



République Algérienne Démocratique Populaire
Ministre de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université Chikh Larbi Tébessi -Tébessa

Faculté des sciences exactes et science de la nature et de la vie

Département : Biologie appliquée



MEMOIRE DE FIN D'ETUDE

Pour l'obtention du diplôme de **MASTER**

Domaine : Science de la nature et de la vie

Filière : Science biologiques

Option : Biologie Moléculaire et Cellulaire.

THÈME

La Réponse immunitaire au cours de la COVID-19 et
implication du stress oxydant

Présenté par :

- Laidoudi Ismahane
- Slimi Asma

Devant Le Jury

Mme. Driss Djamaa	MCA	Université de Larbi Tébessi	Présidente
Mme. Belguendouz Karima	MCA	Université de Larbi Tébessi	Rapporteuse
Mme. Hamiri Manel	MCA	Université de Larbi Tébessi	Examinatrice

Date de soutenance : 07\06\2022

Année universitaire : 2021-2022

Remerciement

*Avant tout nous remercions **Allah** qui nous a donné la patience et la force nécessaire pour terminer ce travail.*

*Ainsi, on tient également à exprimer nos vifs remerciements à notre encadreuse madame « **Lahmer Belguendouz Karima** » pour avoir d'abord proposé ce thème, pour suivi continuels tout le long de la réalisation de cette thèse et qui n'a pas cessé de me donner ses conseils et remarques.*

Nos sincères remerciements aux messieurs les membres du jury madame Driss Djamaa et madame Hamiri Manel pour l'honneur qu'ils me font en participant au jugement de ce travail.

On tient tenons à remercier vivement tous ceux qui nous ont aidés de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Dédicace

وصلت رحلتي الجامعية إلى نهايتها بعد تعب ومشقة.....

وها أنا ذا أختتم بحث تخرجي بكل همّة ونشاط.....

أهدي بحث تخرجي:

إلى أمي وأبي قرّة عيني.... وطريقي إلى الجنة.....

اللهم أعني على برهما وارزقني رضاهما، وأجزل لهما الخير والمغفرة يا كريم ياودود

إلى روح جدي عزيز قلبي (عمار) رحمه الله واسكنه فسيح جناته

إلى من حبهم يجري في عروقيإخوتي واخواتي والكتاكيت (قدس، هبة، جنان، المعتصم بالله، يحيى، صلاح)....

إلى وحيدتي خالتي حفظها الله وزوجها الغالي على قلبي.... وأبناءهم (حبيب الرحمان... نور الاسلام... سندس)....

إلى صديقي وسندي خالي (نصر) وكل اخوالي واولاد اخوالي.....

إلى من دعمني بكلامه ونصائحه وشجعني على المثابرة المدير " **بوازدية الطاهر حاتم** " أكن له كل التقدير والاحترام...

إلى من هم بمثابة اخواتي بنات خالي عزيزات قلبي واخص بالذكر (نور الهدى ومروى).....

إلى صديقتي وشريكتي في انجاز هذه المذكرة " اسماهان " شكرا لك على المساعدة وعلى كل اللحظات التي تشاركناها

إلى من سرنا سويًا ونحن نشق الطريق معا نحو النجاح صديقاتي وزميلاتي أخص بالذكر (حسنا ولطيفة)....

إلى من علموني حروفا من ذهب وكلمات من درر وعبارات من أسمى واجلى العبارات في العلم إلى كل أستاذتي

الكرام في جميع الأطوار واخص بالذكر معمة الإبتدائي (راهم رحيلة)...

إلى رفيق الدرب ان شاء الله (اسامة).....بارك الله لنا وجمع بيننا.....

إلى كافة اسرة الإقامة الجامعية الونام..... التي كانت عائلتي الثانية.....

إلى كل من لم يدركهم قلبي، أقول لهم بعدتم..... ولم يبعد عن القلب حيكم..... وانتم في الفؤاد حضور

أهدي هذا العمل راجية من المولى عز وجل أن يجد القبول والنجاح...

إهداء

ها قد انطوت صفحة من صفحات الحياة.. صفحة كان فيها الجد و الاجتهاد رفيقا على الدوام .. أما عن فرحة التخرج فلا اقتباسات تنصفها و لا شعور يعبر عنها..

إلى والدي الفاضلين "الهادي و ربح" .. أتمنى أن أكون جديرة بكما وبثقتكما و تعليمكما و القيم العالية التي غرستموها في داخلي.

في هذا اليوم الذي لا ينسى، أمل أن أكون قد حققت تطلعاتكما.

جزاكم الله خيرا أطل في عمركما في حفظه و طاعته.

إلى فقيدي قلبي و شهيد وطني الذي لم تره عينا في جدي البطل *مصباح* جعلك الله مع النبيين و الصديقين و الشهداء و الصالحين و جمعنا بك في جنته .

لأختي الكبرى أم طه, لا توجد كلمات يمكن أن تعبر عن عمق مشاعري، و التقدير العالي، و الاحترام و المودة العظيمة التي أكنها لك لطالما دعمتني بطريقتك الفريدة.. لك لن أنسى أبدا ما فعلته لأجلنا: سارة.

أخواتي : هاجر, مروة, صفاء, لينا أدام الله محبتنا و اتحادنا و منحنا حياة مليئة بالسعادة و الصحة و النجاح.

إخوتي : آدم, عبد النور, عبد الرحيم أتمنى لكم التوفيق و كل ما هو جميل.

