID-19 s'était propagé aux 31 provinces de la Chine continentale (**Yuefei et al., 2020**). Jusqu'au 11 février 2020, 44 672 cas ont été signalés dans les 31 provinces de Chine continentale (74,7 % dans le Hubei). Parmi eux, 0,2 % (100 % au Hubei), 1,7 % (88,5 % au Hubei), 13,8 % (77,6 % au Hubei) et 73,1 % (74,7 % au Hubei) des cas sont apparus avant le 31 décembre 2019, le 10 janvier 2020, le 20 janvier 2020 et le 31 janvier 2020, respectivement. Le nombre de cas signalés a augmenté rapidement après le 10 janvier 2020 et a atteint un pic le 12 février 2020 (**NHC of the PRC, 2020a**). Grâce à l'analyse de 1688 soins de santé cas confirmés avec des symptômes sévères, il y avait 1080 cas à Wuhan, représentant

Chapitre I: Généralités sue les coronavirus

64,0% de l'incidence totale, 394 cas (23,3%) dans le Hubei sauf Wuhan, et 214 cas (12,7%) dans tout le pays, sauf pour le Hubei (**Zhonghua, 2020**). Les provinces du Tibet et du Qinghai n'ont enregistré aucun cas confirmé depuis le 21 février 2020 et le 24 février 2020, respectivement (**NHC of the PRC, 2020b**).

Le 18 mars 2020, « 0 » nouveau cas confirmé a été le premier signalé dans la province du Hubei, et un total de 24 provinces de la Chine continentale avaient consécutivement signalé « 0 » nouveau cas confirmé. Jusqu'au 23 mars 2020, 81 773 cas (427 cas importés de l'étranger) ont été cumulés signalés dans 31 provinces de Chine continentale, et le nombre de nouveaux cas confirmés a proviennent principalement de l'étranger et huit provinces n'ont enregistré aucun cas confirmé (**NHC of the PRC, 2020c**).

Bien qu'initialement confiné à la Chine parmi ceux qui ont visité le marché humide de Wuhan, au cours d'environ 3 mois, le SRAS-CoV-2 a à ce jour été confirmé dans 157 pays et un bateau de croisière (**Rabi et al., 2020**).

Les cinq premiers pays avec les cas confirmés cumulatifs les plus élevés au monde sont la Chine (24,6%), l'Italie (17,8%), les États-Unis (9,5%), l'Espagne (8,6%) et l'Allemagne (7,5%). Ont été retrouvés en Italie (9,3 %), en Iran (7,8 %) et en Espagne (6,0 %) (**Yuefei et al., 2020**).

En Algérie, le premier cas de COVID-19 a été déclaré le 25 février 2020, il s'agit d'un ressortissant italien, travaillant dans un champ pétrolier à Ouargla (région sud), venant de la Lombardie, une des région d'Italie les plus touchées par la pandémie (**Hannoun et al., 2020**).

Le premier foyer de contamination au coronavirus est apparu le 1^{er} mars, dans la wilaya de Blida, région centre, suite à l'accueil de deux ressortissants algériens, résidant en France, un des pays les plus touchés par la pandémie. Cette contamination s'est produite lors d'une fête de mariage à laquelle ont participé ces deux personnes. A cette occasion seize membres de la même famille ont été contaminés et ont propagé l'infection à travers plusieurs wilayas (**Hannoun et al., 2020**).

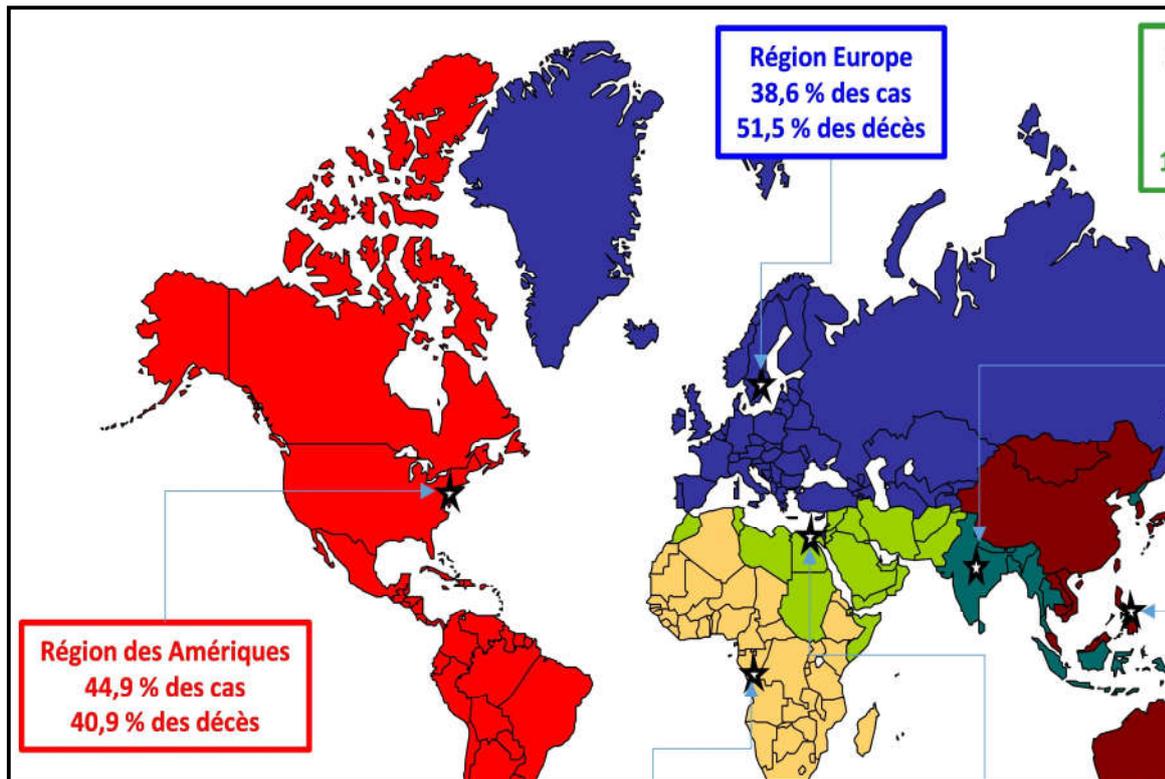


Figure 05 : L'évolution de la propagation du COVID-19 dans le monde (WWW.vidal.fr).

1.5.7. Cycle viral de SARS-CoV-2

Le cycle de vie du coronavirus Le virion SARS-CoV-2 est une particule enveloppée et pléomorphe d'un diamètre d'environ 60-120 nm. La nucléocapside hélicoïdale contient le génome d'ARN simple brin d'environ 30 kb en capsule par la protéine de la nucléocapside (N). Il est entouré par l'enveloppe virale, qui contient les protéines de la pointe(S), de la membrane (M) et de l'enveloppe (E). L'entrée du coronavirus dans les cellules est médiée par S, une protéine de fusion homotrimère de classe I (Baggen et al., 2021).

La protéine Spike contient deux sous-unités, S1 et S2.S1 contient un domaine de liaison au récepteur (RBD), qui est responsable de la reconnaissance et de l'association avec la cellule et récepteurs de surface. La sous-unité S2 est la "tige" de la structure, qui contient d'autres éléments essentiels nécessaires pour fusion membranaire. La protéine de pointe est une cible commune pour neutraliser les anticorps et les vaccins (Hasoksuz et al., 2020). Le virus du SRAS CoV-2 peut pénétrer dans le corps humain par les récepteurs d'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) présents dans divers organes tels que le cœur, poumons, reins et système digestif, facilitant entrée dans les cellules cibles. Entrée du CoV dans la cellule hôte commence par lier une glycoprotéine S au récepteur, dans les cellules

hôtes (**Rabi et al., 2020**). Cet attachement se produit dans le domaine de liaison S de protéine réceptrice du SRAS-CoV-2, située de 331 à 524 résidus, et peut se lier fortement à l'ACE2 humain et à l'ACE2 de chauve-souris (**Tai et al., 2020**).

Ensuite, les opérations d'insertion et de jointure sont suivies de la fusion d'un fichier la membrane virale et la cellule hôte (**Walls et al., 2020**). Après fusion, sérine protéase transmembranaire de type II. Protéine transmembranaire à serine (TMPRSS2) situé à la surface de la cellule hôte sera effacé (**Astuti and Ysrafi, 2020**). TMPRSS2 facilite l'entrée virale à la surface de la membrane plasmique, tandis que le pic de cathepsine L active le SRAS-CoV-2 au niveau des endosomes et peut compenser l'entrée dans les cellules dépourvues de TMPRSS2 (**Hoffmann et al., 2020**). Une fois que le génome est libéré dans le cytosol de l'hôte, ORF1a et ORF1b sont localisés dans des protéines virales répétées, qui sont ensuite subdivisées en nsps individuels (via l'hôte et la protéase virale: PL pro); Ceux-ci forment une ARN polymérase dépendante de l'ARN (nsp12 dérivée de l'ORF1b) (**Perlman and Netland, 2009**). Ici, les composants de réplication réarrangent le réticulum endoplasmique (RE) en vésicules à double membrane (DMVS) qui facilitent la réplication virale des ARN génomiques et sous-génomiques (ARNsg); Ces derniers sont traduits en protéines virales et structurales supplémentaires qui facilitent la formation de particules virales (**Snidjer et al., 2006 ; Wu and Brian, 2010**).

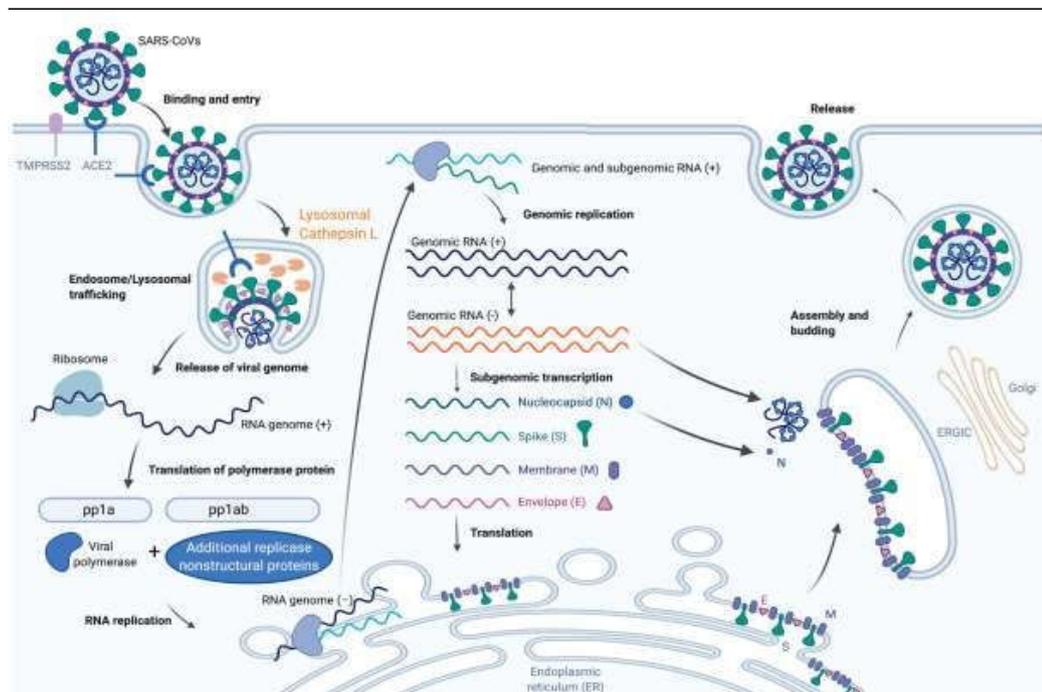


Figure 06: Le cycle de vie du syndrome respiratoire grave Coronavirus 2 (SARS-COV-2) (**Andrew et al., 2020**).

1.5.8. La réplication

Le cycle de réplication de Sars-CoV-2 dans la cellule comporte les étapes d'attachement, de pénétration et décapsidation puis les synthèses des macromolécules (acides nucléiques et protéines) selon trois phases: pré-coce-immédiate, immédiate et tardive. Ces synthèses vont permettre l'assemblage des nucléocapsides (**Jamai amir et al., 2020**). Après la fusion et le largage de la nucléocapside dans le cytosol de la cellule hôte, la machinerie cellulaire traduit le gène de la réplicase deux poly protéines (pp1a et pp1ab) clivées en nombreuses protéines indispensables au cycle viral (notamment deux protéases virales et une ARN-polymérase ARN-dépendante) s'assemblant en un large complexe de transcription et de réplication (**Adiaan et al., 2018 ; Wit et al., 2016**). Ce complexe permet d'une part de reproduire l'ARN viral et d'autre part, par le biais de la formation de petits brins d'ARN anti-sens appelés ARN sous-génomiques, la production de protéines de structure des nouveaux virions. Finalement les brins d'ARN synthétisés sont combinés avec la protéine N pour former la nucléocapside et l'assemblage avec les glycoprotéines d'enveloppe permet le bourgeonnement de nouvelles particules virales (**Wit et al., 2016**).

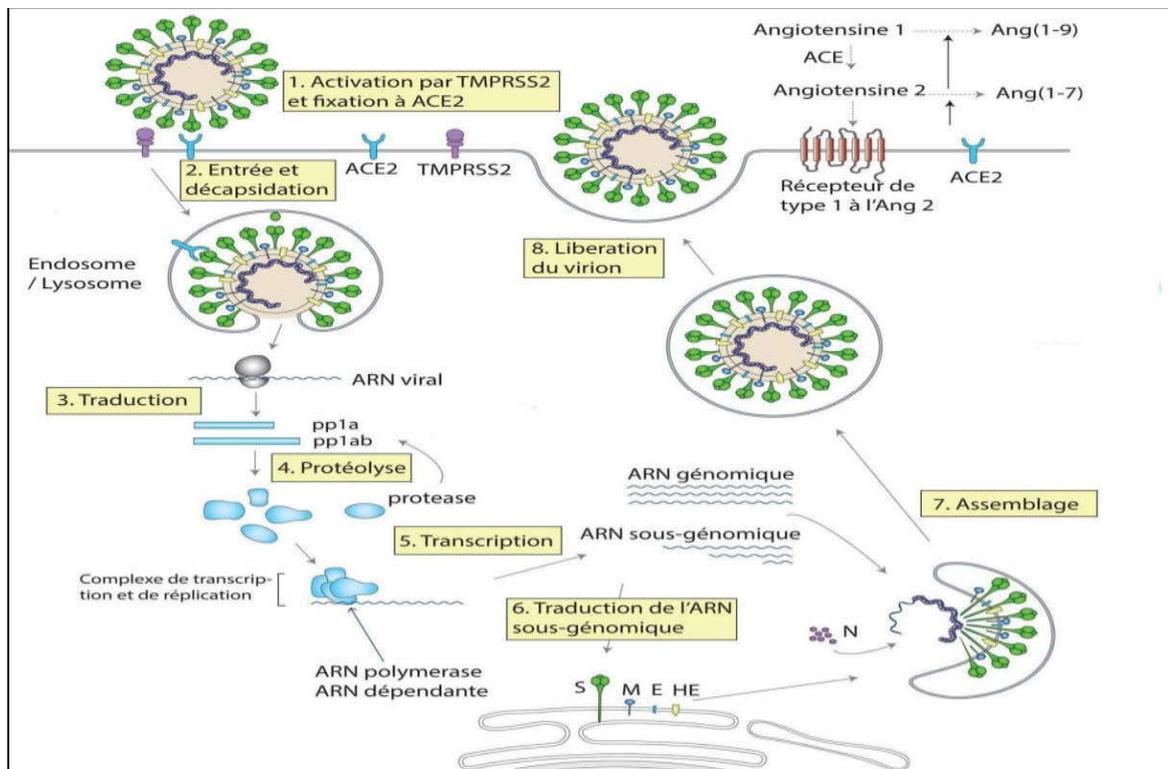


Figure 07 : La réplication de SARS-CoV (Bonny et al., 2020).

1.5.9. Pathogénèse des infections à covid-19

Les phases pathogènes du COVID-19 restent incomplètes comprises. On suppose généralement que le cours de l'infection passe par les étapes suivantes: invasion et réplication virales, réponse immunitaire dérégulée, dommages et récupération de plusieurs organes (**Li et al., 2021**).

Le chemin suivi par le SRAS-CoV-2 pour atteindre les poumons passe par la cavité naso-orale. Une fois le virus inhalé, il pénètre dans l'épithélium des cellules de la cavité nasale par engagement du récepteur ACE2 avec le RBD viral et initie sa réplication. Cette initiale la phase asymptomatique dure environ 1 à 2 jours, pendant lesquels le virus se multiplie dans les voies respiratoires supérieures, où aucune entrave n'est causée par les cellules immunitaires innées. Entre 2 et 14 ans jours de la rencontre initiale, les symptômes courants de COVID-19 commencent à apparaître, qui ressemblent à ceux du SARS et du MERS, c'est-à-dire fièvre, toux sèche, pharyngite, essoufflement, douleurs articulaires, et la fatigue. De nombreux problèmes surgissent lors de cette phase de la maladie, y compris la transmission nosocomiale et comite de l'infection, ce qui augmente les risques de propagation communautaire. Bientôt, le virus commence à se déplacer vers les voies respiratoires inférieures via les voies respiratoires, ce qui déclenche une forte réponse immunitaire innée. Les patients à ce stade commencent à présenter des symptômes proinflammatoires accrus réponse qui conduit à une septicémie virale accompagnée d'autres complications, y compris l'œdème pulmonaire, les troubles respiratoires aigus syndrome de détresse (SDRA), différentes défaillances d'organes et décès (**Shah et al., 2020**).

1.5.9.1 Physiopathologie du covid-19

Mécanismes clés pouvant jouer un rôle dans la physiopathologie de lésions multi-organes secondaires à une infection par le SRAS-CoV-2 comprennent la toxicité virale directe, les dommages aux cellules endothéliales et la thromboinflammation, le dérèglement de la réponse immunitaire et le dérèglement du système rénine-angiotensine-aldostérone (RAAS) (Fig. 8). L'importance relative de ces mécanismes dans la pathophysiologie de COVID-19 n'est actuellement pas entièrement comprise. Alors que certains de ces mécanismes, y compris l'entrée virale médiée par l'ACE2 et les lésions tissulaires, et la dérégulation du système rénine-angiotensine-aldostérone (RAAS), peuvent être uniques au COVID-19, la pathogénèse immunitaire causée par la libération systémique de cytokines et

les dysfonctionnements de la microcirculation peuvent également être secondaire à une septicémie (Li et al., 2020).

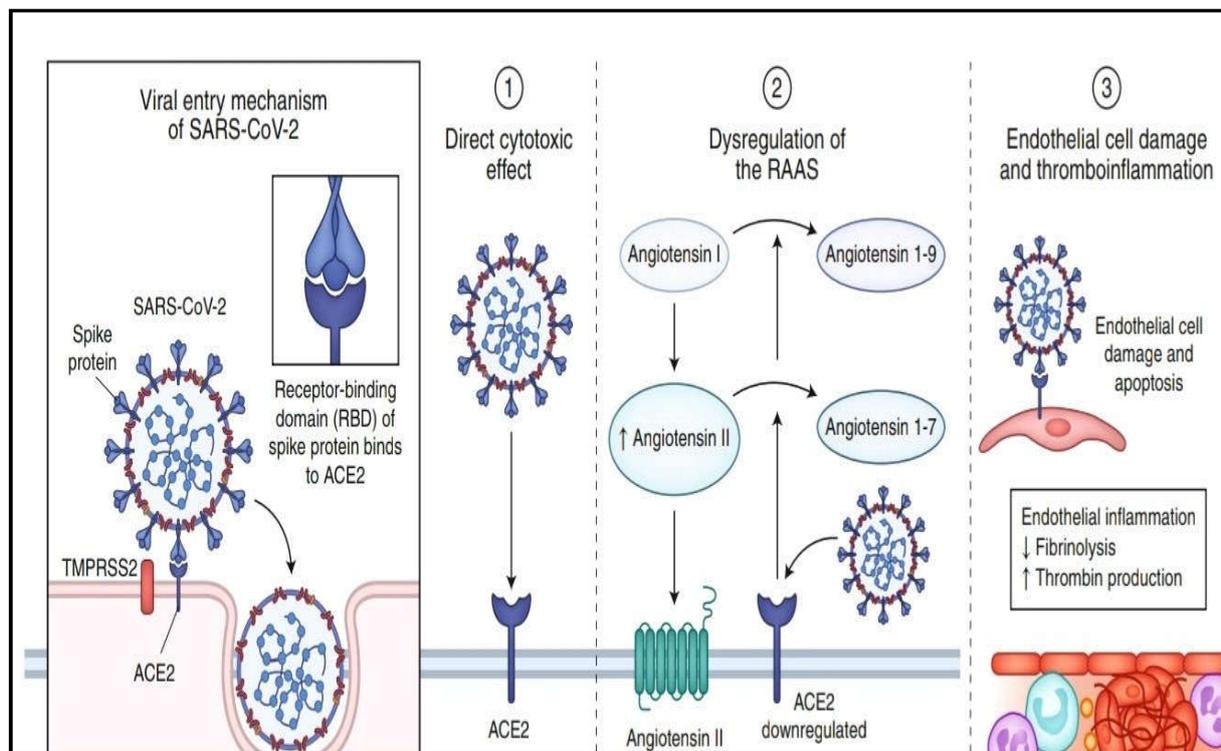


Figure 08 : Physiopathologie de COVID-19 (Aakriti et al., 2020).

1.5.9.1.1. Toxicité virale directe

Le SRAS-CoV-2 se transmet principalement par exposition directe ou indirecte des voies respiratoires. Il a un tropisme pour les voies respiratoires, compte tenu de l'expression élevée de l'ACE2, son récepteur d'entrée, dans plusieurs types de cellules épithéliales des voies respiratoires, y compris cellules épithéliales alvéolaires de type II dans le parenchyme pulmonaire (Syngnak et al., 2020 ; Cao and Li, 20220). Plus tard dans l'évolution de la maladie, une réplication virale peut se produire dans les voies respiratoires inférieures (Wolfel et al., 2020), qui se manifeste dans les cas graves par une pneumonie et un SDRA. Des études histopathologiques ont rapporté un organotropisme du SRAS-CoV-2 au-delà des voies respiratoires, y compris le tropisme aux tissus rénaux, myocardiques, neurologiques, pharyngés et gastro-intestinaux (Aakriti et al., 2020). De plus, des études de séquençage d'ARN unicellulaire ont confirmé l'expression d'ACE2 et de TMPRSS2 dans les cellules épithéliales alvéolaires pulmonaires de type II, les cellules sécrétoires du gobelet nasal, les cholangiocytes, les colonocytes, les kératinocytes œsophagiens, les cellules épithéliales gastro-intestinales, cellules β pancréatiques et tubules rénaux proximaux et podocytes (Puelles et al., 2020 ; Qi et al., 2020 ; Ziegler et al., 2020). Ces résultats suggèrent que des

lésions multi-organes peuvent survenir au moins en partie en raison de lésions tissulaires virales directes. Le mécanisme de propagation extra pulmonaire du SRAS-CoV-2, qu'il soit hémotogène ou non, reste insaisissable (Aakriti et al., 2020).

1.5.9.1.2. Dommages aux cellules endothéliales et thromboinflammation

Les dommages aux cellules endothéliales en raison de l'entrée médiée par l'ACE2 du SRAS-CoV-2 et de l'inflammation qui en résulte et de la génération d'un milieu pro-thrombotique sont d'autres mécanismes physiopathologiques proposés du COVID-19 (Ackermann et al., 2020 ; Varga et al., 2020). Lésion endothéliale médiée par une infection (caractérisée par des taux élevés de facteur de von Willebrand) et l'endothéliosite (marquée par la présence de neutrophiles et de macrophages activés), trouvée dans multiples lits vasculaires (y compris les poumons, les reins, le cœur, l'intestin grêle et le foie) chez les patients atteints de COVID-19, peuvent déclencher une production excessive de thrombine, inhiber la fibrinolyse et activer les voies du complément, initiant une thromboinflammation et conduisant finalement à un dépôt de microthrombi et à un dysfonctionnement micro vasculaire (Varga et al., 2020 ; Engemann and Massberg, 2013 ; Bikdeli et al., 2020), la formation de pièges extracellulaires de neutrophiles (NET) et la formation de fibrine et/ou de microthrombus (Koupenova et al., 2019 ; Merad and Martin, 2020). Les NET endommagent davantage l'endothélium et activent à la fois les voies de coagulation extrinsèques et les voies de coagulation intrinsèques (Aakriti et al., 2020). L'hyperviscosité médiée par l'hypoxie et la régulation à la hausse de la voie de signalisation HIF-1 (facteur 1 inducible par l'hypoxie) à la suite d'une lésion pulmonaire aiguë peuvent également contribuer à l'état pro thrombotique (Gupta et al., 2019). Enfin, les effets directs médiés par le coronavirus peuvent également conduire à un déséquilibre des voies pro- et anticoagulantes (Giannis et al., 2020 ; Deshpande, 2020).

1.5.9.1.3. Tempête de cytokines

Une fois que le SRAS-CoV-2 a pénétré dans les cellules épithéliales respiratoires, il provoque une réponse immunitaire avec production de cytokines inflammatoires accompagnée d'une faible réponse d'interféron (IFN). Les réponses immunitaires pro-inflammatoires des cellules Lymphocyte T helper 1 (Th1) pathogènes et des monocytes intermédiaires CD14⁺ et CD16⁺ sont médiées par des récepteurs immunitaires liés à la membrane et des voies de signalisation en aval. Ceci est suivi par l'infiltration de

macrophages et de neutrophiles dans le tissu pulmonaire, ce qui entraîne une tempête de cytokines (**Hussman, 2020**).

En particulier, le SRAS-CoV-2 peut activer rapidement les cellules Th1 pathogènes pour sécréter des cytokines proinflammatoires, telles que les granulocytes facteur de stimulation des colonies de macrophages (GM-CSF) et l'interleukine-6 (IL-6). Le GM-CSF active en outre les monocytes inflammatoires CD14⁺ et CD16⁺ pour produire de grandes quantités d'IL-6, de facteur de nécrose tumorale- α (TNF- α) et d'autres cytokines (**Haiming et al., 2020**).

La tempête de cytokines dans le COVID-19 se caractérise par une forte expression de l'IL-6 et du TNF- α . Selon Hirano et Murakami un mécanisme potentiel de la tempête de cytokines causée par la voie de l'angiotensine 2 (AngII) (**Hirano and Murakami, 2020**). Le SRAS-CoV-2 active le facteur nucléaire- κ B (NF- κ B) via des récepteurs de reconnaissance de formes. Il occupe ACE2 à la surface des cellules, entraînant une réduction de l'expression d'ACE2, suivie d'une augmentation de l'AngII. En plus d'activer NF- κ B, le récepteur AngII-angiotensine l'axe de type 1 peut également induire le TNF- α et la forme soluble de l'IL-6Ra (sIL-6Ra) via la désintégrine et la métalloprotéase 17 (ADAM17) (**Eguchi et al., 2018**). L'IL-6 se lie à sIL-6R via gp130 pour former le complexe IL-6-sIL-6R, qui peut activer le transducteur de signal et l'activateur de la transcription 3 (STAT3) dans les cellules non immunitaires. NF- κ B et STAT3 sont capables d'activer l'amplificateur de l'IL-6 pour induire divers cytokines et chimiokines pro-inflammatoires, y compris le facteur de croissance endothélial vasculaire, la protéine 1 de l'endotracteur monocyte (MCP-1), IL-8 et IL-6 (**Murakami et al., 2019**). IL-6 non seulement lie à sIL-6R pour agir dans la signalisation cis, mais peut également se lier au récepteur IL-6 de la membrane (mIL-6R) par le biais de gp130 pour agir dans la transsignaling. Ces derniers peuvent conduire à des effets pléiotropes sur les cellules immunitaires acquises et innées, entraînant des tempêtes de cytokines (**Moor and Jun, 2020**).

1.5.9.1.4. Dérégulation du RAAS

Le système rénine-angiotensine-aldostérone (RAAS) est composé d'une cascade de peptides réglementaires qui participent à des processus physiologiques clés de l'organisme, y compris l'équilibre fluide et électrolytique, la régulation de la pression sanguine, la perméabilité vasculaire et la croissance tissulaires (**Vaduganathan et al., 2020**). L'ACE2, une amino-peptidase liée à la membrane, est apparue comme un contre-régulateur puissant de

la voie RAAS. ACE2 clive l'angiotensine I en angiotensine 1-9 inactive et clive l'angiotensine II en angiotensine 1-7, qui possède des propriétés vasodilatatrices, antiprolifératives et antifibrosantes (Ye et al., 2006 ; Straw et al., 1999). Bien que la physiopathologie du SRAS-CoV-2 ne se limite pas exclusivement aux voies liées à l'ACE2, ces résultats peuvent avoir des implications sur les manifestations cliniques extra-respiratoires du COVID-19 (Aakriti et al., 2020).

1.5.10. Infection liée au SARS-CoV-2

1.5.10.1. Symptômes

En général peuvent être visibles dans deux à quatorze jours après leur exposition. Ce virus de la couronne zoonotique provoque de graves maladies respiratoires. Ce virus provoque la fièvre, la toux, l'essoufflement de souffle, le syndrome de détresse respiratoire aigu, les maux, la douleur dans la poitrine, le nez qui coule, les lèvres bleuâtres ou le visage et les maux de gorge (Cheng et al., 2007). La fièvre et la toux sont les symptômes les plus courants. Cependant, certaines personnes ont également ressenti la perte d'odeur ou de goût (Singh et al., 2021). Les cas légers peuvent imiter la grippe ou un mauvais rhume, ce qui rend difficile l'identification. Les patients peuvent être familiarisés avec d'autres symptômes, tels que des problèmes gastro-intestinaux ou une diarrhée (Sidney, 2019). Selon l'OMS ils ya des symptômes sont moins courants: irritabilité, état confusionnel, altération de la conscience (parfois associée à des crises), troubles anxieux, dépression, troubles du sommeil et complications neurologiques plus graves et plus rares: accidents vasculaires cérébraux, inflammations du cerveau, délire et lésions nerveuses (OMS, 2021).

1.5.10.2. Transmission

Les modes de transmission possible pour le SARS-COV-2, notamment par contact, par le biais de gouttelettes et par voie aérienne, par des surfaces infectées, par voie féco-orale, par le sang ainsi que de la mère à l'enfant et de l'animale à l'homme (OMS, 2020).

1.5.10.2.2. Transmission par contact et gouttelettes

Les particules virales peuvent s'accumuler entre autres dans le mucus et la salive, puis être expectorées par la personne infectée lorsqu'elle tousse, éternue, chante, rit, crie, parle ou respire. Les mouvements respiratoires puissants (ex: toux et éternuements) (O'Keeffe and Eykelbosh, 2021).

1.5.10.2.3. Transmission par voie aérienne

La transmission aérienne se définit comme la propagation d'un agent infectieux due à la dissémination de noyaux de gouttelettes qui restent infectieux lorsque'ils sont suspendus dans l'aire sur de longues distances et pendant longtemps (OMS, 2020).

1.5.10.2.4. Transmission maternelle

Potentiel de transmission verticale intra-utérine des femmes enceintes à leurs enfants à été signalé comme étant négatif chez neuf femmes enceintes positives au SRAS-CoV-2. Tous les neuf les nouveau-nés ont été testés pour le SRAS-CoV-2 et ont été déclarés négatifs pour le virus. De plus, des échantillons de lait maternel, de liquide amniotique et de sang de cordon prélevés les patients ont également été testés négatifs pour le virus (Sharma et al., 2021).

1.5.10.2.5. Transmission zoonotique

Des expériences ont montré que le SRAS-CoV-2 peut infecter plusieurs espèces de mammifères, dont le furet, le chat et le chien, et on a détecté le virus chez quelques animaux de compagnie et de zoo ainsi que chez des visons d'élevage (O'Keeffe and Eykelbosh., 2021).

1.5.10.2.6. Transmission par des surfaces infectées

Les sécrétions respiratoires ou les gouttelettes expulsées par des personnes infectées peuvent contaminer les surfaces et les objets. Le virus viable du SARS-CoV-2 et/ou l'ARN détecté par RT-PCR peuvent être trouvés sur ces surfaces pendant des périodes allant de quelques heures à quelques jours, en fonction du milieu ambiant (y compris la température et l'humidité) (OMS, 2020).

1.5.10.2.7. Transmission par voie féco-orale et par le sang

L'ARN du SRAS-CoV-2 a été identifié dans les selles et plusieurs autres liquides biologiques tels que le plasma et le sérum, le sperme, les sécrétions vaginales et l'urine. Aucun cas de transmission par voie fécale-orale ni par transfusion de produits sanguins n'a été répertorié à ce jour (INSPQ du Québec, 2021).

1.5.10.3. Période d'incubation

La période d'incubation d'une maladie infectieuse est définie comme la période allant de l'exposition à l'apparition des symptômes. Connaître la période d'incubation est crucial pour contrôler la propagation d'une maladie infectieuse (Martínez et al., 2022). Selon l'OMS, le SARS-CoV-2 périodes d'incubation allant de 1 à 14 jours ont été rapportées (OMS, 2020). La distribution de la période d'incubation peut varier entre les individus en raison de certains déterminants, dont les facteurs liés à l'hôte (Elias et al., 2021).

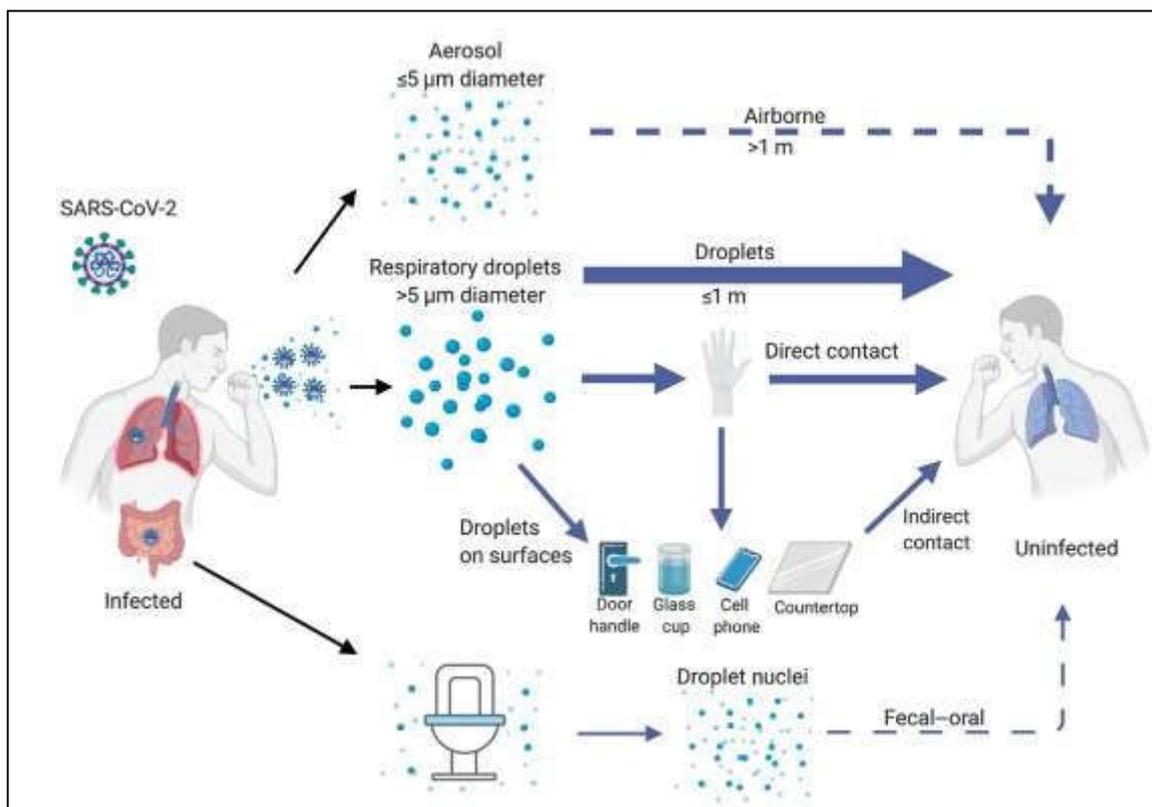


Figure 09: Les itinéraires de transmission de syndrome respiratoire grave Syndrome respiratoire coronavirus 2 (SARS-COV-2) (Andrew et al., 2020).

1.5.11. Diagnostic

Les tests diagnostiques sont essentiels pour le suivi et le pronostic de chaque stade d'une maladie. Depuis le signalement de l'infection par le SARS-CoV-2 en décembre 2019, divers kits et teste de dosage ont été développés pour le diagnostic du COVID-19 (Majumder and Minko, 2021).

1.5.11.1. Diagnostic clinique

Les symptômes de la COVID-19 sont observés environ 5 jours après l'incubation (Shereen et al., 2020). Le délai médian d'apparition des symptômes à partir de l'incubation de la COVID-19 est de 5,1 jours, et les personnes infectées présentent des symptômes pendant 11,5 jours (Lauer et al., 2019). Il a été démontré que cette durée a un lien étroit avec l'état du patient. Système immunitaire et l'âge. Les symptômes gastro-intestinaux comprennent la diarrhée, les vomissements et l'anorexie, enregistrés chez près de 40 % des patients (Adhikari et al., 2020 ; J-J et al., 2020). Jusqu'à 10 % des patients présentant des symptômes gastro-intestinaux ne présentent aucun signe de fièvre ou d'infection des voies respiratoires (Wang et al., 2020). COVID 19 a également été associée à une maladie hypercoagulable, augmentant le risque de thrombose veineuse (Danzi et al., 2020). Il existe également des enregistrements de symptômes neurologiques (tels que fatigue, étourdissements et troubles de la conscience), d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques et hémorragiques, et de lésions musculaires (Mao et al., 2020). De nombreux symptômes extra-pulmonaires comprennent des manifestations oculaires. Les perspectives cliniques des enfants peuvent s'aggraver progressivement à la suite d'une insuffisance respiratoire, qui n'a pas pu être corrigée dans les 1 à 3 jours par oxygène traditionnel dans les cas graves; les signes distinctifs sont le choc septique, la septicémie, les saignements extrêmes et continus résultant d'anomalies de la coagulation et l'acidose métabolique (Chen et al., 2020).

Un choc septique pourrait causer de graves dommages et altérer plusieurs organes, en plus d'une grave infection pulmonaire. Quand un dysfonctionnement du système extra-pulmonaire se produit, y compris les systèmes circulatoire et digestif, un choc septique est probable et la mortalité le taux augmente considérablement (Chen et al., 2020). L'accouchement prématuré et l'hypoxie intra-utérine se produisent lorsque le fœtus est privé d'un environnement adéquat d'oxygène. Les symptômes insidieux nécessitent des soins spécifiques chez certains nouveau-nés et prématurés. Des rapports ont indiqué un bon pronostic pour les enfants en 1 ou 2 semaines (Chen et al., 2020).

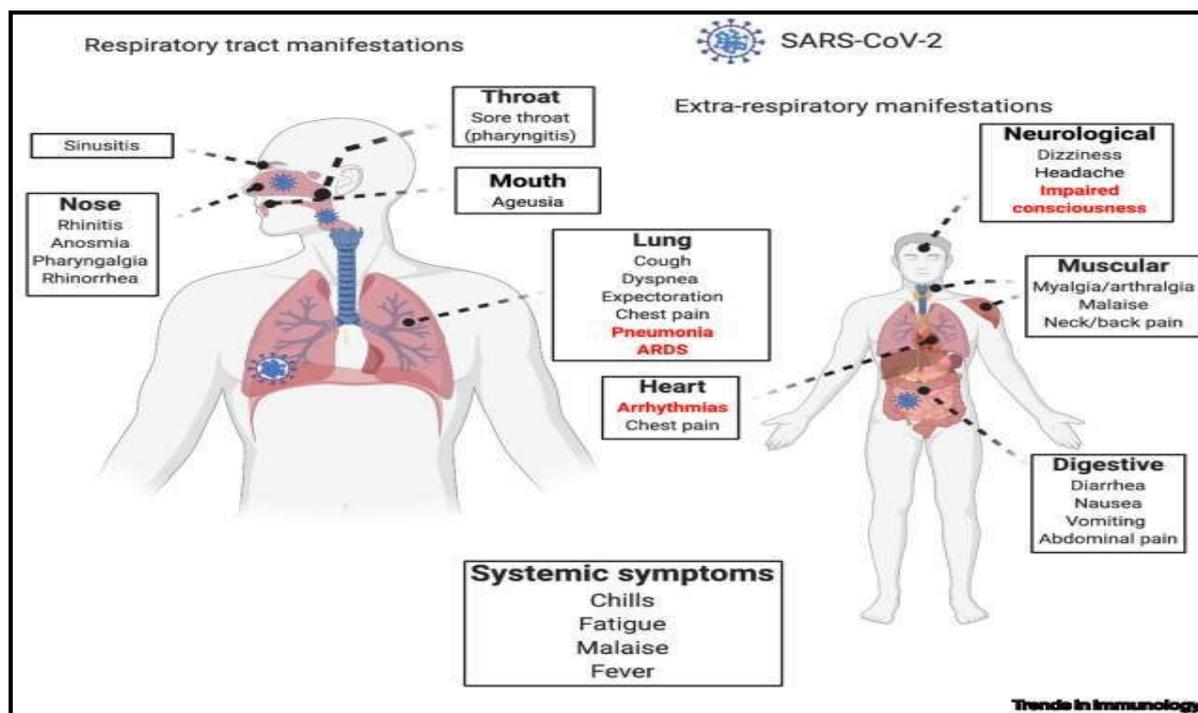


Figure 10: Présentation cliniques de la maladie infectieuse à coronavirus 2019 (COVID-19) (Andrew et al., 2020).

1.5.11.2. Diagnostic microbiologique

1.5.11.2.2. PCR transcription inverse (RT-PCR)

La PCR de transcription inverse est la méthode la plus courante et la plus efficace utilisée sur le marché pour détecter le SARS-CoV-2. Dans la RT-PCR, la transcriptase inverse convertit l'ARN viral en ADN après amplification en millions de copies d'ADN à l'aide d'un ensemble d'amorces et de sondes spécifiques. L'amplification se déroulant en 3 étapes: dénaturation, recuit et élongation. Ces trois étapes se déroulent à 95 °C pendant 30s, 50°C pendant 30s et 72°C pendant 60s respectivement (Arun et al., 2020).

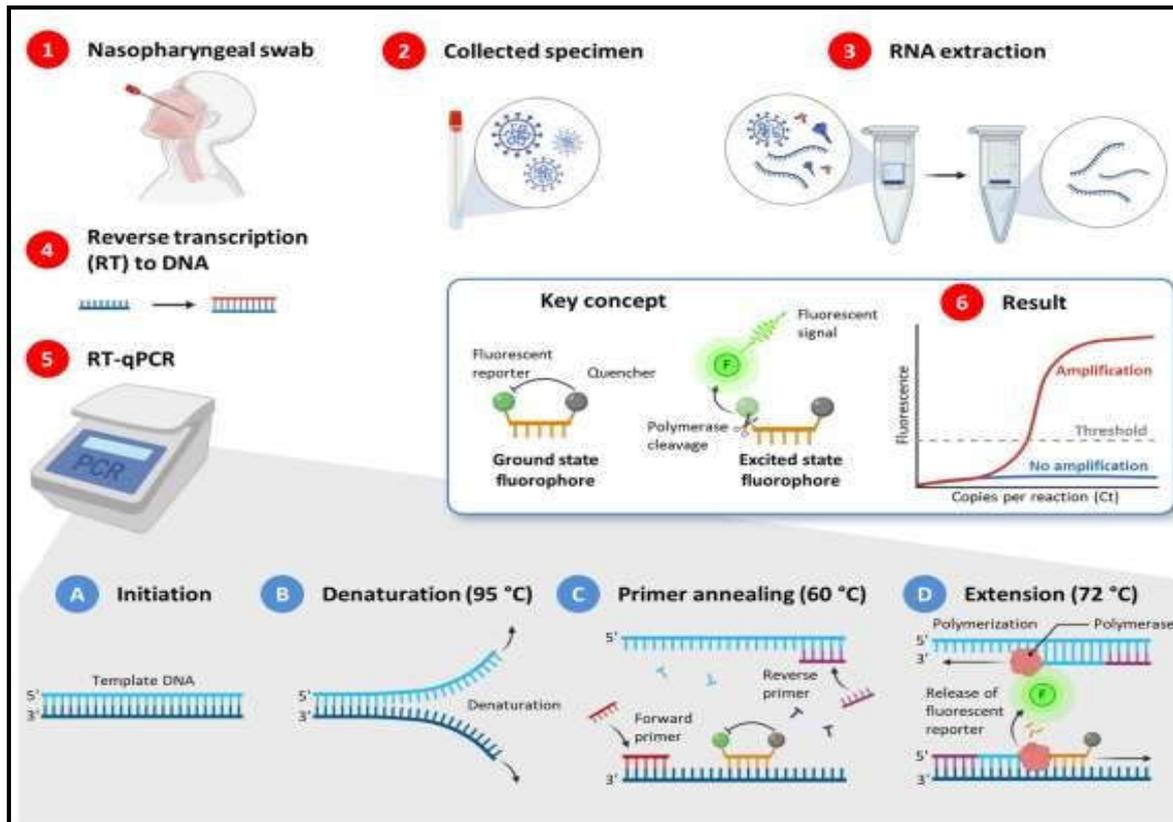


Figure 11: Une procédure typique de diagnostic COVID-19 par RT-PCR (Majumder and Minko, 2021).

1.5.11.2.3. Tomodensitométrie (TDM)

La tomodensitométrie (TDM) a été utilisée comme outil de diagnostic précoce du COVID-19 dans de nombreux pays, principalement en raison du manque de kits de test (Ai et al., 2020). Observations anormales dans l'image du scanner thoracique a été utilisée comme élément de diagnostic pour COVID-19 (Fu et al., 2020 ; Lee et al., 2020). Habituellement, à la fois bilatérale et périphérique des opacités en verre dépoli ont été observées sur les tomodensitogrammes thoraciques de patients COVID-19 au stade précoce de la maladie, alors que des motifs de pavage de forme irrégulière ont été observés au stade ultérieur de la maladie (Majumder and Minko, 2021).

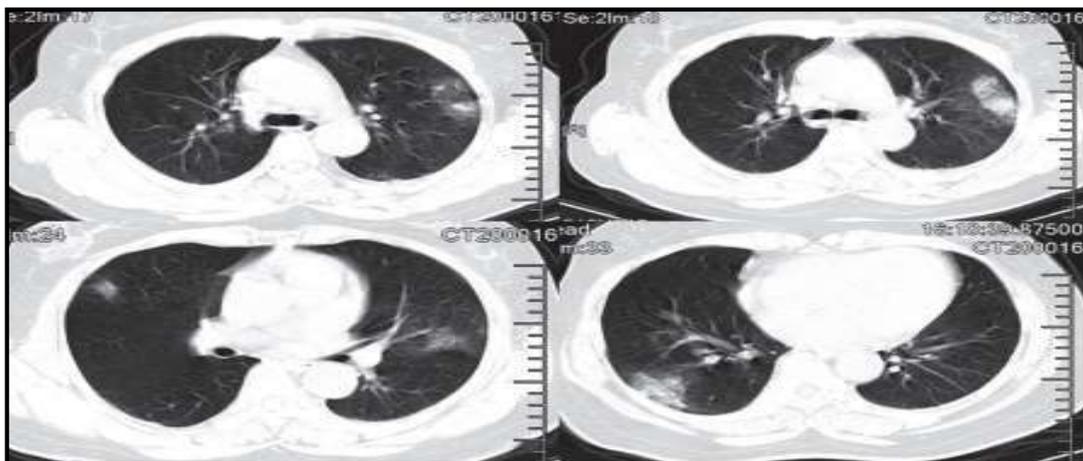


Figure 12: Image du scanner thoracique (Chaolin et al., 2020).

1.5.11.2.4. La radiographie

La radiographie pulmonaire n'est généralement pas concluante dans les premiers stades de la maladie et peut ne pas montrer. Au fur et à mesure que l'infection progresse, des opacités alvéolaires multifocales bilatérales observées, qui peuvent également être associées à un épanchement pleural (Cascella et al., 2020).

1.5.11.2.5. Les tests Sérologiques

Grâce à des tests sérologiques, il est possible de détecter la présence d'anticorps spécifiques au virus ou la présence d'un antigène dans un organisme. En même temps, les tests combinés utilisant des anticorps IgG et IgM dirigés contre le virus sont les plus fréquemment utilisés. Le test des immunoglobulines M permet de déterminer le fait d'une infection récente par un virus, tandis que le test des immunoglobulines G détecte soit un stade tardif de l'infection, soit une réponse immunitaire après la guérison (Bevova et al., 2020).

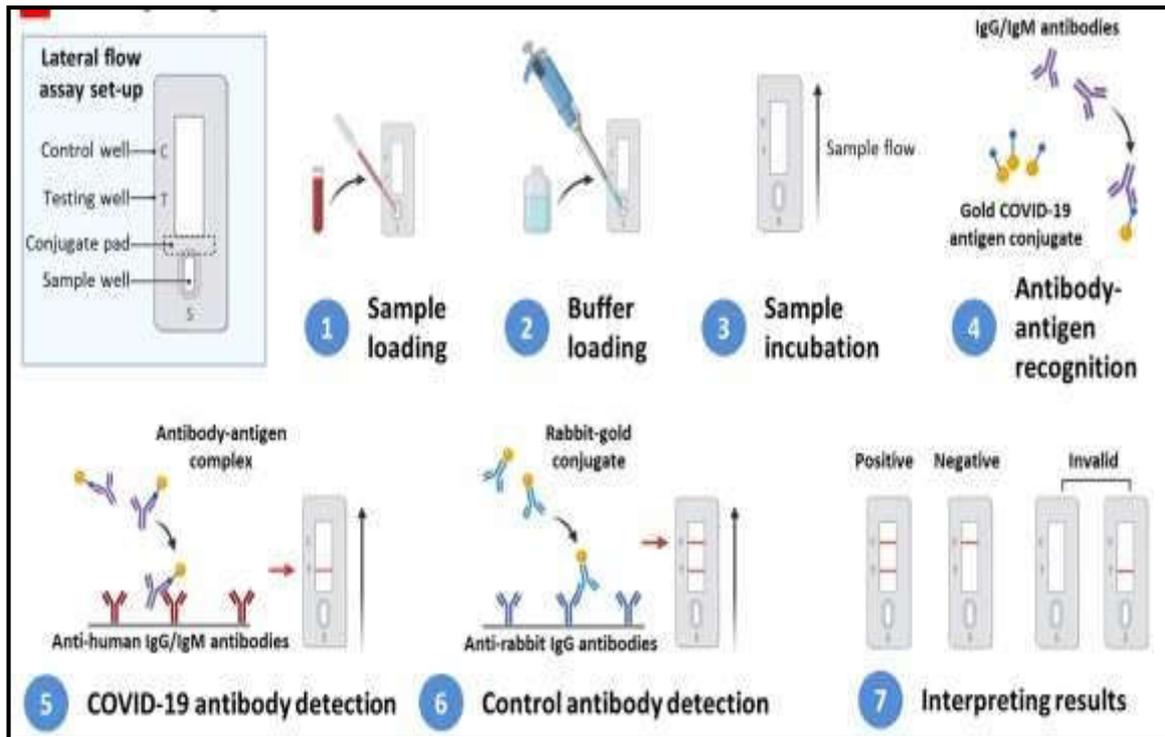


Figure 13 : Test de diagnostic sérologique pour les anticorps COVID-19 (Majumder and Minko, 2021).

I.10.2.5. Les tests antigéniques

Les tests de détection d'antigène (ADT) sont des méthodes diagnostic rapide. La capacité diagnostique de l'ADT dans ces autres processus viraux est limitée en raison de la faible charge virale dans sa phase aigue. Cependant, dans le cas de SARS-CoV-2, la charge virale est élevée dans le nasopharynx des patients infectés au cours de la première semaine de progression de la maladie, ce qui permet de détecter le virus avec une grande sensibilité dans cette période (Candel et al., 2020).

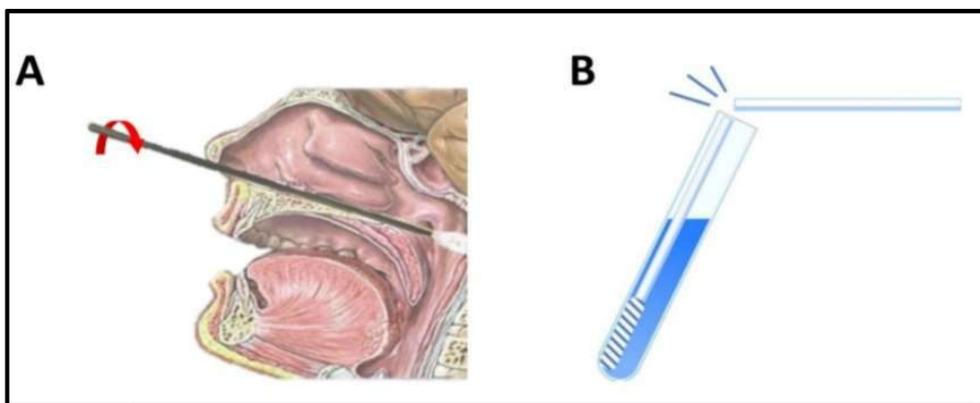


Figure 14: Technique de frottis nasopharyngé pour effectuer le test antigénique contre le SARS-CoV-2 (Candel et al., 2020).

1.5.12. Les facteurs de risques

Les facteurs de risque de COVID-19 sévère sont actuellement (**Huang et al., 2020 ; Zhou et al., 2020**):

- Un âge supérieur à 60 ans (le risque augmente de façon proportionnelle avec l'âge).
- Les maladies chroniques sous-jacentes, telles que le diabète, l'hypertension artérielle, les cardiopathies, la maladie pulmonaire chronique, les maladies vasculaires cérébrales, les troubles neurocognitifs majeurs, la maladie rénale chronique (et particulièrement le patient dialysé).
- L'immunosuppression.
- L'obésité et le cancer.
- Le tabagisme est également reconnu comme un facteur de risque de développer une COVID-19 sévère (**Alqahtani et al., 2020 ; OMS, 2021**).

Une étude récemment publiée a également montré que la sédentarité est associée avec un risque plus élevé de développer une COVID-19 sévère (**Sallis et al., 2021**).

1.5.13. Potentiels Traitements

Plusieurs médicaments ont été utilisés pour contrôler et traiter les épidémies virus, notamment:

1.5.13.1. Agent antiparasitaire

1.5.13.1.1.

Ivermactine

Une étude observationnelle a montré les avantages pour la survie de l'utilisation d'une dose unique d'Ivermactine (150 mg/kg) après le début de la ventilation mécanique chez les patients SRAS-CoV-2 gravement malades. Les patients qui ont reçu de l'Ivermactine ont montré une meilleure survie, un séjour hospitalier plus court et une durée d'unité de soins intensifs. Une étude récente réalisée en Italie suggère un effet synergique de la combinaison d'hydroxychloroquine et d'Ivermactine contre SRAS-CoV-2. L'étude émet l'hypothèse que les deux médicaments n'ont aucune interaction sérieuse et peuvent être étudiés en toute sécurité contre SRAS-CoV-2 (**Amawi et al., 2020**).

1.5.13.2. Les anticoagulants comme thérapeutique

1.5.13.2.2. Héparine

L'utilisation la plus courante d'anticoagulant comme remède COVID-19 est faible héparine de poids moléculaire (HBPM). Il a été impliqué dans la liaison à protéines de pointe COVID-19 ainsi que dans la régulation à la baisse de l'interleukine-6 qui s'est avéré élevé chez les patients atteints de COVID-19 (**Mummery et al., 2020**). Une étude récente l'étude a démontré l'interaction entre le pic S1 du SARS-CoV-2, domaine de liaison aux récepteurs protéiques (SARS-CoV-2 S1 RBD) et héparine suggérant le développement de thérapeutique à base d'héparine (**Ganesh et al., 2021**) grand intérêt à développer de nouveaux composés à base d'héparine pour COVID-19 (**Zhang et al., 2020**).

1.5.13.2.3. Dipyridamole

Le dipyridamole (DIP), un agent antiplaquettaire, agit comme un phosphodié inhibiteur de la phosphodiestérase (PDE) qui augmente l'AMPc/GMPc intracellulaire (**Gresele et al., 2011**), de la fonction antiplaquettaire bien connue, le DIP peut fournir un potentiel avantages thérapeutique pour les patients atteints de COVID-19. Les essais cliniques en la Chine a démontré que le DIP a une action antiviral à large spectre activité, particulièrement efficace contre l'ARN à brin positif (**Xie et al., 2010**).

1.5.13.2.4. Utilisation d'inhibiteurs de l'ECA2

Le récepteur ACE2 est requis pour l'entrée du virus dans la cellule hôte. Inhibant ce récepteur pourrait limiter avec succès la réplication du virus dans le corps l'inhibiteur sélectif de l'ACE2, DX600, peut montrer des résultats bénéfiques en cas de infection par le SRAS-CoV-2, cependant, sa signification clinique reste à déterminer étudié (**Huang et al., 2003**).

1.5.13.3. Les antiviraux

1.5.13.3.1. Ribavirine

Lors de l'épidémie de SARS à Hong Kong, la ribavirine a été largement utilisée chez les patients avec ou sans utilisation concomitante de stéroïdes (**Wenzel et al., 2003**). La ribavirine et l'IFN- β pourraient inhiber de manière synergique la réplication du CoV associée au SARS (**Morgenstren et al., 2005**).

1.5.13.2. Remdésivir

Le remdésivir (RDV) a déjà été signalé comme limitant le SRAS-CoV in vivo (Agostina et al., 2018), et la protection antivirale du RDV et de l'IFN- β s'est avéré supérieure à celle du lopinavir/ritonavir-IFN- β contre le MERS-CoV in vitro et in vivo. De plus, le remdesivir a été utilisé dans le traitement du premier patient COVID-19 aux États-Unis (Hoehl et al., 2020) .

1.5.13.3.4. Nelfinavir

Le nelfinavir est un inhibiteur sélectif de la protéase du VIH, qui s'est avéré avoir une forte inhibition du SRAS-CoV (Yamamoto et al., 2004). Impliquant une thérapeutique possible pour le COVID-19 (Xu et al., 2023).

1.5.13.3.4. Arbidol

Arbidol, UN composé antiviral à large spectre, est capable de bloquer la fusion virale contre les virus de la grippe. De plus, l'arbidol et son dérivé, l'arbidolmésylate, auraient une activité antivirale contre le SRAS-CoV in vitro (Vankadari, 2020).

1.5.13.3.5. Chloroquine

La chloroquine possède de nombreuses propriétés biochimiques intéressantes, notamment un effet antiviral, Il s'est avéré être un puissant inhibiteur du SRAS-CoV en interférant avec l'ACE2 (Vincent et al., 2005). La chloroquine peut inhiber efficacement le SRAS-CoV-2 et est recommandé pour le contrôle clinique de la réplication virale (Wang et al., 2020).

1.5.13.3.6. Plasma convalescent ou plasma-thérapie

Récemment, il a été largement recommandé d'utiliser du plasma de convalescence contre la COVID-19 mais l'effet du plasma de convalescence ne peut être distingué des effets

des comorbidités du patient, du stade de la maladie ou des effets d'autres traitements (**Li, 2020**)

1.5.14. Les vaccins

Le principe de la vaccination dans le cas du SARS-CoV-2 est d'exposer le système immunitaire de l'hôte à la protéine virale Spike. Différentes techniques vaccinales visent donc à véhiculer cette protéine Spike dans l'organisme sous des formes pouvant provoquer la réponse immunitaire. Il peut s'agir d'injecter directement le virus SARS-CoV-2 sous une des plateformes vaccinales classiques, ou encore des nouvelles plateformes vaccinales (**Leem, 2021**).

1.5.14.3. Les plateformes vaccinales classiques

1.5.14.4. Les vaccins vivants atténués (VVA)

Les vaccins vivants atténués (VVA) réduit la virulence du virus par mutation ponctuelle ou suppression d'une protéine virale cruciale, mais n'affecte pas son immunogénicité ni sa capacité de réplication. cette stratégie recommandée pour le développement du vaccin Covid-19 (**Han et al., 2021**).

1.5.14.5. Les vaccins inactivés (CoronaVac)

Cette approche consiste à injecter une version inactives du virus SARS-CoV-2 pour stimuler le système immunitaire. Pour ce faire, on utilise des procédés d'inactivation avec des produits chimiques notamment (**Hammond et al., 2021**).

1.5.14.1. 3. Les vaccins protéiques

Si les vaccins protéiques possèdent un profil de sécurité supérieur, leur immunogénicité est cependant diminuée. C'est actuellement la plateforme la plus utilisée dans le cadre du développement des vaccins contre l'infection par le SARS-CoV-2 (**Lelièvre et al., 2020**).

1.5.14.2. Les nouvelles plateformes vaccinales

1.5.14.2.1. Vaccin à vecteur viral

Les vaccins à vecteurs viraux utilisent des virus modifiés non apparentés comme vecteurs vaccinaux pour délivrer des gènes codant pour l'antigène dans les cellules hôtes afin de stimuler une réponse immunitaire. Vaxzevria (AZD1222, ChAdOx1 nCoV-19 ou ChAdOx1) est un vaccin conçu par l'université d'Oxford et produit par AstraZeneca. C'est l'un des vaccins Covid-19 les plus largement distribués (Chi et al., 2022).

1.5.14.2.2 Les vaccins ADN et ARN

Les vaccins ADN et ARN vont permettre la production d'antigènes à l'intérieur des cellules et donc fournir des protéines ayant toutes les modifications post-traductionnelles requises (Lelièvre et al., 2020). Les vaccins d'ARN sont constitués d'un code d'ARN de messager (ARNm) encapsulé et stabilisé par des nanoparticules lipidiques. Une fois livré aux cellules, ils conduisent une expression transitoire des antigènes qui sont ensuite reconnues par le système immunitaire (Sahin et al., 2014). Les vaccins d'ARN pour Covid-19 sont devenus l'un des premiers vaccins Covid-19 autorisés et les plus utilisés (Chi et al., 2022).

II.5.15. Prévention

Des mesures de contrôle des infections sont nécessaires de toute urgence pour réduire la propagation mondiale du virus, notamment:

- Hygiène personnelle pour réduire la propagation du coronavirus.
- Il est conseillé à chacun de se laver régulièrement les mains avec du savon et de l'eau à intervalles intermittents ou de nettoyer fréquemment avec des désinfectants à base d'alcool et d'éviter toute interaction avec le visage et la bouche.
- Il est également conseillé de rester à la maison pour éviter l'encombrement et également la quarantaine à domicile et si, nécessaire évitez tout contact avec des personnes infectées.
- Surveillance quotidienne de la fièvre.
- Télémédecine les hôpitaux recommandent des directives et des installations médicales en ligne pour les patients suspects et symptomatiques, faciliter le renforcement sensibiliser le grand public pour éviter de se précipiter dans les hôpitaux, ainsi évitez les foules ou les rassemblements de masse dans les hôpitaux pour éviter plus. Ainsi, il réduit la possibilité l'infection.
- La personne suspectée doit être isolée dans un lieu séparé.

Chapitre I: Généralités sue les coronavirus

- Distanciation sociale trois pieds est une distance appropriée pour les personnes en restant à l'écart d'un patient infecté et de toute autre personne, et en évitant les contacts ou les interactions dangereux avec la faune.
- Personnes atteintes de maladies aiguës des voies respiratoires la toux ou les éternuements doivent être tenus à l'écart, la toux ou les éternuements doivent être protégés avec un mouchoir ou un chiffon de quai et leurs mains doivent également être nettoyées.
- Les personnes immunodéprimées ne doivent pas assister aux réunions publiques les soignants infectés doivent utiliser un Equipment de protection individuelle (EPI), des gants, un couvre-yeux, une blouse et un masque facial (N95.4 ou FFP3) pour éviter la propagation de l'agent pathogène, pour réduire les méfaits, associés à la COVID-19 **(Ganesh et al., 2021 ; Lia et al., 2020 ; Amawi et al., 2020).**

Chapitre II :

*La réponse
immunitaire au
Coronavirus*

II. Réponse immunitaire au coronavirus

La mémoire immunitaire est un mécanisme qui protège les individus contre la réinfection. Cette stratégie de défense de l'organisme qui est à la base du succès des vaccins comprend la production d'anticorps protecteurs dans le sang (détectés par sérologie) ainsi que la formation de cellules à mémoire, capables de se réactiver rapidement en cellules productrices d'anticorps lors d'une nouvelle infection. (**Matthieu Et al., 2021**), l'infection par le SARS-CoV nommée COVID-19, peut conduire à une réaction immunitaire inadaptée et un coagulopathie responsables d'un véritable speiss viral (**Bonny et al., 2020**).

II .1. Réponse immunitaire innée

L'immunité innée est la première ligne de défense et la réponse générale immédiate à toute infection (**OMS, 2021**). L'immunité innée repose sur de nombreuses cellules : macrophages, polynucléaires neutrophiles, éosinophiles, basophiles, cellules tueuses, cellules présentatrices d'antigènes; et probablement de très nombreuses autres cellules, dont les cellules épithéliales. Ces cellules sont capables de phagocyter et de détruire des agents pathogènes reconnus comme étrangers, notamment en sécrétant des cytokines (**Cohen et al., 2020**). La réponse innée à l'infection par le SARS-CoV-2 présente des caractéristiques particulières (**Lelièvre et al., 2020**).

II .2. Récepteurs de l'immunité innée

Toutes ces cellules de l'immunité innée possèdent des récepteurs communs pour les PAMPs. Comme une grande partie d'entre eux se trouve également associée aux bactéries non pathogènes et commensales, il serait en fait plus approprié de parler de microorganisme associâtes moléculaire patterns (MAMPs). Ces PAMPs peuvent être des constituants de surface comme les endotoxines (lipopolysaccharide (LPS)), les lipoprotéines, le peptidoglycane (PGN) ou l'acide lipotéichoïque (LTA). En outre, la lyse des bactéries induit la libération de PAMPs intracellulaires tels que les protéines de choc thermique (HSP) ou des fragments d'ADN contenant des séquences CpG non méthyles. Les PAMPs virales comprennent les éléments protéiniques des enveloppes et l'ARN viral (**Cavaillon, 2011**).

II .2.1. Activation du Complément

Le système du complément est l'un des éléments de la réponse immunitaire anti virale. Une étude récente sur le SARS-CoV, qui est étroitement liée au SARS-CoV-2, a révélé

que l'activation de la fraction C3 du complément exacerbe la maladie. Autre étude récente a noté une activation généralisée du complément, caractérisée par la génération de C3a et le dépôt de fragments C3 sur biopsie pulmonaire de patients atteints de COVID-19 sévère **(Mahammed et al., 2019)**.

II 2.2. Les cellules naturelles du tueur (NK)

Les cellules naturelles du tueur (NK) sont des cellules cytotoxiques qui jouent un rôle crucial dans la fourniture de l'immunité contre le virus. Les cellules NK reconnaissent les agents pathogènes à l'aide de ses récepteurs appelés récepteurs de cytotoxicité naturelle (NCRS) comme NKP46 et NKP44. Fait intéressant, il a également été observé que SARS-COV-2 évolue également le système immunitaire en appuyant sur la population cellulaire NK **(Bhardwaj et al., 2021)**.

II.2.3. Les Monocytes et macrophages

Les monocytes sont caractérisés par la présence du récepteur CD14 à leur surface. Ils jouent un rôle majeur dans l'inflammation et dans la réponse immunitaire innée: leur fonction principale est une réponse directe après rencontre d'un pathogène pour recruter d'autres cellules et l'éliminer, mais cette réponse est poly valent. Les monocytes sont capables de reconnaître différents pathogènes et cellules endommagées grâce aux récepteurs de reconnaissance des motifs moléculaire (PRR) présents à leur surface, comme les récepteurs Toll-like (TLR-1 à TLR-10) **(Kundura, 2021)**. Les monocytes sont recrutés dans les tissus endommagés par chimio-attraction via des chimiokines comme la protéine chimio-attractrice des monocytes de type 1 (MCP1). Les monocytes, qui passent la barrière endothéliale pour arriver dans les tissus, sont alors différenciés en fonction des cytokines présentes dans la zone. Orekhov et ses collègues ont résumé l'impact des différentes cytokines sur la différenciation des monocytes en macrophage **(Greter et al., 2012 ; Orekhov et al., 2019)**.

II.2.5. Les cellules dendritiques

Les cellules dendritiques DCS sont des autorités de réglementation clés de réponses immunitaires. Les contrôleurs de domaine activés migrent de divers tissus aux organes lymphoïdes et présents des antigènes aux lymphocytes T qui activent davantage la réponse immunitaire adaptative spécifique. Nous avons spécifié que DCS pourrait jouer un rôle important dans ce processus. Diverses études ont montré que le virus du SARS échapper à la

réponse immunitaire innée en altérant l'activation des DCS par différents mécanismes. Leur fonction. (Spiegel et al., 2006).

II.2.5. Les neutrophiles

Les neutrophiles sont les leucocytes polymorphonucléaires les plus abondants qui fournissent une première ligne de défense immunitaire innée et de tuer des microbes de la phagocytose et de la dé-granulation. Il a été constaté que les neutrophiles ont un rôle majeur dans la pathogenèse de Covid-19 (Bhardwaj et al., 2021).

II.2. La réponse immunitaire adaptative

Le système immunitaire adaptatif joue un rôle central dans la clairance du SARS-CoV-2 via les lymphocytes T cytotoxiques activés qui détruisent les cellules infectées et par les lymphocytes B qui produisent des anticorps neutralisants contre les antigènes spécifiques du virus (Fig.15). Une caractéristique clé de la COVID-19 est la lymphopénie sanguine, avec un nombre réduit de lymphocytes T CD4+, de lymphocytes T CD8+ et de lymphocytes B (Zhang et al., 2020).

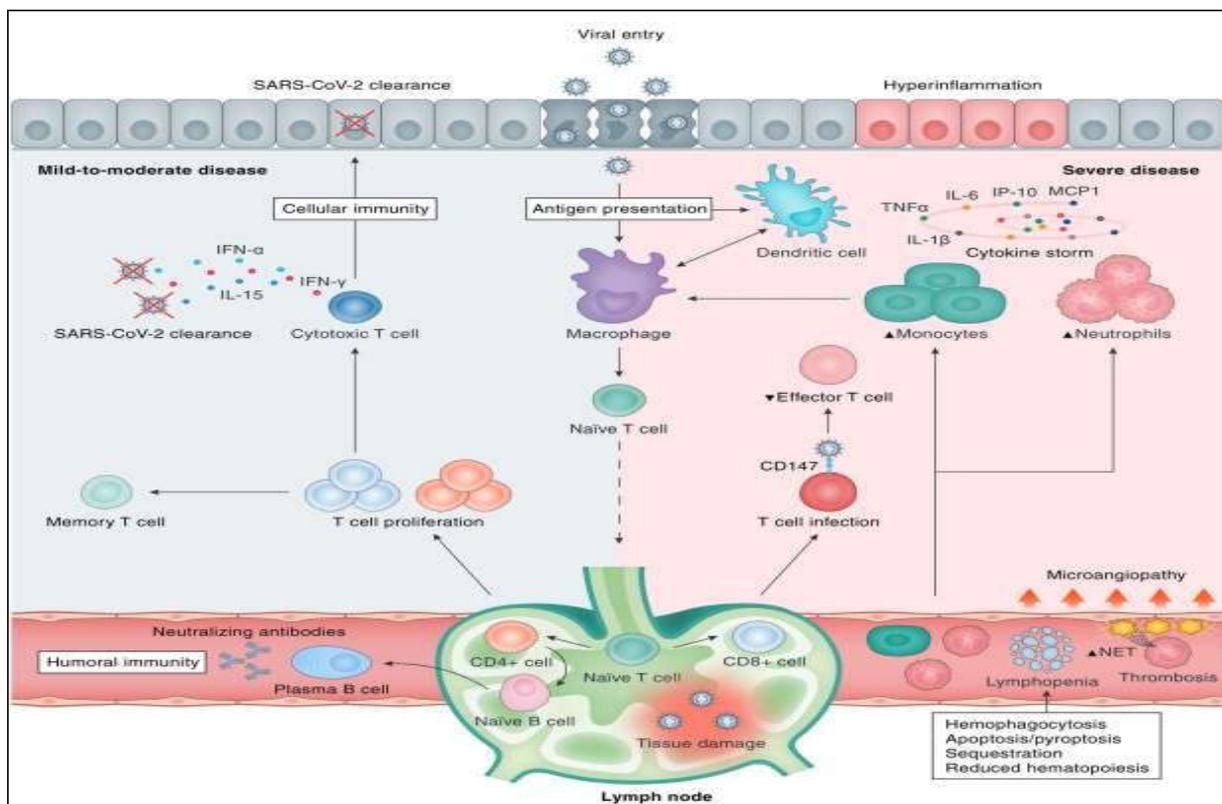


Figure 15: Réponse immunologique à l'infection SARS-COV-2 (Zhang et al., 2020).

II.2.1. Les lymphocytes T CD4+

Les lymphocytes T CD4 mémoire sont importants dans le contrôle et l'élimination des infections virales, à la fois directement et par les effets exercés dans le soutien et l'amplification des réponses anticorps. Plusieurs sous-ensembles différents de lymphocytes T CD4 peuvent se différencier dans des réponses spécifiques à l'antigène aux infections. Cette hétérogénéité se manifeste au niveau de différents sous-ensembles de mémoire, chacun associé à des modèles distinctifs de sécrétion de cytokines, de facteurs de transcription et de profils de différenciation (TH1, TH2, TH17, TFH et autres) **(Weaver and Murphy, 2020)**. Cette hétérogénéité est encore amplifiée par un éventail diversifié de rôles fonctionnels. Les cellules lymphocytes T folliculaires helper (TFH) jouent un rôle clé dans l'orchestration du développement et de la maturation des réponses anticorps **(Crotty, 2015 ; Crotty, 2019)**, tandis que les cellules Th1 et les cellules T CD4 cytotoxiques (CD4-CTL) peuvent exercer des fonctions antivirales directes **(Wilkinson et al., 2012 ; Juno et al., 2017)**.

Les lymphocytes T CD4+ ont la capacité de se différencier en une gamme de types de cellules auxiliaires et effectrices, avec la capacité d'instruire les lymphocytes B, d'aider les lymphocytes T CD8+, de recruter des cellules innées, d'avoir des activités antivirales directes et de faciliter la réparation des tissus (Fig.16) **(Sette and Crotty., 2021)**.

Après l'infection par le SRAS-CoV-2, ce sont principalement les cellules TH1, TFH et CD4-CTL **(Dan et al., 2021 ; Cohen et al., 2021 ; Wragg et al., 2022)**. Huit mois après l'infection, les lymphocytes T CD4 mémoire ont principalement des phénotypes de surface de mémoire centrale (TCM) et de mémoire effectrice (TEM) **(Dan et al., 2021 ; Cohen et al., 2021)**. Les cellules TH2 spécifiques du virus et les cellules TH17 ne sont généralement pas détectables **(Cohen et al., 2021 ; Moderbacher et al., 2020 ; Girfoni et al., 2020)**. En ce qui concerne les cellules mémoire TH1, il s'agit d'une population stable **(Cohen et al., 2021)**, exprimant principalement CD40L et IFN γ **(Cohen et al., 2021)**, avec une expression significative de TNF et une certaine expression d'IL-2 **(Cohen et al., 2021 ; Peng et al., 2020 ; Law et al., 2022 ; Sajadi et al., 2021 ; Wragg et al., 2022 ; Rodda et al., 2022)**. De nombreux antigènes du SRAS-CoV-2 sont reconnus par les lymphocytes T CD4 à mémoire humaine chez des individus précédemment infectés **(Girfoni et al., 2020)**.

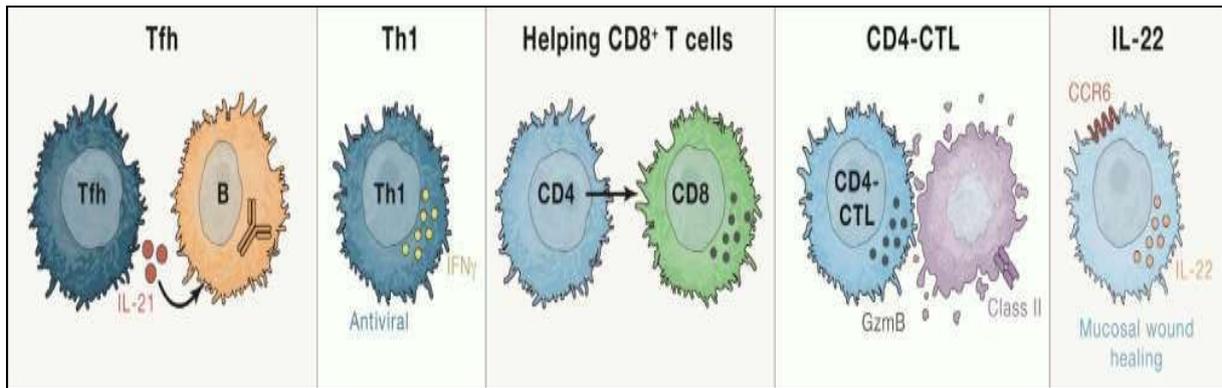


Figure 16: Fonctions des lymphocytes T CD4+ observées dans le COVID-19 (Sette and Crotty., 2021).

II.2.2. Les lymphocytes T CD8+

Les lymphocytes T CD8+ jouent un rôle essentiel dans le contrôle de l'infection virale en tuant les cellules infectées par le virus et en produisant des cytokines effectrices. Depuis l'émergence de la COVID-19, des progrès remarquables ont été faits pour comprendre les réponses des lymphocytes T CD8+ contre SRAS-CoV-2. Il est maintenant clair que les réponses des lymphocytes T CD8+ spécifiques au SARS-CoV-2 sont détectées dans les phases aiguës et convalescentes de la COVID-19 (Grifoni et al., 2020 ; Peng et al., 2020). Chez les patients COVID-19, la population de lymphocytes T CD8+ subit des changements quantitatifs et qualitatifs. Une diminution du nombre de cellules et des phénotypes d'activation sont fréquemment observés, en particulier dans les maladies graves (Sekine et al., 2020 ; Song et al., 2020 ; Varchetta et al., 2021). Des études antérieures ont également signalé des phénotypes d'épuisement des cellules T CD8+ chez les patients atteints de COVID-19 sévère sur la base de la régulation à la hausse des récepteurs inhibiteurs (IR) (Song et al., 2020 ; De Baisi et al., 2020 ; Schultheib et al., 2020), ce qui peut altérer les défenses de l'hôte et entraîner de mauvais résultats pour la maladie. En revanche, aucune preuve significative d'épuisement des lymphocytes T CD8+ n'a été observée dans plusieurs analyses de séquençage (scRNA-seq) (Wilk et al., 2020 ; Liu et al., 2021). Cependant, toutes ces études ont la limitation de leurs conclusions reposant sur l'expression d'IR ou de transcrits liés à l'épuisement des lymphocytes T sans information sur la spécificité antigénique des lymphocytes T CD8+ et leurs fonctions effectrices (Rha and Shin, 2021).

II.2.3. Les anticorps

Après l'infection initiale par le COVID-19, les réponses précoces sont les IgM et IgA, mais on ne sait pas si celles-ci peuvent modifier l'évolution de la maladie (**Stephens and McElrath, 2020 ; Suthar et al., 2020 ; Robbani et al., 2020**). Les réponses IgG ultérieures se produisent dans les 7 à 10 jours suivant l'infection et devraient conférer une immunité stérilisante au virus, et avec le développement présumé de cellule B mémoire, entraîner le rappel des réponses IgG anti-COVID-19 de haute affinité en cas de réexposition se produire. Cependant, on sait que l'intensité, le caractère et la durée des réponses IgG peuvent varier considérablement. Les titres d'IgG culminent généralement environ 50 à 60 jours après l'infection et peuvent durer jusqu'à 10 mois (**Dan et al., 2020 ; Secchi et al., 2020**). On sait également que des réponses anticorps intenses au virus de la classe IgG sont susceptibles de provoquer un syndrome de libération de cytokines sévère et peuvent être associées à un risque accru de décès (**Cao, 2020 ; Foley 2016**).

Chapitre III:

Matériels

et Méthode

III.1. Lieu de travail

La période de notre stage s'est étendue de février à mai 2023 dans le laboratoire d'analyses médicales 'Mirouh' situé dans la commune de Ferdjioua au nord-ouest, wilaya de Mila. Pendant cette période, nous sommes intéressés à l'étude de la réponse immunitaire pendant la phase aiguë de l'infection à Coronavirus. Cette infection a été confirmée par des tests antigéniques ou sérologiques.

III. 2. Présentation de laboratoire Mirouh d'analyses médicales 'LAM'

Le Laboratoire d'analyses médicales de Mirouh est situé près de l'hôpital "Mohammed MEDDAHI" dans le cité de Boucekine Ahmed, 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 hématologie. 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 cutanéomuqueux, 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 17: Localisation de laboratoire.



Figure 18: La commune de Ferdjioua.

III.3. Population d'étude

Pendant la durée de notre stage, notre étude incluait 181 patients parmi lesquels 112 étaient des hommes (62%), et 69 étaient des femmes (38%). L'âge moyen des patients était de $18,10 \pm 48,26$ ans.

III.4.1. Le diagnostic microbiologique du SARS CoV 2 par sérologique

Le diagnostic microbiologique du Covid 19 reposant sur l'analyse sérologique est un test réalisé via une prise de sang, où des anticorps spécifiques produits par l'organisme et dirigés contre le virus SARS-CoV2 sont détectés. Il ne permet pas de savoir si un patient est infecté par le Covid au il y a quelques jours, semaines ou des mois. Pour ce test sérologique, on distingue la recherche principalement de deux catégories d'anticorps:

- Ceux qui apparaissent dans les jours qui suivent l'infection (**IgM**).
- Ceux qui apparaissent plus tardivement (**IgG**).

III.4.1. Mode opératoire

III.4.1.1. Le prélèvement sanguin

Le sang est généralement prélevé dans une veine du bras par un technicien de laboratoire par le biais d'une aiguille stérile. Après s'être lavé les deux mains, le preneur d'échantillon enroulera brièvement un bandage (élastique) autour d'un bras pour rendre les veines plus visibles. Après le prélèvement, l'aiguille est retirée et le sang est placé dans un tube héparine. Une légère pression est appliquée sur la zone où l'aiguille a été insérée jusqu'à ce que le saignement s'arrête. Un petit pansement adhésif peut être appliqué

III.4.1.2. Les échantillons

Les échantillons sont centrifugés pour séparer les composants sanguins et obtenir différentes couches de sorte qu'un plasma jaune clair apparaisse au sommet du tube Alors que les globules rouges et les autres cellules sanguines forment des granules (Fig. 19). Ensuite, le tube est placé sur un support spécial qui est placé dans l'appareil snibe maglumi 2000 (Fig. 21).



Figure 19: Echantillon sanguin avant et après centrifugation (Azzoune et al., 2022).



Figure 20: Support du tube spécial à l'appareil snibe Maglumi 2000 (Azzoune et al., 2022).



Figure 21: Appareil snibe Maglumi 2000 (Azzoune et al., 2022).

III.4.1.3. La lecture

La lecture des résultats se fait par le logiciel associé à l'appareil snibe Maglumi 2000. Les résultats apparaissent sous forme de tableau sur l'impression de l'ordinateur. Connectez-vous à l'appareil snibe Maglumi 2000. Résultats sérologiques exprimés en Il existe deux types d'anticorps: IgM et IgG.

Matricule	Nom	Sexe	Age	Resultat	Interpretation
0000001	0000001	M	30	0.00	0.00
0000002	0000002	F	25	0.00	0.00
0000003	0000003	M	35	0.00	0.00
0000004	0000004	F	28	0.00	0.00
0000005	0000005	M	40	0.00	0.00
0000006	0000006	F	32	0.00	0.00
0000007	0000007	M	28	0.00	0.00
0000008	0000008	F	38	0.00	0.00
0000009	0000009	M	45	0.00	0.00
0000010	0000010	F	30	0.00	0.00
0000011	0000011	M	35	0.00	0.00
0000012	0000012	F	25	0.00	0.00
0000013	0000013	M	40	0.00	0.00
0000014	0000014	F	30	0.00	0.00
0000015	0000015	M	35	0.00	0.00
0000016	0000016	F	28	0.00	0.00
0000017	0000017	M	40	0.00	0.00
0000018	0000018	F	32	0.00	0.00
0000019	0000019	M	28	0.00	0.00
0000020	0000020	F	38	0.00	0.00

Figure 22: Résultats de sérologie IgM et IgG sous forme d'un tableau. (Azzoune et al., 2022).

III.4.1.4. Interprétation des résultats

Il existe quatre groupes de réponses différents

IgM négatif, IgG négatif: indique aucune infection par le virus Covid-19, ou aucune concentration élevée d'anticorps

IgM positif, IgG négatif: indique une infection persistante par Covid-19 du jour 3-5 au 10-14 après le début des symptômes. Il est recommandé de faire un nouveau test dans les 14 jours pour confirmer la présence d'IgG. Les IgM positifs doivent être vérifiés par PCR car une infection peut survenir. En cas d'IgM positif au test rapide, une surveillance sérique au laboratoire est toujours recommandée.

IgM positif, IgG positif: indique que l'infection est au stade intermédiaire de la maladie, vous commencez à être infecté par Covid-19 du jour 10-14 au jour 21-35, l'infection est peu probable.

IgM négatif, IgG positif: le patient s'est remis de la maladie, il n'est pas contagieux indique des antécédents d'infection au Covid-19 après le jour 21-35.

III.5. Sérologie inflammatoire

La protéine C réactive, ou CRP est une protéine synthétisée par les cellules du foie, les hépatocytes, en réponse à une inflammation aiguë dans l'organisme. Quand l'organisme est touché par une inflammation ou une infection, les niveaux de CRP augmentent rapidement dans les heures qui suivent. Donc plus les niveaux de CRP sont élevés, plus l'infection ou l'inflammation est grave.

Sa concentration sera maximale dans les 36 à 48 heures suivant le début de l'inflammation ou de l'infection. Puis elle baisse rapidement dès que l'affection est soignée. Son rôle est donc d'être un marqueur biologique stable pour détecter une inflammation ou une infection à un stade précoce. La CRP apparaît dans tous les processus inflammatoires.

III.6. Analyses biochimiques

III.6.1. CRP

La protéine C-réactive est un marqueur de l'inflammation. Le test standard permet d'évaluer l'état inflammatoire d'un individu. Une version du test nommée CRP-hs (protéine C-réactive haute sensibilité) est quant à elle utilisée uniquement pour évaluer le risque de souffrir de maladies cardiovasculaires. CRP a été effectué sur l'automate Architect C4000.

III.6.2. D-dimères

Les D-dimères sont des fragments de fibrine, la principale composante des caillots sanguins. Les D-dimères apparaissent dans le sang, entre autres, quand des caillots se dissolvent. Les D-dimères sont normalement présents en très faible quantité (moins de 230 nano grammes par millilitre de sang [ng/ml]).

III.6.3. FNS (numération de la formule sanguine)

Est un examen qui donne des informations sur les éléments contenus dans le sang tels que les globules rouges, les globules blancs et les plaquettes. Il permet de révéler un grand nombre de pathologies: anémie, problème de coagulation, infections virales, consommation des plaquettes.

Le FNS a été réalisé par cytométrie en flux sur automate Sysmex XN-350.

III.6.4. La ferritine

Est une protéine qui se trouve à l'intérieur des cellules et se lie au fer, de sorte à ce qu'il soit disponible en cas de besoin. Elle est présente dans le foie, la rate, les muscles squelettiques, la moelle osseuse et dans la circulation sanguine en plus petite quantité. D'ailleurs la quantité de ferritine dans le sang est directement liée à la quantité de fer stocké dans l'organisme.

III.6.5. La LDH

Désigne une catégorie d'enzymes, les Lactates déshydrogénases. On les trouve partout dans l'organisme, que soit au sein des muscles (et même le cœur), dans les tissus des poumons ou dans les globules du sang. Une enzyme est une protéine dont le rôle de catalyser des réactions au sein de l'organisme, autrement dit de les déclencher ou d'accélérer un processus d'ordinaire très lent.

III.6.6. Créatininémie

La créatinine est le déchet métabolique provenant de la dégradation de la créatine. Son dosage représente, à ce titre, l'un des marqueurs principaux de la fonction rénale. La mesure peut être effectuée à partir d'un prélèvement sanguin ou d'une analyse d'urine.

La créatinine a été effectuée sur automate Abbott Architect C 4000.

III.6.7. Hémoglobine glycosylée A1C

L'hémoglobine glyquée (ou HbA1c) est le reflet de la glycémie. Tandis que la glycémie capillaire et la glycémie à jeun sont des instantanés de l'état glycémique, l'HbA1c permet, par un dosage sanguin, d'évaluer l'équilibre glycémique sur une plus longue période (environ deux à trois mois).

III.6.8. Les transaminases (TGO et TGP)

• **TGO** (GLUTAMATE-OXALOACETATE-TRANSAMINASE) est une enzyme glycoprotéique présente dans le cytoplasme et les mitochondries. Son élévation est le reflet d'une lésion cellulaire et se rencontre dans les maladies cardiaques, les affections hépatobiliaires et les atteintes musculaires.

• **TGP** (GLUTAMATE-PYRUVATE TRANSAMINASE) est une enzyme cytosolique caractéristique du foie. Sa libération dans le milieu extracellulaire est donc le signe d'une atteinte hépatique, plus précoce et plus spécifique que la TGO.

III 6.9. Urée sanguin

L'urée est un produit de la dégradation des protéines qui est éliminé par les urines. Les taux d'urée dans le sang sont donc un reflet de la fonction rénale, et, dans certaines conditions,

de l'apport alimentaire en protéines ainsi que du fonctionnement du foie. Toutefois, on a généralement recours au dosage de la créatinine sanguine et au calcul du taux de filtration glomérulaire estimé plutôt qu'au dosage de l'urée pour évaluer la fonction rénale.

L'urée sanguine a été effectuée sur automate Abbott Architect C 4000.

III.6.10. Ionogramme

L'ionogramme sanguin est le dosage dans le sang des ions ou électrolytes : sodium (Na⁺), potassium (K⁺), chlore (Cl⁻), parfois associés aux bicarbonates (HCO₃⁻), dans le plasma ou le sérum.

III.6.11. TP

Le taux de Prothrombine (TP), ou temps de Quick, est un examen qui évalue une partie de la coagulation sanguine. Dosé pour surveiller l'activité d'un traitement anticoagulant ou des troubles hémorragiques pour explorer la coagulation sanguine.

III.6.12. L'INR (International Normalized Ratio)

Est un examen de laboratoire réalisé à partir d'un prélèvement sanguin. Il sert à mesurer la vitesse de coagulation du sang (taux de prothrombine) et permet ainsi aux patients sous anticoagulants, notamment traités par l'antivitamine K, d'obtenir des résultats très précis. En résumé, l'INR permet donc de mesurer l'effet thérapeutique d'anticoagulants.

III.6.13. La glycémie à jeun

Est le dosage dans le sang du taux de glucose, cette analyse se fait par une prise de sang effectuée en laboratoire.

La glycémie a été effectuée sur automate Abbott Architect C 4000.

III.6.14. La vitamine D

Est en réalité une (pro)hormone, d'origine double, l'une endogène (action du rayonnement solaire sur la peau), l'autre exogène (alimentation). Dans le foie, la vitamine D est convertie en 25-hydroxyvitamine-D (25-OH-D) qui ensuite, dans le rein, est hydroxylée pour former la 1,25-OH-D, dont le rôle principal est le maintien d'une calcémie et d'une phosphorémie optimales permettant une minéralisation osseuse et une activité neuromusculaire adéquates.

III.6.15. Les triglycérides

Font partie comme le cholestérol des composés lipidiques ou graisses de l'organisme. Ils constituent la principale réserve énergétique de l'organisme et sont donc bénéfiques pour rester en forme, à condition que les taux dans le sang soient dans la normale.

Le triglycéride a été effectué sur automate Abbott Architect C 4000.

III.6.14. Le cholestérol total

Est un lipide (acide gras) indispensable au bon fonctionnement de l'organisme. Il circule dans le sang et est nécessaire à la structure des membranes de nos cellules ainsi qu'à la fabrication d'hormones. Correspond à l'ensemble des formes de cholestérol contenues dans notre sang. Il comprend ainsi le cholestérol LDL et le cholestérol HDL.

Le cholestérol total été effectué sur automate Abbott Architect C 4000.

III.6.15. La bilirubine

Est un pigment de couleur jaune présent dans la bile et en faible quantité dans le sang. Une accumulation de bilirubine dans l'organisme se traduit par une jaunisse. Une bilirubine élevée peut être le signe d'une hépatite.

III.6.16. La glycémie

Est la concentration de glucose dans le sang, ou le plus souvent dans le plasma sanguin. Elle est mesurée en général en millimoles de glucose par litre de sang, rarement en milligrammes de glucose par décilitre de sang, ou encore en gramme de glucose par litre de sang. La glycémie été effectué sur automate Abbott Architect C 4000.

III.6.17. TSH3

La thyroïdostimuline ou thyroïde-stimulating hormone (TSH), est une hormone sécrétée par l'hypophyse, petite glande située en arrière des fosses nasales, et qui a pour effet de stimuler la thyroïde pour qu'elle sécrète les hormones thyroïdienne, T3 et T4, indispensables à de nombreuses fonctions de l'organisme.

TSH3 a été effectué sur l'automate Abbott ARCHITECT i1000 sr.

III.6.18. Troponine

Est une substance protéique qui entre dans la constitution des fibres musculaires et régule leur contraction, y compris au niveau du muscle cardiaque.

III.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 IV :

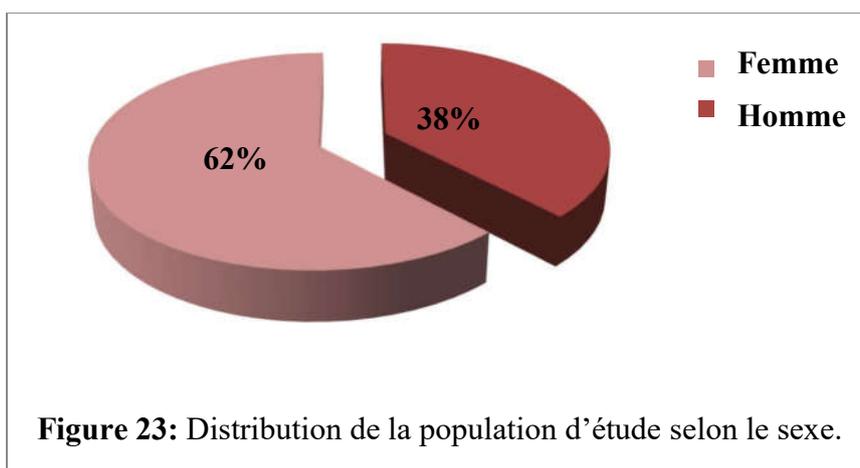
Résultats

et

discussion

1. Patients et donnés cliniques

De façon globale, notre étude incluait 181 cas confirmés de SRAS-COV-2 par des tests sérologiques. Parmi ces patients, 69 étaient des femmes (38%) et 112 étaient des hommes (62%) (Fig. 23). Les fréquences de différentes données cliniques sont représentées dans les tableaux et les graphes ci-après.



En ce qui concerne l'ensemble de nos patients, à travers l'analyse des données recueillies, nous avons constaté que la tranche d'âge la plus touchée était la tranche d'âge 18- 40 ans, suivie de la tranche d'âge moyen (41-60 ans) et enfin la tranche d'âge de plus de 60 ans est la moins touchée. Nous avons également noté une prédominance masculine parmi ces patients dans les trois tranches d'âges étudiées (Tableau 1, Fig 24).

Tableau 1: Nombre des cas du COVID-19 selon les tranches d'âge.

Tranche d'âge (année)	Nombre total des cas (181)	Femmes	Hommes
18-40	75 (41,44%)	32 (17,68%)	43 (23,76%)
41-60	61 (33,70%)	21 (11,60%)	40 (22,10%)
>61	45 (24,86%)	16 (8,84%)	29 (16,02%)

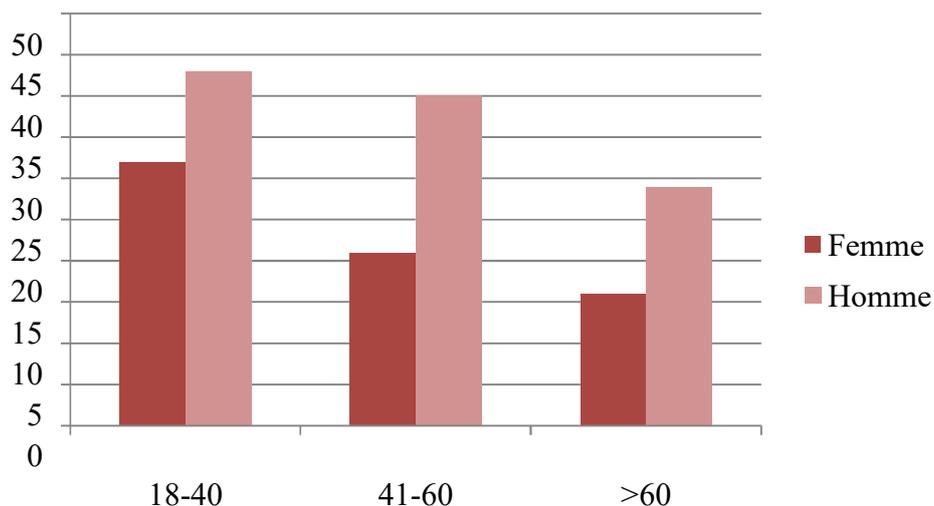


Figure 24: Répartition des cas du COVID-19 selon les tranches d'âge.

Comme résultat principal, notre étude a montré que il semble que le SRAS-COV-2 affecte préférentiellement des patients de sexe masculin. Ceci est cohérent avec l'étude de Meng et al. qui montré que ce virus affecte bien les hommes à cause de nombreux facteurs (Meng et al., 2020). Cette susceptibilité masculine sera expliquée plus loin dans ce travail.

Au vue de ce résultat, nous constatons que des sujets dont l'âge est moins élevé sont les plus affectés. Ceci se contrarie avec des études précédemment rapportées et qui démontraient que ce virus affectait plutôt des sujets plus âgés (moyenne d'âge de 40-60 ans) (Chen et al., 2020 ; Feng et al., 2020 ; Li et al., 2020). Cette contradiction pourrait être due au fait que nos patients n'était pas des patients admis en hôpital (patients dont l'infection était communautaire) et donc leur état de santé n'était pas préoccupante.

D'autre part, en ce qui concerne la réponse immunitaire par des immunoglobulines, nos résultats ont révélé que pour tous les échantillons analysés, les taux d'IgM variaient de (1.031 AU/ml à 30 AU/ml) avec une moyenne de $(3.34 \pm 3.83 \text{ UA/ml})$, tandis que les taux d'IgG variaient de 0 AU/ml à 0.998 AU/ml (avec une moyenne de $0.32 \pm 0.27 \text{ UA/ml}$) et qui étaient quand à elle des valeurs considérées comme nulles car ne dépassant pas la valeur seuil. Ceci prouve que l'ensemble de nos patients étaient bien dans la phase aigüe de l'infection (infection récente) . De plus, même si en moyenne les taux de polynucléaires neutrophiles, des monocytes et des lymphocytes ne dépassaient pas la valeur seul, les résultats obtenus révèlent que le taux de ses paramètres était anormalement élevé chez plus de 40% des patients testés, ce qui démontre une implication d'une réponse immunitaire contre le SARS-CoV2 outre la réponse par des immunoglobuline de type IgM. En ce qui concerne les paramètres biochimiques, nos résultats démontrent un taux anormal de CRP,

Chapitre IV: Résultats et discussion

dépassant largement la valeur normale maximale de 5 mg/l, avec une moyenne de $(38.21 \pm 45.50 \text{ g/L})$. De plus, chez 15 patients, le taux de Ferritine était supérieur à la valeur normale de 200 ng/ml, avec une moyenne de $(391.94 \pm 353.43 \text{ ng/ml})$. En ce qui concerne le D-dimère, notre étude révélait que des concentrations de D- dimères étaient élevées chez nos patients $(701.07 \pm 744.86 \text{ ng/ml})$. De même, 8 patients présentaient un taux de lactate déshydrogénase (LDH) supérieur à la valeur normale de 220 ul/l, avec une moyenne de $(224.61 \pm 85.68 \text{ UI/l})$. Aussi, le taux de glycémie à jeûne était très élevé par rapport à la valeur normale, qui se cantonne entre (0.70 et 1.10 g/l) chez 7 patients, avec une moyenne $(1.47 \pm 0.81 \text{ g/l})$. D'autre part, nous avons constaté que le niveau de vitamine D est largement faible chez le seul patient pour lequel ce paramètre a été dosé (16.3 µg/l). Enfin, un patient avait un taux de Troponine cardiaque ultrasensible qui dépassait la valeur normale maximale pour un adulte (38 mg/l), avec une moyenne de (130.23 mg/l) (Tableau 2).

Tableau 2: Paramètres cliniques des patients.

Paramètres	Fréquence	Moyenne \pm SD	Seuil
Nombre de patients	181	/	/
Femme	69	/	/
Homme	112	/	/
Age	/	48.26 \pm 18.10	/
Taux IgM (AU/ml)	181	3.34 \pm 3.83	>1
Taux IgG (AU/ml)	0	0.32 \pm 0.27	>1
Lymphocytes (55)	24	25.15 \pm 11.69	20-40
P. neutrophiles (55)	22	67.02 \pm 13.84	45-70
Monocytes (55)	22	7.05 \pm 7.61	3-12
Basophiles (55)	0	0.34 \pm 0.16	0-1
Eosinophiles (55)	23	1.24 \pm 1.39	0.5-5
Leucocytes urinaires (4)	3	/	/
CRP (54) (mg/l)	39	38.21 \pm 45.50	0-5
D.dimère (28) (ng/ml)	14	701.07 \pm 744.86	<500
Ferritine (30) (ng/ml)	15	391.94 \pm 353.43	15-350
Glycémie à jeun (13)	7	1.47 \pm 0.81	0.70-1.10
Hémoglobine glycolyse (5)	5	7.32 \pm 2.11	4.2-6
Troponine I cardiaque ultrasensible (6)	1	130.23	38
Urée sanguine (18) (g/l)	8	0.85 \pm 1.67	0.13-0.52
LDH (22) (ul/l)	8	224.61 \pm 85.68	125-220
Créatininémie (20) (mg/l)	2	10.90 \pm 7.34	5.7-14

Chapitre IV: Résultats et discussion

Globule blanc (55) (Milliers/ μ l)	12	8.29 \pm 4.97	3.8-11
Globule rouges (55) (Millions/ μ l)	5	4.80 \pm 0.59	3.8-6
Hémoglobine (55) (g/dl)	16	13.59 \pm 2.05	11.5-18
Hématocrite (55) %	7	40.95 \pm 5.17	34-57
VGM (55) (fl)	11	84.93 \pm 10.63	75-98
TCMH (55) (pg)	11	28.58 \pm 3.35	26-34
CCMH (55) (g/l)	3	33.42 \pm 1.92	31-36
RDW (55) %	1	12.77	10.5-16
Plaquettes (55) (Millier/ μ l)	1	232.92 \pm 67.89	120-400
VMP (55) (fl)	2	9.59 \pm 2.14	6.5-13.5
Vs 1 heure (23) (mm)	16	34.69 \pm 28.42	4-10
Vs 2 heure (23) (mm)	15	41.91 \pm 31.44	7-20
K (19) (mm)	6	3.88 \pm 0.56	3.60-5.5
Na (19) (mm)	3	138.56 \pm 3.76	135-155
Cl (18) (mm)	12	105.72 \pm 5.03	95-107
TP (2) %	0	99 \pm 1.41	80-100
Vitamine D(1) (ng/ml)	1	16.3	30-100
INR (2)	2	1.005 \pm 0.007	
TGO (2) (AU/l)	3	25.5 \pm 2.12	0-45
TGP (2) (AU/l)	2	32.5 \pm 45.96	0-55
TSH3 (4) (μ UI/ml)	0	1.22 \pm 0.86	0.250-5
Triglycérides (1) (g/l)	0	0.55	<1.5
Cholestérol total (1) (g/l)	1	1.32	1.5-230
Diurèse (1)	0	1000	
Concentration des protéines urinaires (1)	0	722.44	
Protéines urinaires de 24 heures (1)	1	722.44	
Lipase (1)	0	18	
Glycémie à jeun à T0 (1)	1	0.77	
Glycémie à 60min (1)	0	1.72	
Glycémie à 120 (1)	0	1.53	
Densité (4)	0	1021.25	
pH des urines (4)	4	5.125 \pm 0.25	
Glucose (4)	2	/	/
Sang (4)	1	/	/
Protéiné (4)	2	/	/
Acétone (4)	1	/	/
Bilirubine (4)	0	/	/
Urobilinogènes (4)	1	/	/
Nitrites (4)	1	/	/
Anti HIV (5)	0	/	/

Chapitre IV: Résultats et discussion

Anti HCV (5)	0	/	/
Anti HBS(2)	0	/	/

CRP : la protéine C réactive, LDH : lactate déshydrogénase, K :potassium, Na :sodium, Cl :chlore, 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, TSH3 : Hormone Thyroé Stimulante, HIV: human immunodeficiency virus ,anti HCV: hépatite C virus , anti HBS: anticorps de surface du virus de l'hépatite B.

La réponse immunitaire normale contre la majorité des virus impliquent une phase de confinement rapide induite par des composants immunitaires innés. Le premier comprend les interférons antiviraux de type I (IFN) et l'activation des macrophages et des neutrophiles qui mène à la production de cytokines pro- inflammatoires et de cellules NK. D'autre part, la réponse immunitaire adaptative antivirale impliquent une attaque coordonnée adaptée au virus par des cellules T CD8+ et CD4+ spécifiques à l'antigène qui orchestrent la réponse immunitaire contre les virus (**Ortiz-Prado et al., 2020**). Concernant les autres paramètres étudiés, nos résultats montraient que la protéine C réactive (CRP) était très élevée , La CRP est un biomarqueur sensible pour une variété de maladies inflammatoires, telles que l'infection et les lésions des tissus. Ce réactif de phase aigue est activé par IL-6 et généré par le foie. La plupart des personnes souffrant de maladies inflammatoires exhibaient des niveaux élevés de CRP. Selon une étude menée par Tan et al., les auteurs ont démontré que les taux de CRP élevés dans le sang sont une indication fiable de la présence et de la gravité de l'infection à SARS-COV-2 (**Tan et al., 2020**).

De plus, le taux de Ferritine était supérieur à la valeur normale, Il est précédemment démontré que la ferritine est élevée dans les conditions inflammatoires. L'hyperferritinémie étant une réaction aiguë clé utilisée par les cliniciens comme marqueur de la réponse thérapeutique (**Kernan and Carcillo, 2017**). Cependant, des études récentes suggèrent que des niveaux accrus de ferritine circulante peuvent non seulement refléter une réponse aiguë, mais aussi jouer un rôle critique dans l'inflammation en contribuant au développement d'une tempête de cytokines (**Kernan and Carcillo, 2017**). Selon Shoenfeld et al., le tableau clinique des cas critiques de COVID-19 ressemble au syndrome d'activation des macrophages, qui est couramment associé à des niveaux élevés de ferritine ou même à une tempête de cytokines. La chaîne H de la Ferritine pourrait être importante pour activer les macrophages afin d'augmenter la sécrétion des cytokines inflammatoires observées chez les patients atteints de COVID-19 (**Shoenfeld, 2020**).

En ce qui concerne le D-dimère, notre étude révélait que des concentrations de D-

Chapitre IV: Résultats et discussion

dimères étaient élevées chez nos patients . Selon des études antérieures, l'augmentation du D-dimère est le changement le plus sensible des paramètres de coagulation dans la COVID-19, ce qui indique un risque accru de thrombose (**Giulia et al., 2021**). C'est un produit de dégradation de la fibrine qui est un fragment de protéine relativement petit présent dans le sang après la dégradation des caillots sanguins par la fibrinolyse. La détermination des concentrations de D-dimères circulants est un test sensible dans la pratique clinique pour diagnostiquer les états thrombotiques, y compris l'embolie pulmonaire (**Panagiotis et al., 2020**).

De plus, un taux de lactate déshydrogénase (LDH) supérieur à la valeur normale , LDH une enzyme présente dans presque tous les cellules humaines, y compris celles des poumons, du cœur, du foie, des reins et de la moelle osseuse, qui catalyse également la conversion du pyruvate en lactate à l'intérieur des cellules. Des niveaux élevés de LDH dans le sang résultent de dommages à l'un des nombreux types de cellules qui expriment la LDH. Les patients COVID-19 gravement malades ont souvent une augmentation de la LDH (**Effat et al., 2023**).

Aussi, le taux de glycémie à jeûne était très élevé par rapport à la valeur normale, Certaines études ont montré que l'hyperglycémie est due à des changements de style de vie et en raison de l'auto-isolement, la distanciation sociale, l'activité physique réduite et une mauvaise alimentation. Ces changements peuvent entraîner une résistance à l'insuline, ce qui peut entraîner une augmentation des voies inflammatoires et l'émergence du diabète. De plus, les infections virales peuvent avoir un effet direct sur le pancréas. Des études antérieures ont signalé une inflammation aiguë du pancréas causée par des virus (**Khunti et al., 2021**), en plus de l'existence d'une relation entre l'infection par le SRAS-COV 2 et le récepteur ACE2. En tant que site de liaison et point d'entrée du SRAS-CoV-2, le récepteur ACE2 est fortement exprimé dans les poumons, le foie, le cerveau, le placenta et le pancréas. Le SRAS-CoV-2 infecte le pancréas par ce récepteur, ce qui entraîne des dommages au pancréas avec altération subséquente de la sécrétion d'insuline et le développement d'une hyperglycémie (**Al- kuraishy et al., 2021**).

D'autre part, nous avons constaté que le niveau de vitamine D est largement faible La carence en vitamine D a longtemps été associée à une fonction immunitaire réduite qui peut conduire à une infection virale. Plusieurs études ont démontré que la carence en vitamine D est associée à une augmentation du risque d'infection par la COVID-19. Agissant à la fois sur l'immunité innée et acquise, cette vitamine augmente l'activité antimicrobienne, en relation avec les macrophages et les monocytes (**Arthur, 2021**). Elle agit également sur l'expression des gènes, permettant une diminution des cytokines pro-

Chapitre IV: Résultats et discussion

inflammatoires (interleukines IL12 et IL23) et une augmentation des molécules inhibitrices (IL10 et facteur de nécrose tumorale TNF- alpha). En termes d'immunité acquise, elle augmente l'apoptose des cellules B et réduit la production d'immunoglobulines de type M et G. Enfin, elle joue un rôle important dans la réponse des cellules T par la stimulation ou l'inhibition des cytokines **(Gibbons et al., 2022)**.

Enfin, un taux de Troponine cardiaque ultrasensible qui dépassait la valeur normale Dans l'étude menée par Guo et al., les concentrations plasmatiques de Troponine présentaient une corrélation linéaire positive et significative avec les concentrations plasmatiques de protéines C réactives à haute sensibilité, ce qui indique que les lésions myocardiques peuvent être étroitement associées à la pathogénèse inflammatoire au cours de l'évolution de la maladie. Des niveaux élevés de cytokines circulantes conduisent également à la reprogrammation fonctionnelle des cellules endothéliales. En effet, il est suspecté que les cellules endothéliales jouent un rôle principal dans la réponse inflammatoire dans les infections virales. La réponse inflammatoire systémique avec l'orage de cytokines est une cause plausible de lésion myocardique dans les phases tardives de la maladie, habituellement associée au syndrome de détresse respiratoire aiguë **(Guo et al., 2020)**.

2. Comparaison des paramètres cliniques selon le sexe

Dans cette partie de travail, nous avons comparé les paramètres biologiques chez les patients de sexe masculin et de sexe féminin. L'objectif était d'étudier l'impact potentiel du sexe sur ces paramètres. Comme exposé au début de ce chapitre, nos résultats démontraient une susceptibilité élevée de l'infection à SARS CoV 2 chez les hommes par rapport aux femmes. Après avoir comparé les niveaux d'IgM ainsi que d'autres paramètres biochimiques et sérologiques chez les femmes par rapport aux hommes, nos résultats montraient que la réponse immunitaire par des IgM est légèrement plus élevée chez les hommes que chez les femmes. Les taux pour les hommes étaient de 3.43 ± 3.82 AU/ml tandis que les taux pour les femmes étaient de 3.20 ± 3.86 AU/ml. Cette différence reste néanmoins non statistiquement significative ($P = 0.70$). D'autre part, les résultats obtenus révélaient que les taux de la ferritine, d'hémoglobine glycolyse, d'hématocrite, d'hémoglobine étaient significativement plus élevés chez les hommes que chez les femmes ($P = 0.02$, $P = 0.0015$, $P = 0.0024$, $P = 0.02$ respectivement). Aussi les globules rouge est plus élevé chez les hommes que chez les femmes ($P=0.06$). (Tableau 3).

Chapitre IV: Résultats et discussion

Tableau 3: La comparaison des paramètres cliniques selon le sexe.

Paramètres	Hommes	Femmes	P-value
Cas	112	69	/
Age (112/69)	49.61 ± 18.33	46.07 ± 17.63	0.20
Taux IgM (112/69) (AU/ml)	3.43 ± 3.82	3.20 ± 3.86	0.70
Taux IgG (112/69) (AU/ml)	0.34 ± 0.29	0.30 ± 0.23	0.46
Lymphocytes (36/19)	24.02 ± 11.30	27.28 ± 12.41	0.07
P. neutrophiles (36/19)	68.25 ± 13.46	64.70 ± 14.63	0.09
Monocytes (36/19)	6.06 ± 4.15	8.92 ± 11.61	0.18
Basophiles (36/19)	0.35 ± 0.16	0.31 ± 0.17	0.39
Eosinophiles (36/19)	1.33 ± 1.47	1.07 ± 1.25	0.51
Leucocytes (3/1)	2	1	0.50
CRP (34/19) (mg/l)	39.99 ± 46.92	35.02 ± 43.90	0.70
D.dimer (16/12) (ng/l)	733.53 ± 780.31	657.79 ± 726.60	0.74
Ferritine (17/13) (ng/ml)	506.89 ± 412.83	241.63 ± 177.32	0.02
Glycémie à jeun (7/6) (g/l)	1.78 ± 0.98	1.11 ± 0.36	0.14
Hémoglobine glycolyse (2/3)	9.45 ± 1.48	5.9 ± 0.55	0.02
LDH (13/15) (ul/l)	225.70 ± 77.40	223.03 ± 101.39	0.93
Créatininémie (12/8) (mg/l)	12.78 ± 8.84	8.09 ± 2.87	0.16
Globule blanc (36/19) (Milliers/ μ l)	8.88 ± 5.69	7.16 ± 3.01	0.22
Globule rouges (36/19) (Millions/ μ l)	4.91 ± 0.62	4.60 ± 0.51	0.06
Hémoglobine (36/19) (g/dl)	14.20 ± 1,77	12.42 ± 2.07	0.0015
Hématocrite (36/19) %	42.46 ± 4.98	38.13 ± 4.37	0.0024
VGM (36/19) (fl)	86.82 ± 8.48	81.35 ± 13.36	0.06
TCMH (36/19) (pg)	29.06 ± 3.46	27.66 ± 3.006	0.78
CCMH (36/19) (g/l)	33.7 ± 2.11	32.9 ± 1.39	0.14
RDW (36/19) %	12.69 ± 1.51	12.94 ± 1.19	0.53
Plaquettes (36/19) (Milliers/ μ l)	222.22 ± 73.24	253.21 ± 52.29	0.10
VMP (36/19) (fl)	9.42 ± 2.53	9.90 ± 1.04	0.43

Chapitre IV: Résultats et discussion

Vs 1 heure (16/7) (mm)	35.12 ± 32.40	33.71 ± 18.31	0.91
Vs 2 heure (16/7) (mm)	43.5 ± 35.68	38.28 ± 20.51	0.72
Urée sanguin (12/6) (g/l)	1.16 ± 2.007	0.23 ± 0.15	0.28
K (9/10) (mm)	4.07 ± 0.56	3.71 ± 0.54	0.17
Na (9/10) (mm)	138.62 ± 3.76	138.52 ± 3.96	0.95
Cl (8/10) (mm)	104.73 ± 5.51	106.71 ± 4.61	0.41
TP (0/2) %	/	99 ± 1.41	/
INR (0/2)	/	1.005 ± 0.007	/
Vitamine D (0/1) (ng/ml)	/	16.3	/
TGO (2/0) (UI/l)	25.5 ± 2.12	/	/
TGP (2/0) (UI/l)	32.5 ± 45.96	/	/
TSH3 (2/2) (µUI/ml)	0.91 ± 0.25	1.53 ± 1.32	0.58
Troponine I cardiaque ultrasensible (5/1)	159.07 ± 287.27	14.9	/
Triglycérides (1/0) (g/l)	0.55	/	/
Cholestérol total (1/0) (g/l)	1.32	/	/
Diurèse (1/0)	1000	/	/
Concentration des protéines urinaires (1/0)	722.44	/	/
Protéines urinaires de 24 heures (1/0)	722.44	/	/
Lipase (1/0)	18	/	/
Glycémie à jeun à T0 (0/1)	/	0.77	/
Glycémie à 60min (0/1)	/	1.72	/
Glycémie à 120 (0/1)	/	1.53	/
Densité (3/1)	1025 ± 8.66	1010	/
pH (3/1)	5.16 ± 0.28	5	/
Protéiné (3/1)	2	0	0.24
Acétone (3/1)	1	0	0.50
Bilirubine (3/1)	0	0	/
Urobilinogènes (3/1)	1	0	0.50
Nitrites (3/1)	1	0	0.50
Anti HIV (4/1)	0	0	/
Anti HCV (4/1)	0	0	/
Anti HBS (1/1)	0	0	/

CRP : la protéine C réactive, LDH : lactate déshydrogénase, K :potassium, Na :sodium, Cl :chlore, 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, TSH3 : Hormone Thyroé Stimulante, HIV: human immunodeficiency virus ,anti HCV: hepatitis C virus , anti HBS: anticorps de surface du virus de l'hépatite B.

la cause de cette susceptibilité élevée chez les hommes est probablement due à des comportements spécifiques liés à la santé, car les hommes sont plus enclins à fumer et être de gros buveurs que les femmes (Vitale et al., 2009). À l'échelle mondiale, les hommes souffrent davantage de comorbidités que les femmes, ce qui les expose à un risque plus élevé de maladies graves. De plus, des études antérieures ont suggéré que les femmes suivent plus efficacement les pratiques d'hygiène des mains et de port de masque

(**Hannah et al., 2021**). Selon Ghale-Noie et al , plusieurs mécanisme sont proposes pour expliquer la lymphopénie dans le contexte de l'infection par le SARS-CoV-2, notamment la liaison directe du virus aux récepteurs ACE2 des lymphocytes, la destruction des organes lymphatique par les particules viral, le dérèglement des cytokines inflammatoires telles que l'interleukine (IL)-6, le facteur de nécrose tumorale (TNF)-a et d'autre cytokines pro-inflammatoires entraîne l'apoptose des lymphocytes, et les troubles métaboliques produisent des molécules métaboliques telles que l'acidémie hyperlactique, qui inhibe la prolifération des lymphocytes. De plus, des réactions leuco/érythroblastique ont été observées chez certains patients infectés (**Ghale-noie et al ., 2021**). Les infections virales différentes chez les hommes par rapport aux femmes avec en particulier une plus faible susceptibilité chez ces dernières (**Ghosh and Klein, 2017**). Les femmes ont une réponse immunitaire plus efficace, intense et prolongée à la fois vis-à-vis de l'immunité humorale mais aussi cellulaire. L'estradiol stimule la réponse humorale en cas d'infection virale en induisant des niveaux élevés d'anticorps. Par ailleurs des travaux ont montré que cette réponse immunitaire différait en fonction des phases du cycle menstruel (**Mckinnon et al., 2020**). L'utilisation de contraception estroprogestative ou de traitement estrogénique de ménopause pourraient ainsi avoir un impact positif sur cette immunité. À l'inverse la testostérone exerce des effets d'inhibition de certains paramètres de l'immunité contribuant à expliquer cette différence de ce genre (**Ruggieri et al., 2018**). Néanmoins, à la lumière de nos résultats, il semblerait que les femmes disposent d'une réponse immunitaire puissante qui serait basée sur des mécanismes cellulaires plutôt que sur des immunoglobulines. De plus, une autre étude réalisée par Ishaq et al., a démontré que les femmes exprimaient un taux d' IgM supérieur aux hommes ce que est contradictoire avec ce que nous avons trouvé (**zeng et al., 2020 ; Xiang et al., 2020**) . Cette différence peut s'explique par le fait que chez nos sujets de sexe féminin la réponse immunitaire adaptative contre le coronavirus était initiée par d'autre mécanismes immunitaire que par des immunoglobulines vu que le nombre des lymphocytes chez nos femmes était en moyenne bien supérieur que celui des hommes (Tableau 3).

Plusieurs études ont montré que la COVID-19 cause une lymphopénie chez les deux sexes. La fréquence et l'activation des lymphocytes T demeurent plus élevées chez les femmes que chez les hommes pendant l'infection au SRAS-CoV-2, même à un âge plus avancé (Takahashi et al., 2020 ; Zhao et al., 2021). C'est parce qu'elles ont un plus grand nombre cellule T CD8+ et CD4+ et des lymphocytes B chez les femelles adultes ce qui explique les différences de gravité et de prévalence de la maladie entre les hommes et les

femmes (Jacobsen and Klein, 2021).

D'autre part, les résultats obtenus révélèrent que les taux de la ferritine, d'hémoglobine glycolyse, d'hématocrite, d'hémoglobine étaient plus élevés chez les hommes que chez les femmes, Cela semble être en accord avec ce qui a été précédemment rapporté dans l'étude de Sadoughi et al. (Sadoughi et al., 2021). Le rôle fonctionnel et le plus important des globules rouges est le transport de l'oxygène des poumons vers les tissus qui fournissent à chaque cellule la quantité d'oxygène (Mohanty et al., 2014). Par conséquent, l'anémie peut jouer un rôle dans la gravité de l'hypoxie tissulaire chez les patients atteints de la COVID-19 (Thomas et al., 2020). Par conséquent, l'altération de l'hémoglobine peut compromettre la capacité de transport de l'oxygène des globules rouges chez les patients atteints de la COVID-19, ce qui entraîne une hypoxie (Cavezzi et al., 2020). Les précurseurs globules rouges sont caractérisés par des besoins extrêmes en fer pour soutenir la synthèse de l'hémoglobine (Muckenthaler et al., 2017). Le métabolisme du fer peut être impliqué dans la pathophysiologie de la COVID-19. Il a été suggéré que le système immunitaire inné pourrait viser à réduire la biodisponibilité du fer afin d'éviter une charge virale en expansion dans la phase aiguë de l'infection. Ceci conduit à l'activation de l'hepcidine, la séquestration du fer dans les cellules, une augmentation des niveaux de ferritine et une diminution de l'hémoglobine, aboutissant à l'hypoxie (Taneri et al., 2020). Ensemble, l'hémoglobinopathie et la non-métabolisme du fer peuvent sérieusement compromettre la capacité des érythrocytes à effectuer le transport entraînant une hypoxie (Cavezzi et al., 2020).

3. Variation des paramètres biologiques selon la phase de l'infection

Dans cette partie, nous avons étudié la variation de la réponse immunitaire par des IgM et des IgG pendant la phase aiguë (IgM positif, IgG négatif) et la phase de convalescence (IgM et IgG positifs) en analysant les niveaux d'IgM et d'IgG dans les deux phases. Nos résultats démontraient que la réponse immunitaire commence par des taux d'IgM relativement modérés en phase aiguë (3.33 ± 3.83 AU/ml en moyenne) et augmentent significativement en phase de convalescence (8.34 ± 8.30 AU/ml en moyenne, $P = 0.0001$). Par contre, les taux d'IgG affichaient des valeurs nulles en phase aiguë, mais qui sont secrétés à des taux largement élevés en phase de convalescence (0.41 ± 0.89 AU/ml, 17.66 ± 3.76 AU/ml $P = 0.0001$). En cette phase, le taux des IgG dépasse largement celui des IgM. De même, les résultats ont montré que les taux de plaquettes étaient beaucoup plus élevés en la phase de convalescence qu'en phase aiguë ($P=0.003$) (Tableau 4).

Chapitre IV: Résultats et discussion

Tableau 4: La comparaison des paramètres cliniques selon les phases.

Paramètre	La phase aigue	La phase convalescence	P-value
Nombre de patients	181	143	/
Femme	69	70	/
Homme	112	73	/
Age	48.26 ± 18.10	51.07 ± 16.43	0.14
Taux IgM (AU/ml)	3.34 ± 3.83	8.50 ± 8.46	0.0001
Taux IgG (AU/ml)	0.32 ± 0.27	17.68 ± 13.75	0.0001
Lymphocytes	25.15 ± 11.69	20.89 ± 14.29	0.19
P. neutrophiles	67.02 ± 13.84	62.74 ± 24.47	0.34
Monocytes	7.05 ± 7.61	4.06 ± 2.73	0.09
Basophiles	0.34 ± 0.16	0.38 ± 0.25	0.41
Eosinophiles	1.24 ± 1.39	1.55 ± 1.69	0.42
CRP (mg/l)	38.21 ± 45.50	373.30 ± 1797.20	0.16
D.dimer (ng/ml)	701.07± 744.86	913.85 ± 1261.86	0.52
Ferritine (ng/ml)	391.94 ± 353.43	289.12 ± 222.01	0.35
Glycémie à jeun (g/l)	1.47 ± 0.81	1.05 ± 0.17	0.23
Hémoglobine glycolyse	7.32 ± 2.11	/	/
LDH (ul/l)	224.61 ± 85.68	172.37 ± 60.35	0.06
Créatininémie (mg/l)	10.90 ± 7.34	7.27 ± 1.60	0.15
Globule blanc (Milliers/ μ l)	8.29 ± 4.97	8.95 ± 3.64	0.58
Globule rouges (Millions/ μ l)	4.80 ± 0.59	4.49 ± 0.78	0.06
Hémoglobine (g/dl)	13.59 ± 2.05	12.62 2.31	0.08
Hématocrite %	40.95 ± 5.17	38.49 ± 6.44	0.09

Chapitre IV: Résultats et discussion

VGM (fl)	84.93 ± 10.63	85.82 ± 7.73	0.73
TCMH (pg)	28.58 ± 3.35	28.26 ± 3.37	0.96
CCMH (g/l)	33.42 ± 1.92	32.70 ± 1.70	0.14
RDW %	12.77 ± 1.40	15.09 ± 6.39	0.01
Plaquettes (Milliers/ μ l)	232.92 ± 67.89	312.6 ± 106.001	0.0003
VMP (fl)	9.59 ± 2.14	9.41 ± 0.84	0.71
Vs 1 heure (mm)	34.69 ± 28.42	49.42 ± 40.54	0.28
Vs 2 heure (mm)	41.91 ± 31.44	49.42 ± 40.54	0.60
K (mm)	3.88 ± 0.56	3.86 ± 0.15	0.95
Na (mm)	138.56 ± 3.76	139.66 ± 2.08	0.63
Cl (mm)	105.72 ± 5.03	105.66 ± 2.51	0.98
TP %	99 ± 1.41	91 ± 91	/
INR	1.005 ± 0.007	1.06 ± 1.06	/
Vitamine D (ng/ml)	16.3 ± 16.3	/	/
TGO (U/l)	25.5 ± 2.12	21 ± 21	/
TGP (U/l)	32.5 ± 45.96	11 ± 11	/
TSH3 (μ U/ml)	1.22 ± 0.86	0.049 ± 0.04	/
Triglycérides (g/l)	0.55 ± 0.55	1.07 ± 1.07	/

résultats démontraient que la réponse immunitaire commence par des taux d'IgM relativement modérés en phase aigüe et augment significativement en phase de convalescence Ceci concorde avec étude de Qin et al., dans laquelle les auteurs démontraient les changements dynamiques dans les concentrations d'IgM et d'IgG contre le SRAS-Cov-2. La cinétique des IgM et des IgG contre le SRAS-CoV-2 chez les patients atteints de COVID-19 est illustrée dans la (Figure 25). Pendant la phase aigüe, la concentration d'IgM du SRAS-CoV-2 était plus élevée que celle des IgG et qui atteignaient un sommet 10 jours plus tôt que la concentration d'anticorps IgG (**Qin et al.,2021**). Les anticorps IgG contre le SRAS-CoV-2 ont maintenu une tendance à la hausse après 20 jours. De plus, Andrea et al. ont démontraient que les niveaux d'anticorps IgM ont atteint leur pic 10 à 12 jours et commençaient à diminué considérablement après 18 jours (**Andrea et al., 2020**). Les IgG contre la COVID-19 quand à eux peuvent persister pendant plus de sept semaines (**Sethuraman et al ., 2020**).

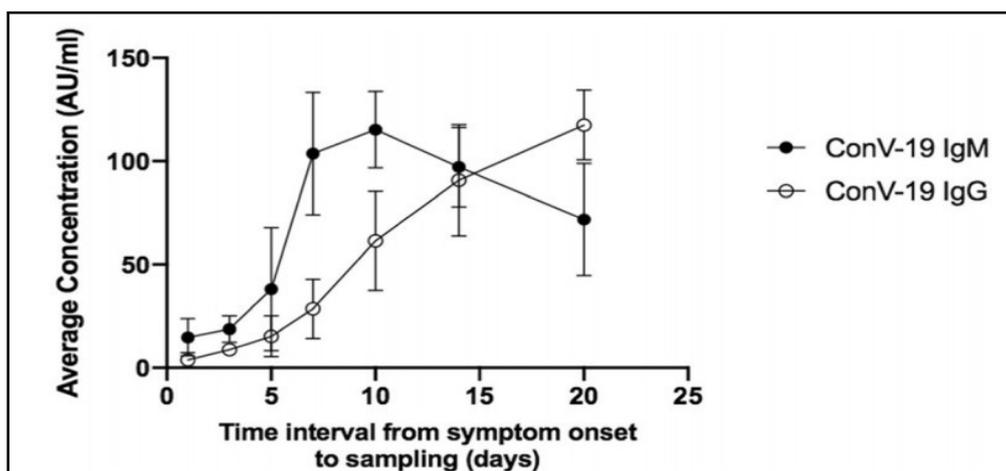


Figure 25: La cinétique des anticorps contre le SRAS-CoV-2 chez les patients atteints de la COVID-19 (Qin et al., 2021).

De même, les résultats ont montré que les taux de plaquettes étaient beaucoup plus élevés en la phase convalescence qu'en phase aiguë. Les plaquettes jouent un rôle important dans la signalisation inflammatoire ainsi que dans la réponse infectieuse (Fitzgerald et al., 2006). En combinant les fonctions de recrutement thrombotique et immunitaire, les plaquettes peuvent aider à concentrer l'hémostase et les réponses immunitaires contre les agents infectieux potentiels pour prévenir l'invasion microbienne (Herter et al., 2014). Les plaquettes interagissent directement avec les virus par l'intermédiaire de divers récepteurs (Assingner, 2014), y compris les récepteurs semblables à Toll (Estevez and Du, 2017 ; Hottz et al., 2018). Bien que les plaquettes soient capables d'engloutir et de regrouper les pathogènes, leur potentiel de destruction microbienne est limité (Herter et al., 2014). Une infection à SARS CoV 2 grave est associée à une activation plaquettaire accrue ainsi qu'à une agrégation plaquettaire-monocyte. Les plaquettes des patients gravement malades atteints de la COVID-19 peuvent induire une expression monocyte de tissu de facteur (TF), ce qui peut amplifier l'inflammation et l'hypercoagulabilité chez ces patients (Hottz et al., 2020).

4. Comparaison des paramètres cliniques selon les vagues (variants)

Nous avons mené une analyse comparative pour tenter d'étudier les variations des paramètres cliniques en fonction du variant du coronavirus responsable de l'infection (lors des différentes vagues). L'objectif principal était d'analyser la réponse immunitaire en relation avec le variant du coronavirus.

Nos résultats ont montré une forte réponse immunitaire que ce soit avec des IgM ou de

Chapitre IV: Résultats et discussion

cellules immunitaires. En effet, les taux d'IgM, des polynucléaires neutrophiles et des éosinophiles semblent, en moyenne, constamment augmenter au fil des trois premières vagues. Ces taux déclinent en quatrième vague contre le variant Omicron (Fig 26, Tableau 5). Cette diminution des taux des IgM en cette quatrième vague est accompagnée par une forte augmentation des lymphocytes et des basophiles (Tableau 5).

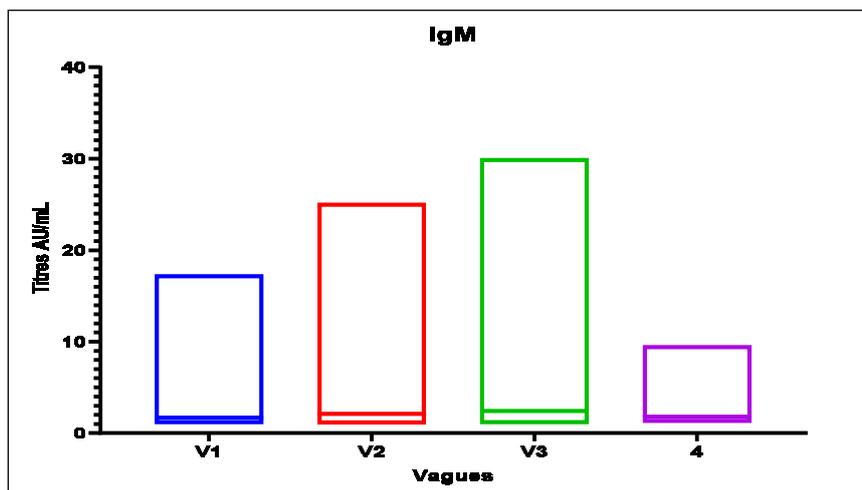


Figure 26: Représentation des niveaux d'IgM dans les vagues d'infection.

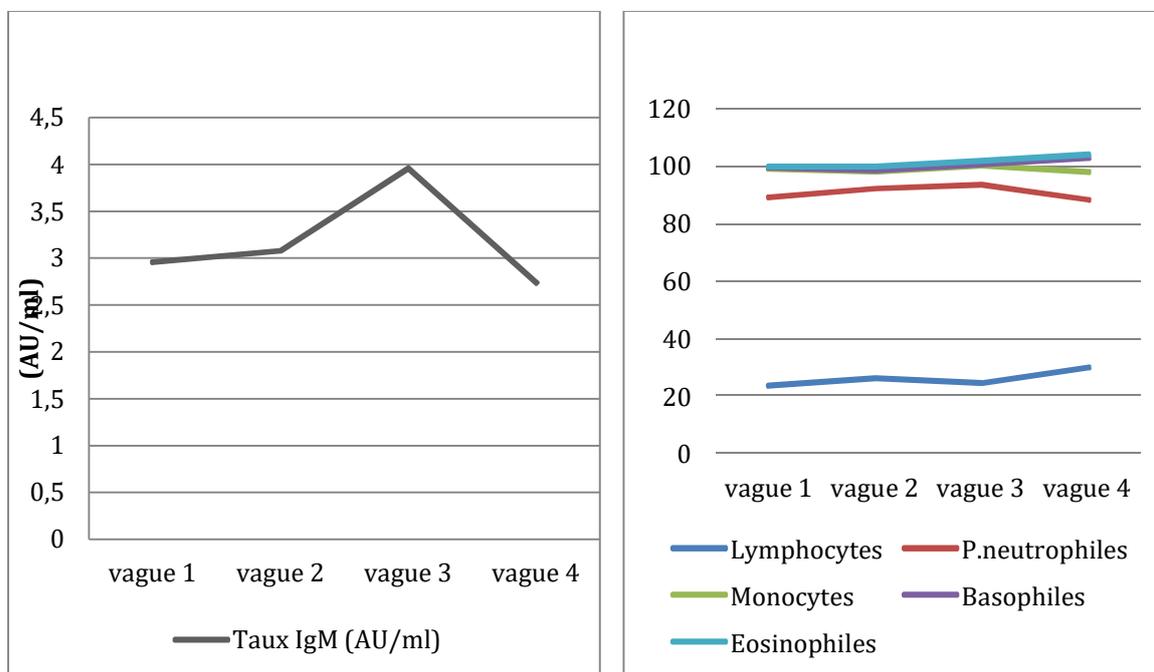


Figure 27: Etude de la réponse immunitaire selon les vagues.

Chapitre IV: Résultats et discussion

Tableau 5: Etude de la réponse immunitaire selon les vagues.

Paramètres	Vague 1 (variant Alpha)	Vague 2 (variant Béta)	Vague 3 (variant Delta)	Vague 4 (variant Omicron)
Nombre des patients	27	82	61	11
Age	47.66 ± 16.21	48.01±18.04	47.57 ± 19.17	55.45 ± 17.54
Taux IgM (AU/ml)	2.96 ± 3.32	3.08 ± 3.39	3,96 ± 4,70	2.74 ± 2.43
Taux IgG (AU/ml)	0.46 ± 0.23	0.32 ± 0.26	0,29 ± 0,29	0.20 ± 0.22
Lymphocytes	23.25 ± 14.70	25.84 ± 10.53	24.09 ± 12.62	29.52 ± 9.56
P. neutrophiles	66.14 ± 16.66	66.57 ± 11.69	69.58 ± 15.10	58.94 ± 13.07
Monocytes	9.9 ± 5.13	5.88 ± 3.66	6.66 ± 10.85	9.72 ± 5.19
Basophiles	0.3 ± 0.14	0.33 ± 0.13	0.32 ± 0.20	4.72 ± 0.14
Eosinophiles	0.4 ± 0.61	1.35 ± 1.52	1.41 ± 1.48	1.22 ± 1.05
CRP (mg/l)	46.28 ± 55.58	43.53 ± 48.95	28.53 ± 39.20	35.03 ± 37.83
D.dimer (ng/ml)	1680.80 ± 1528.48	504.41 ± 399.53	709.38 ± 802.91	646.5 ± 716.29
Ferritine (ng/ml)	519.3 ± 316.06	315.96 ± 323.51	359.02 ± 364.23	1062 ± 1062
Glycémie à jeun (g/l)	1.60 ± 0.35	1.43 ± 1.004	0.91 ± 0.02	2.42 ± 2.42
Hémoglobine glycolyse	5.4 ± 5.4	8.15 ± 3.32	7.45 ± 1.34	/
LDH (ul/l)	191.05 ± 45.83	247.76 ± 118.68	226.62 ± 69.68	/
Créatininémie (mg/l)	24.7 ± 20.32	8.71 ± 2.50	10.51 ± 4.61	8.47 ± 0.92
Globule blanc (Milliers/μl)	6.63 ± 2.74	9.13 ± 5.57	8.54 ± 5.33	6.002 ± 1.58
Globule rouges (Millions/μl)	4.62 ± 0.59	4.79 ± 0.51	4.89 ± 0.65	4.72 ± 0.79
Hémoglobine (g/dl)	13.87 ± 1.64	13.7 ± 1.75	13.47 ± 2.47	13.24 ± 2.23
Hématocrite %	40.7 ± 4.43	41.92 ± 4.90	40.43 ± 5.62	39.68 ± 6.11
VGM (fl)	88.24 ± 3.95	87.56 ± 6.34	81.52 ± 14.51	84.3 ± 8.78
TCMH (pg)	30.04 ± 1.80	28.64 ± 2.96	28.01 ± 4.04	28.78 ± 3.40
CCMH (g/l)	34.05 ± 0.80	28.64 ± 4.90	33.98 ± 2.38	33.34 ± 1.62
RDW %	12.4 ± 0.54	13.004 ± 1.97	12.6 ± 0.97	13.14 ± 0.91
Plaquettes (Milliers/μl)	220.71 ± 67.02	254.33 ± 68.58	216.68 ± 52.83	231.6 ± 114.90
VMP (fl)	9.3 ± 4.26	10.01 ± 0.89	9.08 ± 2.12	10.44 ± 1.88
Vs 1 heure (mm)	36.33 ± 28.50	46.88 ± 36.25	26.11 ± 18.32	16 ± 15.55
Vs 2 heure (mm)	36.33 ± 28.50	53.22 ± 36.34	38.22 ± 28.74	16 ± 15.55
Urée sanguin (g/l)	1.31 ± 1.49	1.19 ± 2.45	0.42 ± 0.26	0.33 ± 0.07
K (mm)	4.14 ± 0.63	3.71 ± 0.71	3.82 ± 0.31	4.02 ± 0.39
Na (mm)	142.4 ± 3.78	136.25 ± 2.66	138 ± 2.73	138.5 ± 3.53
Cl (mm)	107.2 ± 3.63	105.67 ± 7.22	104.4 ± 3.36	105.3 ± 10
TP %	/	/	98 ± 98	100 ± 100
INR	/	/	1.01 ± 1.01	1 ± 1
Vitamine D (ng/ml)	16.3 ± 16.3	/	/	/
TGO (U/l)	/	25.5 ± 2.12	/	/
TGP (U/l)	/	32.5 ± 45.96	/	/
TSH3 (μUI/ml)	0.66 ± 0.09	/	1.09 ± 1.09	/
Troponine I cardiaque ultrasensible	/	302.25 ± 406.37	15.56 ± 14.71	/

Chapitre IV: Résultats et discussion

Triglycérides (g/l)	/	/	/	0.55 ± 0.55
Cholestérol total (g/l)	/	/	/	1.32 ± 1.32
Diurèse	/	/	/	/
Concentration des protéines urinaires	722.44 ± 722.44	/	/	/
Protéines urinaires de 24 heures	722.44 ± 722.44	/	/	/
Lipase		/	18 ± 18	/
Glycémie à jeun à T0	/	/	0.77 ± 0.77	/
Glycémie à 60min	/	/	1.72 ± 1.72	/
Glycémie à 120	/	/	1.53 ± 1.53	/
Densité	1030 ± 1030	/	/	1030 ± 1030
Ph	5.5 ± 5.5	/	/	5 ± 5
Glucose	0	1	/	1
Sang	0	1	/	0
Protéiné	1	1	/	/
Acétone	0	1	/	0
Bilirubine	0	/	/	0
Urobilinogènes	1	/	/	0
Nitrites	1	/	/	0
Anti HIV	0	/	/	0
Anti HCV	0	/	/	0
Anti HBS	/	/	/	0

Ces résultats suggèrent que l'infection par le virus étudié provoque une forte réponse immunitaire, avec des niveaux en moyenne modérés d'IgM et de cellules immunitaires. Cependant, il y a des variations dans la réponse immunitaire au fil des vagues. Ceci pourrait être dû à plusieurs facteurs. Les différentes variantes présentent des différences dans la structure de la protéine de pointe, qui est la cible principale des anticorps et des cellules immunitaires. Cela peut affecter l'efficacité de la réponse immunitaire contre la variante spécifique. De plus, certaines variantes peuvent être plus infectieuses, ce qui signifie qu'elles peuvent provoquer une réponse immunitaire plus forte ou plus faible chez l'hôte. En outre, le temps écoulé depuis l'infection initiale peut affecter la réponse immunitaire. Plus le temps passe, plus l'immunité peut diminuer, ce qui peut également affecter la réponse immunitaire contre les différentes variantes (Torbati et al., 2021). La diminution progressive de l'hémoglobine peut indiquer une anémie qui peut également être associée à l'infection.

5. Comparaison de la réponse immunitaire chez les deux sexes en fonction des vagues d'infection

Nous avons analysé la réponse immunitaire en fonction des différents vagues d'infection et comparé les niveaux d'IgM chez les hommes et les femmes. Nos résultats montraient que pour les quatre vagues étudiées, les femmes ont produit un taux d'IgM en moyenne plus élevé que les hommes contre les deux premiers variants à savoir alpha et bêta, contrairement à Delta et Omicron, où nos résultats démontraient que les taux d'IgM étaient plus élevée chez les homme que chez les femmes (Fig 28; Tableau 6).

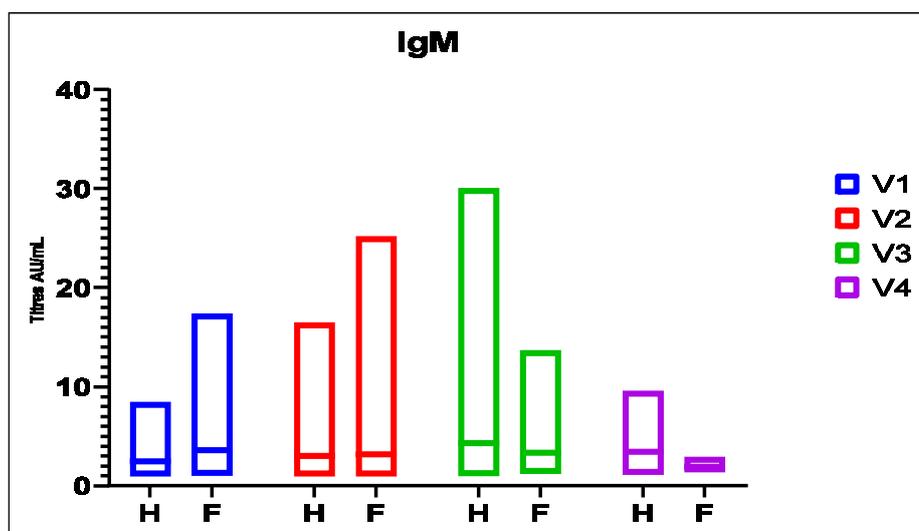


Figure 28: Etude de la réponse immunitaire des IgM chez les femmes et les hommes selon les vagues.

Tableau 6: Etude de la réponse immunitaire des IgM chez les femmes et les hommes selon les vagues

Paramètres	Vague 1 (variant Alpha)	Vague 2 (variant Bêta)	Vague 3 (variant Delta)	Vague 4 (variant Omicron)
IgM (Femme)	3.62 ± 4.71	3.17 ± 4.45	3.31 ± 2.98	1.93 ± 0.56
IgM (Homme)	2.50 ± 1.94	3.03 ± 2.60	4.33 ± 5.44	3.42 ± 3.22

Ces résultats indiquent que la réponse immunitaire peut varier en fonction de l'infection virale et du sexe de la personne. Les niveaux d'IgM sont des marqueurs d'infection primaire et leur variabilité peut refléter la force de la réponse immunitaire. Fait intéressant, la réponse immunitaire des femmes est plus robuste dans les variantes alpha et bêta, qui ont été les

Chapitre IV: Résultats et discussion

premières souches de COVID-19 à se propager dans le monde. La réponse immunitaire des femmes est plus forte que celle des hommes, mais la différence de réponse immunitaire entre les sexes se reflète dans les variables delta et Omicron, ce qui indique que la réponse immunitaire des hommes était traîvive.

6. Etude de la corrélation de la réponse immunitaire selon l'âge et le sexe

Pour étudier un probable influence de l'âge sur la réponse immunitaire par des IgM, nous avons entrepris une analyse en composante principale pour étudier la corrélation entre ces deux paramètres. Les résultats obtenus démontraient l'existence d'une corrélation entre l'âge, le sexe et la réponse immunitaire, notamment le taux d'immunoglobuline M (IgM) lors de la phase aiguë de l'infection. Les résultats de notre analyse ont démontré une corrélation négative entre l'âge et la réponse immunitaire. Il semblerait donc que les personnes plus âgées présentent des taux d'IgM plus ou moins faibles que les sujets jeunes de sorte que le niveau d'IgM chez les personnes de moins de 50 ans étaient en moyenne plus élevés (3.37 ± 4.59) que ceux des personnes de plus de 50 ans (3.30 ± 2.31). (Tableau 7) (Figure 29).

Tableau 7: Matrice de corrélation.

	Homme	Femme	Age	IgM
Homme	1			
Femme	-1	1		
Age	0,095	-0,095	1	
IgM	0,027	-0,027	-0,014	1

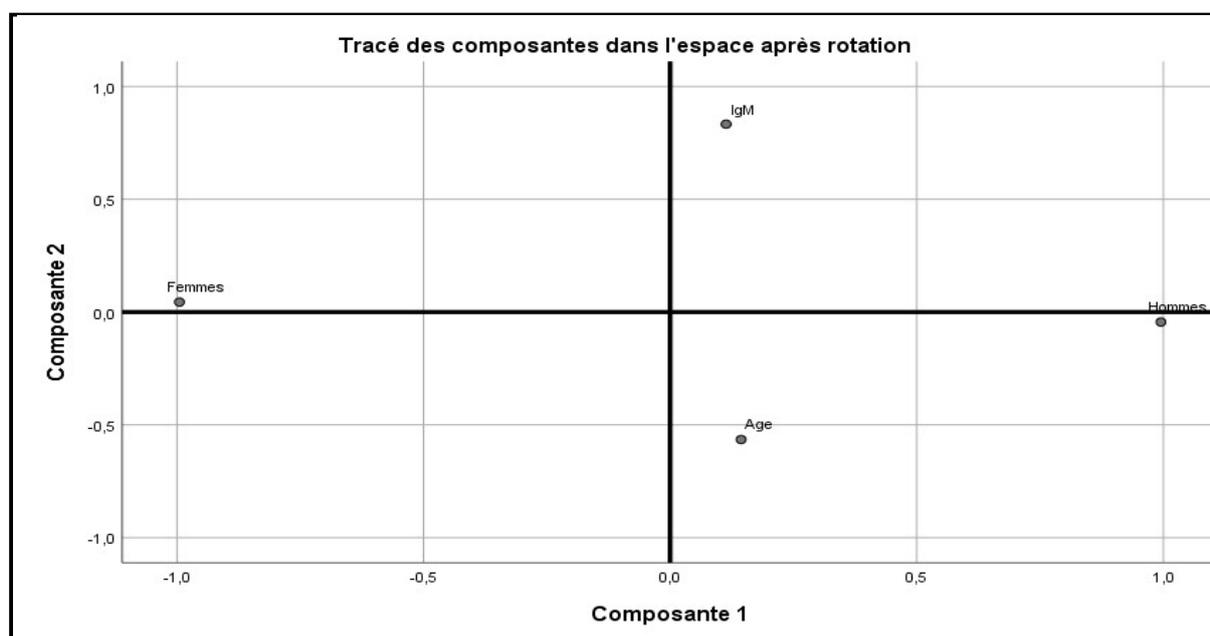


Figure 29: Etude de la corrélation de la réponse immunitaire selon l'âge et le sexe.

Le déclin de la réponse immunitaire lié à l'âge a un impact majeur sur l'état de santé des personnes âgées et est un déterminant de la longévité. Il est bien connu que le vieillissement est associé à un déclin du fonctionnement normal du système immunitaire, ce qui entraîne une susceptibilité accrue à diverses maladies et une longévité réduite (**Hirokawa et al., 2013**).

Conclusion

Conclusion

Conclusion

Le Covid -19 est une maladie respiratoire hautement contagieuse causée par le virus SARS-COV-2. Il a causé une pandémie mondiale, effectuant des millions de personnes dans le monde entier. Le test sérologique est un outil utile pour comprendre la propagation du Covid 19 et pour identifier les personnes qui ont été exposées au virus et qui ont développé une immunité contre celui-ci.

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, l'existence de différence génétiques et hormonaux entre les deux sexes,

De même, un âge supérieur à 40 ans, des taux élevés de glycémie et de D.dimer, 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 préventions doivent être maintenues afin de les protéger contre une future infection et ainsi réduire le nombre de décès lié à la maladie.

Notre étude est néanmoins une étude préliminaire et ces résultats obtenus restent à confirmer par d'autres futures études.

*Référence
bibliographiques*

Référence bibliographiques :

Aakriti G, Mahesh V.M, Kartik S, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nature medicine*. 2020. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0968-3>.

Ackermann M. et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N. Engl. J. Med.* <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2015432> (2020).

Adhikari SP, Meng S, Wu Y-J, et al. Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: a scoping review. *Infect Dis Poverty*. 2020; 9:29.

Adriaan H, Snijder EJ, Kikkert M, van Hemert MJ. Host factors in coronavirus replication. *Curr Top Microbial Immunol* 2018;419:1–42.

Agostini ML, Andres EL, Sims AC, Graham RL, Sheahan TP, Lu X, Smith EC, Case JB, Feng JY, Jordan R, et al. Coronavirus Susceptibility to the Antiviral Remdesivir (GS-5734) Is Mediated by the Viral Polymerase and the Proofreading Exoribonuclease. *MBIO* 2018, 9.

Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, et al. Correlation of chest CT and RT-PCR testing in coronavirus disease 2019(COVID-19) in China: a report of 1014 cases. *Radiology*.2020; 296(2):E32–40. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200642>.

Alessandro S, Shane C. Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19. *Cell* 184, 2021 Elsevier Inc. 861.

Al-kuraishy H, Al-Gareeb A, Alblihed M, Guerreiro S, Cruz- Martins N, Batiha G. COVID-19 in Relation to Hyperglycemia and Diabetes Mellitus . *frontiers in cardiovascular medicine* .doi: 10.3389/fcvm.2021.644095.

Alqahtani JS, Oyelade T, Aldhahir AM, et al. Prevalence, severity and mortality associated with COPD and smoking in patients with COVID-19: a rapid systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2020; 15(5):e0233147.

Amawi H, Abu Deiab G, A Aljabali A, Dua K, Tambuwala M. COVID-19 pandemic: an overview of epidemiology, pathogenesis, diagnostics and potential vaccines and therapeutics 2020.

Référence bibliographiques

Anant Parasher. COVID-19: Current understanding of its pathophysiology, clinical presentation and treatment. *Postgrad Med J* 2020;0:1–9. doi:10.1136/postgradmedj-2020-138577. <http://pmj.bmj.com/>

Andrew G. Harrison, Tao Lin, and Penghua Wang. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. *Trends in Immunology*, December 2020, Vol. 41, No. 12 <https://doi.org/10.1016/j.it.2020.10.004>.

Arun K, Rhema ET, et al. COVID-19: Current trends in vitro diagnostics. *Ind J Clin Biochem.* 2020. <https://doi.org/10.1007/s12291-020-00906-5>.

Astuti I, Ysrafil. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-COV-2): an overview of viral structure and host response. *Clinical research & reviews* 14 (2020) 407-412.

Assinger A. Platelets and infection - an emerging role of platelets in viral infection. *Front Immunol.*2014Dec;5:649.

Azzioune S, Guermiche S, Djebaili L. 2022. Quantification de réponse immunitaire contre le coronavirus dans la region de Ferdjioua-Mila.

Banerjee I, Mohabeer P, Shukla A, Kashyap A, Robinson J. COVID-19: recent advances in epidemiology, virology, etiopathogenesis, clinical trials and vaccine development. *J Biomed Sci* 2020;7(1):18–27.

Bergeron-Caron C, Bigras M et al. Direction des risques biologiques et de la santé au travail, INSPQ . Institut national de santé publique du Québec (INSPQ du Québec).2021

Bhardwaj A et al.(2021),Covid-19: Immunology, Immunopathogenesis and potentialtherapies. <https://doi.org/10.1080/08830185.2021.1883600>

Bikdeli B et al. Pharmacological agents targeting thromboinflammation inCOVID-19: review and implications for future research. *Tromb. Haemost.*<https://doi.org/10.1055/s-0040-1713152> (2020).

Bonny V, Maillard C, Mousseaux , Placais L, Richier Q. COVID-19 : physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages COVID-19: Pathogenesis of a multi-faceted disease. *elsevier masson sas.* <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2020.05.003>.

Cao, W. & Li, T. COVID-19: towards understanding of pathogenesis. *Cell Res.* 30, 367–369 (2020).

Cao X. COVID-19: immunopathology and its implications for therapy. *Nat Rev Immunol* 2020; 20:269–270.

Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, et al., Features, evaluation and treatment coronavirus(COVID-19). Stat pearls [internet]. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing, Jan2020.

Cavaillon J.-M. (2021). La réponse immunitaire à l'agression : le B.A.-BA —système immunitaire inné. Doi :10.1007/s13546-010-0127-9

Cavezzi A, Troiani E, & Corrao S. (2020). COVID-19: Hemoglobin, iron, and hypoxia beyond inflammation. A narrative review. *Clinical Practice*, 10(2), 1271.ctions: synergy of sex hormones and immune responses? *Front Immunol.* 2018;9:2302.

Chaolin H, Yeming W, Xingwang L, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. 2020. Elsevier Ltd.[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).

Cheng C, Lau K, Woo C, and Yuen Y, “Severe acute respiratory syndrome coronavirus as an agent of emerging and reemerging infection,” *ClinMicrobiol Rev.*, Vol. 20,pp. 660-694, 2007

Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol* 2020;92:418–24.

Chen Z-M, Fu J-F, Shu Q, et al. Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus. *World J Pediatr.* 2020; 16:240-246.

Chi Wei-yu et al. Journal of biomedical science (2022).Covid-19 vaccine update : vaccine effectiveness,SARS-CoV-2 variants, boosters, adverse effects, and immune correlates of protection. <https://doi.org/10.1186/s12929-022-00853-8>

Choi Jun Y, Smith D M. SARS-CoV-2 Variants of Concern *Yonsei MedicalJournal* 2021. <https://doi.org/10.3349/ymj.2021.62.11.961>.

Référence bibliographiques

Cohen KW, Linderman SL, Moodie Z, et al. Longitudinal analysis shows durable and broad immune memory after SARS-CoV-2 infection with persisting antibody responses and memory B and T cells. *Cell Rep Med.* 2021;2(7):100354. doi:10.1016/j.xcrm.2021.100354.

Cohen R. et al.(2020), physiopathologie de l'infection à SARS-CoV-2 et de la Covid-19 pour les nuls.

Conte G, Cei M, Evangelista I, The Meaning of D-Dimer value in Covid-19.2021. DOI: 10.1177/10760296211017668.

Crotty S. A brief history of T cell helps to B cells. *Nat Rev Immunol.*2015;15(3):185-189. doi:10.1038/nri3803.

Crotty S. T follicular helper cell biology: a decade of discovery and diseases. *Immunity.* 2019;50(5):1132-1148. doi:10.1016/j.immuni.2019.04.011.

Dan J, Mateus J, Yu K et al. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for greater than six months after infection.bioRxiv. <https://doi.org/10.1101/2020.11.15.383323>.

Danzi GB, Loffi M, Galeazzi G, Gherbesi E. Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: a random association? *Eur Heart J.*2020;41:1858-1858.

De Biasi S, Meschiari M, Gibellini L, Bellinazzi C, Borella R, Fidanza L, et al. Marked T cell activation, senescence, exhaustion and skewing towards TH17 in patients with COVID-19 pneumonia. *Nat Commun.* 2020;11:3434.

Deshpande, C. Tromboembolic findings in COVID-19 autopsies: pulmonary thrombosis or embolism? *Ann. Intern. Med.* <https://doi.org/10.7326/M20-3255> (2020).

Dhama K, Khan S, Tiwari R et al . Coronavirus Disease 2019 –COVID- 19 Clinical Microbiology Reviews 2020. . <https://doi.org/10.1128/CMR.00028-20> .

Duong D. Alpha, Beta, Delta, Gamma: What's important to know about SARS-CoV-2 variants of concern?. *Canadian medical association journal (CMAJ)* 2021 July 12;193:E1059-60. doi:10.1503/cmaj.1095949.

Dylan J, Jean D, Sandrine B. Les coronavirus, ennemis incertains.médecine/sciences 2020 ; 36 : 633-41. <https://doi.org/10.1051/medsci/2020113>.

Référence bibliographiques

- Eguchi S, Kawai T, Scalia R, Rizzo V.** Understanding angiotensin II type1 receptor signaling in vascular pathophysiology. *Hypertension*. 2018;71(5):804-810.
- Elias C, Sekri A, Leblanc P et al** (2021).The incubation period of COVID-19:Ameta-analysis.
- Engelmann, B. & Massberg, S.** Trombosis as an intravascular efector of innate immunity. *Nat. Rev. Immunol.* 13, 34–45 (2013).
- Estevez B, Du X.** New Concepts and Mechanisms of Platelet Activation Signaling. *Physiology (Bethesda)*. 2017 Mar;32(2):162–77.
- Fehr AR, Perlman S.** Coronaviruses. An overview of their replication and pathogenesis. In: *Therapeutic Antibodies*, ume 1282. Berlin/Heidelberg, Germany: Springer; 2015. p. 1–23.
- Fillat Á, Gonzalez-Juanatey y, José R.** Conclusiones. COVID-19, deljuicio clínico a la evidencia científica (2020).
- Forster P, Forster L, Renfrew C, Forster M.** Phylogenetic network analysis of SARS-CoV-2 genomes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117:9241–9243.
- Francisco J C, Pablo B, Jesús S R, Juan C A etal.** Recommendations for use of antigenic tests in the diagnosis of acute SARS-CoV-2 infection in the second pandemic wave: attitude in different clinical settings. *Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. doi:10.37201/req/120.2020
- Fu F, Lou J, Xi D, Bai Y, Ma G, Zhao B, et al.** Chest computed tomography findings of coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia. *Eur Radiol* 2020;30(10):5489–98. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-06920-8>.
- Fitzgerald JR, Foster TJ, Cox D.** The interaction of bacterial pathogens with platelets. *Nat Rev Microbiol*. 2006 Jun; 4(6):445-57.
- Ganesh B, Rajakumar T, Malathi M et al.** Epidemiology and pathobiology of SARS-CoV-2 (COVID-19) in comparison with SARS,MERS: An updated overview of current knowledge and future perspectives. *Clinical Epidemiology and Global Health* 2020 . <https://doi.org/10.1016/j.cegh.2020.100694>.

Référence bibliographiques

Ghosh S., Klein R.S. Sex drives dimorphic immune responses to viral infections. *J Immunol.* 2017;198:1782–1790.

Giannis, D., Ziogas, I. A. & Gianni, P. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past. *J. Clin. Virol.* 127, 104362 (2020).

Gibbons Jason B, Norton Edward C, et al . Association between vitamin D supplementation and COVID-19 infection and mortality. *Scientific Reports* | (2022) 12:19397. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-24053-4>.

Gresele P, Momi S, Falcinelli E. Anti-platelet therapy: phosphodiesterase inhibitors. *Br J Clin Pharmacol.* 2011;72:634–646.

Grifoni A, Weiskopf D, Ramirez SI, et al. Targets of T cell responses to SARS-CoV-2 coronavirus in humans with COVID-19 disease and unexposed individuals. *Cell.* 2020;181(7):1489-1501.e15.doi:10.1016/j.cell.2020.05.015.

Guolian Z, Yazhou X, Jing L, Xiaoli C, Xiaowen T, Hongyue Z, Liyun D. Sex differences in immune responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Bioscience Reports* (2021) 41 BSR20202074 .<https://doi.org/10.1042/BSR20202074>.

Guo T, Fan Y, Chen M et al . Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology* | Original Investigation 2020.

Gupta N, Zhao YY & Evans C E. Te stimulation of thrombosis by hypoxia. *Tromb. Res.* 181, 77–83 (2019).

Haiming W, Xiaoling X, Yonggang Z, et al. Aberrant pathogenic GM-CSF+ T cells and inflammatory CD14+CD16+ monocytes in severe pulmonary syndrome patients of a new coronavirus. *BioRxiv.* <https://doi.org/10.1101/2020.02.12.945576>.

Référence bibliographiques

Han X, xu p, ye Q. (2021). Analysis of covid-19 vaccins: types, thoughts, and application. Doi: 10.1002/jcla.23937

Hannah C, Nordhus, Anjali Bhagra, Natya N, Stroud, Jennifer A, Vencill PhD. COVID-19 gender disparities and mitigation recommendations: A narrative review. 2021.

<https://doi.org/10.1016/J.mayocp.2021.04.009>.

Hammond C, Mathieu M, Guimezanes A. (2021). Les vaccins contre la Covid-19.

Hamre D. Procknow JJ. A new virus isolated from the human respiratory tract. Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine 1966; 121 (1):190-193. doi: 10.3181/00379727-121-30734.

Harsimran S, Santosh K, Rakesh K. A Study on Novel CoronaVirus Disease (COVID-19). AJEAT Vol.10 No.1 January-June 2021.

Hasöksüz M, kiliç S, Saraç F. Coronaviruses and SARS-COV-2 .Turkish Journal of Medical Sciences.

Helmy YA, Fawzy M, Elaswad A, Sobieh A, Kenney S P, Shehata AA. The COVID-19 Pandemic: A Comprehensive Review of Taxonomy, Genetics, Epidemiology, Diagnosis, Treatment, and Control. *Journal of Clinical Medicine* 2020 .
<https://doi.org/10.3390/jcm9041225>.

Herter JM, Rossaint J, Zarbock A. Platelets in inflammation and immunity. *J Thromb Haemost.* 2014 Nov;12(11):1764–75.

Hirano T, Murakami M. COVID-19: a new virus, but a familiar receptor and cytokine release syndrome. *Immunity.* 2020;52(5):731-733.

Hoehl S, Berger A, Kortenbusch M, Cinatl J, Bojkova D, Rabenau H, Behrens P, Böddinghaus B, Götsch U, Naujoks F, et al. Evidence of SARS-CoV-2 Infection in Returning Travelers from Wuhan, China. *N. Engl. J. Med.* 2020.

Hoffmann M et al. (2020) SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 181, 271–280.

Hongyan H, Ting W, Bo Z, Ying L, Lie M, Feng W, Shiji W, Ziyong S. Detection of IgM and IgG antibodies in patients with coronavirus disease 2019. *Clinical & Translational Immunology* 2020; e1136. doi: 10.1002/cti2.1136.

Hottz ED, Bozza FA, Bozza PT. Platelets in Immune Response to Virus and Immunopathology of Viral Infections. *Front Med (Lausanne)*. 2018 Apr;5:121.

Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395(10223):497—506.

Huang L, Sexton DJ, Skogerson K, et al. Novel peptide inhibitors of angiotensin converting enzyme . *J Biol Chem*. 2003;278:15532–15540.

Hu B, Guo H , Zhou P, Shi Z-L . Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19.

<https://doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7>.

Hussman JP. Cellular and molecular pathways of COVID-19 and potential points of therapeutic intervention. OSFP reprints. 19 May 2020;Web.

Jacobsen H, S L. Kleinabra. Sex Differences in Immunity to Viral Infections. *Frontiers in Immunology*. 2021.

Jim B, Els V, Sander J, Dirk D. Cellular host factors for SARS-CoV-2 infection.

Jordi C M, Daewoo P, Gabriela A-A, Klaus L, Jing N, Alexander R, Mireia C, Yu S, Guadalupe G M (2022). SARS-Cov-2 incubation period according to vaccination status during the fifth COVID-19 wave in a tertiary-care center in Spain: a cohort study.

<https://doi.org/10.1186/s12879-022-07822-4>.

J-J Z, Dong X, Cao YY, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. 2020;75:1730-1741.

Juno JA, van Bockel D, Kent SJ, Kelleher AD, Zaunders JJ, Munier CM. Cytotoxic CD4 T cells—friend or foe during viral infection? *Front Immunol*. 2017;8(2–463):19. doi:10.3389/fimmu.2017.00019.

Kashongwe I M, Lepira F B, Tuma H N, Situakibanza J R, Sumaili E K, Ntumba J M, Murhula I K. 2020. Manifestations cliniques de l'infection à Coronavirus SARS-Cov-2 (COVID-19) Clinical characteristics of coronavirus infection disease (COVID-19). *Ann. Afr. Med*, 13(3).

Katsuiku H, Masanori U, Yoshio H. Slower immune system aging in women versus men in the Japanese population 2013.

Kernan KF, Carcillo JA. Hyperferritinemia and inflammation. *Int Immunol*. 2017;29(9):401–9.

Kirtipala N, Bharadwaj S, Kang G S. From SARS to SARS-CoV-2, insights on structure, pathogenicity and immunity aspects of pandemic human coronaviruses. *Infection, Genetics and Evolution* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104502>.

Khunti K, Del P S, Mathieu C, Kahn S E, Gabbay R A, Buse J B. COVID-19, Hyperglycemia, and New-Onset Diabetes. *Diabetes Care* 2021;44:2645–2655. <https://doi.org/10.2337/dc21-1318>.

Konings F, Perkins M D, Kuhn J H. SARS-CoV-2 Variants of Interest and Concern naming scheme conducive for global discourse 2021.

Koupenova M et al. The role of platelets in mediating a response to human influenza infection. *Nat. Commun.* 10, 1780 (2019).

Kundura Lucy (2021). Infections par SARS-CoV-2 et par VIH-1 : activations immunitaires aiguë et chronique

Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. *Ann Intern Med*. 2020;172:577-582.

Law JC, Girard M, Chao GYC, et al. Persistence of T cell and antibody responses to SARS-CoV-2 up to 9 months after symptom onset. *J Immunol*. 2022;208(2):429-443. [doi:10.4049/jimmunol.2100727](https://doi.org/10.4049/jimmunol.2100727).

Lee EYP, Ng M-Y, Khong P-L. COVID-19 pneumonia: what has CT taught us? *Lancet Infect Dis*. 2020;20(4):384–5. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(20\)30134-1](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(20)30134-1).

Leem et les entreprises du médicament(2021). Covid-19 et vaccins

Lelièvre, Gautheret-Dejean A, Petitprez K, Tchakamian S (2020).Aspects immunologiques et virologiques de l'infection par le SARS-CoV-2 .www.has-sante.fr

Li C, He Q, Qian H, Liu J. Overview of the pathogenesis of COVID-19. experimental and therapeutic medicine 2021. DOI: 10.3892/etm.2021.10444.

Li H et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses.Lancet 395, 1517–1520 (2020).

Li H, Wang Y M, Xu J Y, Cao B. Potential antiviral therapeutics for 2019 Novel Coronavirus. *Chin. J. Tuberc. Respir. Dis.* 2020, 43, E002.

Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, Feng Z. (2020). Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel corona virus–infected pneumonia. *NewEngland journal of medicine.* [CrossRef] [PubMed]

Liu C, Martins AJ, Lau WW, Rachmaninoff N, Chen J, Imberti L, et al. Time-resolved systems immunology reveals a late juncture linked to fatal COVID-19.*Cell.* 2021;184:1836–57.e22.

Liu Ding X, Liang Jia Q, and Fung To S. Human Coronavirus-229E, -OC43, -NL63, and -HKU1 (Coronaviridae). 2021 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Loomba RS, Villarreal E, Flores S. Covid-19 and Kawasaki syndrome: should we really be surprised? *Cardiol Young.* 2020;30(7):1059-1060.

Mahammed L. Lamara, Merah F, Allam I, Djidjik R (2019).Mécanismes immunopathologiques au cours de l'infection au SARS-CoV-2 .

Maier H J, Bickerton E. Coronaviruses . methods in molecular biology2203(2020). https://doi.org/10.1007/978-1-0716-0900-2_1 .

Majumder J and Minko T. Recent developments on therapeutic and diagnostic approaches for COVID-19. *The AAPS Journal* (2021). Doi: 10.1208/s12248-020-00532-2.

Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic manifestations of hospital-ized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan. *China JAMANeurol.* 2020; 77:683-690.

Vincen M J, Bergeron E, Benjannet S. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread . *Virology Journal* 2005, 2:69.

Martínez J C, Pak D et al (2022). SARS-Cov-2 incubation period according to vaccination status during the fifth COVID-19 wave in a tertiary-care center in Spain: a cohort study. <https://doi.org/10.1186/s12879-022-07822-4>

Masters PS. The molecular biology of coronaviruses, ume 66. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier; 2006. p. 193–292.

Mazzini L, Martinuzzi D, Hyseni I et al. Comparative analyses of SARS-CoV-2 binding (IgG, IgM, IgA and neutralizing antibodies from human serum samples). *Journal of Immunological Methods* 2019, <https://doi.org/10.1016/j.jim.2020.112937>.

McKinnon K E, Getsios S, Woodruff T K. Distinct follicular and luteal transcriptional profiles in engineered human ectocervical tissue dependent on menstrual cycle phase. *Biol Reprod.* 2020 [ioaa056].

Meng Y, Wu P, Lu W, et al. 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. DOI : 10.1371/journal.ppat.1008520.

Merad, M. & Martin, J. C. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nat. Rev. Immunol.* 20, 355–362 (2020).

Mientosh K, Peiris J. Coronaviruses. In: Richman D, Whitley R, Hayden F (editors). *Clinical Virology*, 3rd Edition. Washington, DC, USA: ASM Press; 2009. Pp. 1155-1171.

Min-Seok R, and Eui-Cheol S. Activation or exhaustion of CD8+ T cells in patients with COVID-19. *Cellular & Molecular Immunology.* (2021). 18:2325–2333; <https://doi.org/10.1038/s41423-021-00750-4>.

Ministère de la Santé de la Population et de la Réforme Hospitalière (MSPRH), 2020a. La mise en place d'un dispositif de surveillance et d'alerte à l'infection par le nouveau Coronavirus (2019-NCOV). Consulté le: 26.08.2020. Disponible sur: http://www.sante.gov.dz/images/Prevention/coronavirus/Note-n-02-du-23.01.2020-relative-au-dispositif-contre-le-nouveau-Coronavirus-_2019-NCOV_.pdf.

Ministère de la Santé de la Population et de la Réforme Hospitalière (MSPRH), 2020b.

Epidemiologicalmap. Consulté le: 26.08.2020. Disponible sur:

<http://covid19.sante.gov.dz/carte/>.

Moderbacher CR, Ramirez SI, Dan JM, et al. Antigen-specific adaptive immunity to SARS-CoV-2 in acute COVID-19 and associations with age and disease severity. *Cell*. 2020;183(4):996-1012.e19.doi:10.1016/j.cell.2020.09.038.

Mondor H. Covid-19 : étude sur l'efficacité de la mémoire immunitaire après vaccination ARNm pour reconnaître les variants du SARS-CoV2. 2021.

Moore JB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science*. 2020;368(6490):473-474.

Morgenstern B, Michaelis M, Baer P C, Doerr H W, Cinatl J Jr, Ribavirin. Interferon-beta synergistically inhibits SARS-associated coronavirus replication in animal and human cell lines. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2005, 326, 905–908.

Muckenthaler M U, Rivella S, Hentze M W, et al. (2017). A red carpet for iron metabolism [in eng]. *Cell*, 168(3), 344–361.

Murakami M, Kamimura D, Hirano T. Pleiotropy and specificity: insights from the interleukin 6 family of cytokines. *Immunity*. 2019;50(4):812-831.

Mummery RS, Rider CC. Characterization of the heparin-binding properties of IL-6. *J Immunol.* 2000;165:5671–5679.

National Health Commission of People's Republic of China. An Update of Novel Coronavirus Pneumonia Outbreak as of 24:00 on February 12. Available online: <http://www.nhc.gov.cn/xcs/yqtb/202002/26fb16805f024382bff1de80c918368f.shtml> (accessed on 13 February 2020).

National Health Commission of People's Republic of China. An Update of Novel Coronavirus Pneumonia Outbreak as of 24:00 on February 25. Available online: <http://www.nhc.gov.cn/xcs/yqtb/202002/741ce06130284a77bfbf699483c0fb60.shtml> (accessed on 26 February 2020).

National Health Commission of People's Republic of China. An Update of Novel Coronavirus Pneumonia Outbreak as of 24:00 on March 23. Available online: <http://www.nhc.gov.cn/xcs/yqtb/202003/e6c12d0c2cf04474944187f4088dc021.shtml> (accessed on 24 March 2020).

O'Keeffe ParJ et Eykelbosh A (Décembre2021). Comprendre la transmission du SRAS-CoV-2 pendant la pandémie de COVID-19 .

Organisation mondiale de la santé (OMS), 2020a. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Situation Report 51. Consulté le: 25.08.2020. Disponible sur: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf?sfvrsn=1ba62e57_10.

Organisation mondiale de la santé (OMS). Déclaration de l'OMS : tabagisme et COVID-19; 2020 [<https://www.who.int/fr/news/item/11-05-2020-who-statement-tobacco-use-and-covid-19> Consulté le 19 mai2021].

Organisation mondiale de la santé (OMS) .Maladie à coronavirus 2019(covid-19) : ce qu'il faut savoir. (2020). Accès:(<https://www.who.int/fr/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-covid-19>).

Organisation mondiale de la santé (OMS).Transmission du SARS-CoV-2 – Implications pour les précautions visant à prévenir l'infection.(2020). Accès: (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/333340>).

Organisation mondiale de la santé (OMS).2020. périodes d'incubation.

Organisation mondiale de la santé (OMS).Maladie à coronavirus 2019(Covid-19) : Tabagisme (2022).

Ortiz-Prado E, Simbaña-Rivera K, Gómez- Barreno L. Clinical, molecular, and epidemiological characterization of the SARS-CoV-2 virus and the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), a comprehensive literature review. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 2020.

Padoan A, Sciacovelli L, Basso D, et al. IgA-Ab response to spike glycoprotein of SARS-CoV-2 in patients with COVID-19: A longitudinal study. *Clin Chim Acta.* 2020;507:164–6.

Référence bibliographiques

Paliogiannis P, Aleksander Mangoni A, Dettori P et al . D-Dimer Concentrations and COVID-19 Severity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Public Health* 2020.

Peng Y, Mentzer AJ, Liu G, et al. Broad and strong memory CD4+and CD8+ T cells induced by SARS-CoV-2 in UK convalescent individuals following COVID-19. *Nat Immunol.* 2020; 21(11):1336-1345. Doi:10.1038/s41590-020-0782-6.

Perlman S, Netland, J. (2009) Coronaviruses post-SARS: update on replication and pathogenesis. *Nat. Rev. Microbiol.*7, 439–450.

Piroux Arthur. Vitamine D et Covid-19. 2021 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés
<http://dx.doi.org/10.1016/j.actpha.2021.02.012> .

Puelles V G et al. Multiorgan and renal tropism of SARS-CoV-2. *N. Engl. J. Med.*
<https://doi.org/10.1056/NEJMc2011400> (2020).

Qi F, Qian S, Zhang S, Zhang Z. Single cell RNA sequencing of 13 human tissues identify cell types and receptors of human coronaviruses. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 526, 135–140 (2020).

Qin X, Shen J, Dai E et al. The seroprevalence and kinetics of IgM and IgG in the progression of COVID-19. *BMC Immunology* (2021) 22:14 .

Rabi FA, Al Zoubi MS, Kasasbeh GA, Salameh DM, Al-Nasser AD. SARS-CoV-2 and Coronavirus Disease 2019: what we know so far. *Pathogens* 2020;9:231.

Robbiani DF, Gaebler C, Muecksch F et al. Convergent antibody responses to SARS-CoV-2 in convalescent individuals. *Nature* 2020; 584:437–442.

Rodda LB, Morawski PA, Pruner KB, et al. Imprinted SARS-CoV-2-specific memory lymphocytes define hybrid immunity. *Cell.* 2022;185:15881601.e14.
doi:10.1016/j.cell.2022.03.018.

Rouzioux .C. Les variants du SARS-CoV-2 face au dépistage et aux vaccins. 2021 l'Académie nationale de médecine. <https://doi.org/10.1016/j.banm.2021.12.011>.

Ruggieri A., Gagliardi M.C., Anticoli S. Sex-dependent outcome of hepatitis B and C viruses inf Mohanty, J. G., Nagababu, E., & Rifkind, J. M. (2014). Red blood cell oxidative stress impairs oxygen delivery and induces red blood cell aging. *Frontiers in Physiology*, 5, 84.

Sahin U, Kariko K, tureci O. (2014).mRNA-based therapeutics—developing a new class of drugs.

Sajadi MM, Myers A, Logue J, et al. Mucosal and systemic responses to SARS-CoV-2 vaccination in infection naïve and experienced individuals. *bioRxiv*. 2021;2021.12.13.472159.doi:10.1101/2021.12.13.472159.

Sallis R, Young DR, Tartof SY, et al. Physical inactivity is asso-ciated with a higher risk for severe COVID-19 outcomes: astudy in 48,440 adult patients. *Br J Sports Med* 2021;0:1—8,<http://dx.doi.org/10.1136/bjsports-2021-104080>.

Santacroce L, Charitos I A, Carretta Do M, Nitto E D, Lovero R. The human coronaviruses (HCoVs) and th e molecular mechanisms ofSARS-CoV-2 infection. *Journal of Molecular Medicine* 2020.

Sardon Jean-Paul. De la longue histoire des épidémies au Covid-19(2020). DOI: 10.3917/lap.026.0001

Schultheiß C, Paschold L, Simnica D, Mohme M, Willscher E, von Wenserski L,et al. Next-generation sequencing of T and B cell receptor repertoires fromCOVID-19 patients showed signatures associated with severity of disease.*Immunity*. 2020;53:442–455.e4.

Secchi M, Bazzigaluppi E, Brigatti C et al. COVID-19 survival associates with the immunoglobulin response to the SARS-CoV-2spike receptor binding domain. *J Clin Invest* 2020;130:6366–6378.

Segondy Michel . Les coronavirus humains . revue francophone des laboratoires • n° 526 • 2020.

Sekine T, Perez-Potti A, Rivera-Ballesteros O, Strålin K, Gorin JB, Olsson A, et al. Robust T cell immunity in convalescent individuals with asymptomatic or mildCOVID-19. *Cell*. 2020;183:158–68.e14.

Référence bibliographiques

Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting diagnostic tests for SARSCoV-2. *Jama.* 2020;323(22):2249-51.

Shah Vibhuti K, Firmal P, Alam A, Ganguly D, Chattopadhyay S. Overview of immune response during sars-cov-2 infection: lessons from the past. *Frontiers in immunology*2020. doi: 10.3389/fimmu.2020.01949.

Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 infection: origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *Journal of Advanced Research.* 2020;24:91-98.

Shoenfeld Y. Corona (COVID-19) time musings: our involvement in COVID-19 pathogenesis, diagnosis, treatment and vaccine planning. *Autoimmun Rev.* 2020;19(6):102538.

Sharma A, ahmad farouk I, kumar lal S. (2021). Covid-19: a review on the novel coronavirus disease evolution, transmission, detection, control and prevention. <https://doi.org/10.3390/v13020202> [PubMed].

Sidney Osler, Coronavirus outbreak all the secrets revealed about the covid-19 pandemic. 2019

Singh H, Kumar S, Kumar R. A Study on Novel Corona Virus Disease (COVID-19). *AJEAT Vol.10 No.1 January-June 2021*

Snijder E J et al. (2006) Ultrastructure and origin of membrane vesicles associated with the severe acute respiratory syndrome coronavirus replication complex. *J. Virol.* 80, 5927–5940.

Song JW, Zhang C, Fan X, Meng FP, Xu Z, Xia P, et al. Immunological and inflammatory profiles in mild and severe cases of COVID-19. *Nat Commun.*2020;11:3410.

Spiegel Met al.(2006), Interaction of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus with dendritic cells.

Stasi C, Fallani S, Voller F, Silvestri C. Treatment for COVID-19: An overview *European Journal of Pharmacology* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173644>.

Stephens D, McElrath MJ. COVID 19 and the path to immunity. *JAMA* 2020; 324:1279–1281.

Référence bibliographiques

Strawn, W. B., Ferrario, C. M. & Tallant, E. A. Angiotensin-(1-7) reduces smooth muscle growth after vascular injury. *Hypertension* 33, 207–211 (1999).

Sungnak, W. et al. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nat. Med.* 26,681–687 (2020).

Suthar MS, Zimmerman MG, Kauffman RC et al. Rapid generation of neutralizing antibody responses in COVID-19 patients. *Cell Rep Med* 2020; 1:100040.

Tai W, He L, Zhang X, Pu J, Voronin D, Jiang S, et al. Characterization of the receptor-binding domain (RBD) of 2019 novel corona virus: implication for development of RBD protein as a viral attachment inhibitor and vaccine. *Cell Mol Immunology* 2020:1-8.

Takehiro T, Patrick W, Mallory K E et al . Sex differences in immune responses to SARS-CoV-2 that underlie disease outcomes .

<https://doi.org/10.1101/2020.06.06.20123414>.

Thomas T, Stefanoni D, Dzieciatkowska M, et al. (2020). Evidence for structural protein damage and membrane lipid remodeling in red blood cells from COVID-19 patients. medRxiv.

Tan C, Huang Y, Shi F, Tan K, Ma Q, Chen Y, et al. C-reactive protein correlates with computed tomographic findings and predicts severe COVID-19 early. *J Med Virol* (2020).

Taneri P E, Gomez-Ochoa S A, Llanaj E, et al. (2020). Anemia and iron metabolism in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Epidemiology*, 35(8), 763–773.

Torbati E, Kurt L K, James E U. The Immune Response to SARS-CoV-2 and Variants of Concern. 2021.

Tyrrell DAJ, Bynoe ML. Cultivation of a novel type of common cold virus in organ culture. *British Medical Journal*. 1965;1:1467-1470. doi: 10.1136/bmj.1.5448.1467

Vabret A - Ar Gouilh M. Chapitre 38 - Coronavirus (2019).

Vabret A, Dina J, Brison E, Brouard J, Freymuth F. 2009. Coronavirus humains (HCoV).

Référence bibliographiques

Vaduganathan M. et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 382, 1653–1659 (2020).

Vankadari N. Arbidol: A potential antiviral drug for the treatment of SARS-CoV-2 by blocking trimerization of the spike glycoprotein. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2020.

Varchetta S, Mele D, Oliviero B, Mantovani S, Ludovisi S, Cerino A, et al. Unique immunological profile in patients with COVID-19. *Cell Mol Immunol.*2021;18:604–12.

Varga A et al. Endothelial cell infection and endothelitis in COVID-19. *Lancet* 395, 1417–1418 (2020).

Vitale C, Mendelsohn ME, Rosano GM. Gender differences in the cardiovascular effect of of sex hormones. *Nat Rev Cardiol* 2009; 6:532-542, doi: 10.1038/nrcardoi.2009.105.

Walls AC, Park Y-J, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veelsler D. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell* 2020.

Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan. *China Jama.* 2020;323:1061-1069.

Wang M, Cao R, Zhang L. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro 2020.

Weaver C, Murphy K. Janeway’s Immunobiology. W. W. Norton;2016.
<https://wwnorton.com/books/9780815345053/about-the-book>. Accessed October 31, 2020.

Wenzel R P; Edmond M B. Managing SARS amidst uncertainty. *N. Engl. J. Med.* 2003, 348, 1947–1948.

Wilk AJ, Rustagi A, Zhao NQ, Roque J, Martínez-Colón GJ, McKechnie JL, et al. A single-cell atlas of the peripheral immune response in patients with severe COVID-19. *Nat Med.* 2020;26:1070–6.

Wilkinson TM, Li CKF, Chui CSC, et al. Preexisting influenza-specific CD4+ T cells correlate with disease protection against influenza challenge in humans. *Nat Med.* 2012;18(2):274-280.doi:10.1038/nm.2612

Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* 2016;14:523–34.

Wölfel, R. et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* 581, 465–469 (2020). Wragg KM, Lee WS, Koutsakos M, et al. Establishment and recallof SARS-CoV-2 spike epitope-specific CD4+ T cell memory. *Nat Immunol.* 2022;23:768-780. doi:10.1038/s41590-022-01175-5.

Wu, H.Y. and Brian, D.A. (2010) Subgenomic messenger RNA amplification in coronaviruses. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 107, 12257–12262

WWW.vidal.fr/actualites/26851-situation-de-la-pandemie-de-covid-19-n-14-22-mars-partie-1-situation-globale-pacifique-occidental-europe.html.

Xie H. Efficacy of dipyrindamole in the treatment of 116 children with acute upper respiratory tract infections. *Chin J School Doct.* 2010;24:921.

Xu Z, Shi D, Han J-B. Preventive and therapeutic benefits of nelfinavirin rhesus macaques and human beings infected with SARS-CoV-2 (2023).

Yadav R, Chaudhary JK, Jain N, Chaudhary PK, Khanra S, Dhamija P, Sharma A, Kumar A, Handu S. Role of structural and non-structural proteins and therapeutic targets of SARS-CoV-2 for COVID-19. *Cells* 2021;10:821.

Yamamoto, N.; Yang, R.; Yoshinaka, Y.; Amari, S.; Nakano, T.; Cinatl, J.; Rabenau, H.; Doerr, H.W.; Hunsmann, G.; Otaka, A.; et al. HIV protease inhibitor nelfinavir inhibits replication of SARS-associated coronavirus. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2004, 318, 719–725.

Ye, M. et al. Glomerular localization and expression of angiotensin-convertingenzyme 2 and angiotensin-converting enzyme: implications for albuminuria in diabetes. *J. Am. Soc. Nephrol.* 17, 3067–3075 (2006).

Ye Z-W, Yuan S Y, Kit-San F, Sin-Yee, Chan C-P, Jin D-Y. Zoonotic origins of human coronaviruses. *International Journal of Biological Sciences* 2020.

Yuefei J, Haiyan Y, Wangquan J, Weidong W, Shuaiyin C, Weiguo Z, & Guangcai D. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses* 2020,12,372; doi:10.3390/v12040372.

Référence bibliographiques

Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus AD, Fouchier RA. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med.* 2012;367(19):1814-20.<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1211721>.

Zeghib S, A Balázs S, Zana B, Kemenesi G, Herczeg R, Derrar F, Jakab F. The Algerian Chapter of SARS-CoV-2 Pandemic: An Evolutionary, Genetic, and Epidemiological Prospect. *Viruses* 2021, 13, 1525. <https://doi.org/10.3390/v13081525>.

Zhang J, Xie B, Hashimoto K. Current status of potential therapeutic candidates for the COVID-19 crisis. *Brain Behav Immun.* 2020;87:59–73.

Zhang Q, Wang Y, Qi C, Shen L, & L J (2020). Clinical trial analysis of 2019-nCoV therapy registered in China. *Journal of medical virology*, 92(6), 540-545.

Zhang X, Tan Y, Ling Y, et al. Viral and host factors related to the clinical outcome of COVID-19. *Nature* 2020; 583: 437–440.

Zhonghua liu xing bing xue za zhi. Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China 2020, 41, 145–151. [CrossRef]

Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395(10229):1054—62.

Ziegler, C. G. K. et al. SARS-CoV-2 receptor ACE2 is an interferon-stimulated gene in human airway epithelial cells and is detected in specific cell subsets across tissues. *Cell* 181, 1016–1035.e19 (2020).

Annexes



Figure 21: Appareil snibe Maglumi 2000

Résumé

Le coronavirus de 2019, connu sous le nom de COVID-19, est un virus respiratoire qui peut causer des infections graves, qui a commencé à apparaître à la fin de 2019 et à se propager dans le monde entier. Au cours de nos travaux, nous avons recueilli des tests d'immunoglobulines M et G pour ce virus et certains paramètres sérologiques, hématologiques et biochimiques pour les patients atteints de la COVID-19. À partir de nos résultats, qui comprenaient 181 cas de coronavirus, les hommes étaient plus susceptibles d'être infectés par le coronavirus que les femmes, ce qui explique que la réponse des cellules immunitaires est plus élevée chez les femmes par rapport à les hommes où le niveau lymphocytes et monocytes était plus élevé chez les femmes que chez les hommes. D'autre part, notre étude a montré que l'âge avancé et des niveaux plus élevés de la troponine I cardiaque ultrasensibles, de D-dimère, de ferritine, de glycémie et faibles niveaux de vitamine D dans peuvent être des facteurs de risque qui ont l'effet de l'infection. Quant à la CRP élevé peut indiquer une forte probabilité de développer certains symptômes graves du virus, en particulier ceux liés aux poumons.

Mots clés : Covid-19, IgM, IgG, Monocytes, Lymphocytes, CRP, D.dimer, Vitamine D, Ferritine, Glycémie, Troponine I cardiaque ultrasensibles.

Summary

The 2019 coronavirus, known as COVID-19, is a respiratory virus that can cause serious infections, which began appearing in late 2019 and spreading around the world. During our work, we collected M and G immunoglobulin tests for this virus and selected serological, hematological and biochemical parameters for COVID-19 patients. Men were more likely to be infected with the coronavirus than women; this explains why the immune cell response is higher in women than in men, where the level of lymphocytes and monocytes was higher in women than in men. On the other hand, our study showed that advanced age and higher levels of ultrasensitive cardiac troponine I, D-dimer, ferritine, blood sugar and low levels of vitamin D in may be risk factors that have the effect of infection. High CRP may indicate a high probability of developing some severe symptoms of the virus, especially those related to the lungs.

Keywords: COVID-19, IgM, IgG, Monocytes, Lymphocytes, CRP, D-dimer, Vitamin D, Ferritine, high levels blood sugar, Ultrasensitive cardiac troponine I.

فيروس كورونا 2019، المعروف باسم الكوفيد19، هو فيروس تنفسي يمكن أن يسبب التهابات خطيرة، بدأ في الظهور في أواخر عام 2019 وانتشر في جميع أنحاء العالم. خلال عملنا، قمنا بجمع اختبارات الغلوبولين المناعي ج و م لهذا الفيروس واخترنا المعلمات المصلية والدموية والكيميائية الحيوية لمرضى الكوفيد19. كان الرجال أكثر عرضة للإصابة بفيروس كورونا مقارنة بالنساء، و يمكن تفسير هذا أن استجابة الخلايا المناعية لدى النساء مرتفعة مقارنة بالرجال، حيث كان مستوى الخلايا الليمفاوية والخلايا الوحيدة أعلى لدى النساء منه لدى الرجال. من ناحية أخرى، أظهرت دراستنا أن التقدم في العمر والمستويات الأعلى من تروبونين القلب فائق الحساسية I ودي دايمر و الفيريتين وجلوكوز الدم ومستويات منخفضة من فيتامين د في قد تكون عوامل خطر لها تأثير للإصابة بالعدوى. قد يشير ارتفاع بروتين سي تفاعلي إلى احتمال كبير للإصابة ببعض الأعراض الشديدة للفيروس، خاصة تلك المتعلقة بالرتنين.

الكلمات المفتاحية: الكوفيد19، الغلوبولين المناعي ج، الغلوبولين المناعي م، الخلايا اللمفاوية، الخلايا الوحيدة، بروتين سي التفاعلي، دي دايمر، فيتامين د، الفيريتين، جلوكوز الدم، تروبونين القلب فائق الحساسية I.