إلى حبيب قلبي ملاكي سبحان من صب البحر في عينيه الحفيد الأول لعائلتنا *طه* لا توجد كلمات تعبر عن مدى حبي لك يا صغيري أتمنى ان تكبر في طاعة الله و حفظه و في رعاية و الديك.

إلى جميع أقاربي و عائلتي دون استثناء.

إلى صديقة عمري و رفيقة دربي منذ سنوات كثيرة *لندة* فليرزقك الله فرحة لا تزول تكتمل بمولودتك و لتكن قرة عين لكما كنت و ستظلين الوفية و المفضلة و لتكن صداقتنا أبدية.

إلى صديقتي و شريكتي في هذا العمل * أسماء * شكرا على مجهوداتك بالطبع لن أنسى المواقف الجميلة أتمنى لك السعادة

إلى الذي ما مر ذكره إلا و ابتسمت * عبد الفتاح* .. أن يرافقنا الوضوح و يباعد رب الحياة بيننا و بين التعقيد و الانقباض

إلى كل من لبوا دعوتي و أقبلوا ليشاركوني فرحتي لكم مني فائق الاحترام و التقدير.

إلى كل طالب سعى نحو النجاح و إلى كل معلم ألقى عمره في إيصال رسالته أهدي هذا العمل أملة أن نكرم به.

أسماهان العيدودي

Liste des abréviations

AC : Anticorps.

ACE2 : Enzyme de Conversion de l'Angiotensine 2

ADAM-17 : Désintégrine et métalloprotéase 17

ADN : Acide Desoxyribo Nucléique

ADP : Adénosine diphosphate

Ag-DR (HLA-DR) : l'isoforme de l'antigène leucocytaire humain.

ARN : Acide ribonucléique

CAT : Catalase

CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité

CoV : Coronavirus

COVID-19 : Coronavirus 2019

DAMP : Profils moléculaires associés aux dommages

DC : Cellules dendritiques

ERGIC : compartiment intermédiaire réticulum endoplasmique-Golgi.

ETO : Pièges extracellulaires neutrophiles

GP : Glycoprotéine

GPx : Glutathion peroxydase

GSH : glutathion.

GSR : glutathion réductase.

GS-SG : GSH oxydé

H₂O₂: Peroxyde d'hydrogène.

HCoV: Human CoronaVirus

IFN : Interférons.

IgG: Immunoglobuline G

IL : Interleukine

IL1 β : Interleukine 1 Beta

IL6 : Interleukine 6

INF : Interférons de type I et de type III

IRF : facteur régulateur de l'interféron.

JAK : Janus kinase

MAPK : Protéine kinase activée par les mitogènes

MDA : Malo-dialdéhyde

mDC : DC myéloïdes

MERS-CoV: Middle-East Respiratory Syndrome coronavirus

N : Nucléocapside

NADPH : Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate

nfe2 : Facteur nucléaire érythrocytaire 2

NF- κ B: facteur nucléaire kappa B.

NK : Natural killer

NLR : Récepteurs de type Nod

NO: Oxyde nitrique

NO_x : Oxyde d'azote

NOX : NADPH oxydase.

NSP : Protéine non structurale.

O₂ : Anion superoxyde.

OH : Radical hydroxyle.

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ONOO-peroxynitrate radicalaire oxydatif

ORF : Open Reading Frame

PAMP : Éléments moléculaires associés aux agents pathogènes.

PAP : Agents pathogènes

PAR1 : Récepteur activé par la protéase 1

PCR : Réaction en chaîne par polymérase en

PD-L1 : ligand du marqueur inhibiteur PD-1.

PF4 : Facteur plaquettaire 4

PRR : Pattern Recognition Receptors

RLR : Récepteurs de type RIG-I

ROS : Réactive oxygène species

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

SARS : Syndrome respiratoire aigu sévère

SARS-CoV-2 : Coronavirus du Syndrome Respiratoire Aigu Sévère

SDRA : Syndrome de détresse respiratoire

SOD : Superoxyde dismutase

SpO₂ : l'oxygénothérapie supplémentaire.

STAT1 : Transduction du signal et la transcription du dysfonctionnement de l'enhancer 1.

Tfh ;T follicular helper.

TLN : Pièges extracellulaires neutrophiles

TLR : Récepteurs de type Toll

TMPRSS2 : Protéase transmembranaire de type 2

TNF : Facteur de nécrose tumorale

TNF- α : Facteur de nécrose tumorale alpha

UTR : Untranslated transcribed region

VWF : Facteur von Willebrand

8-OHdG : 8-hydroxy-2-désoxyguanosine.

Liste des figures

Figure 01 : Arbre phylogénétique des espèces représentatives du SARS-CoV-2, du SARS-CoV et du MERS-CoV	4
Figure 02 : Structure de SARS –CoV-2.	5
Figure 03 : Représentation schématique du génome du CoV-2019 et des principales protéines structurelles et non structurelles codées.	6
Figure 04 : La période d'incubation du SARS-CoV-2.	7
Figure 05 - Cycle de réplication du SARS-CoV-2.	10
Figure 06 : Les mutations de la protéine S du SARS-CoV-2 ont généré différents variants. .	12
Figure 07 : Réponse immunitaire aux infections virales (Update 49 – Immune réponses to SARS-CoV-2 & viral infections.	24
Figure 08 : Fonctions des cellules T CD4+ observées chez COVID-19.	27
Figure 09 : Réponse immunitaire innée dans le poumon infecté par le SARS-CoV-2.	30
Figure 10 : Pathophysiologie et traitement de la tempête de cytokines dans le contexte de la COVID-19.	36
Figure 11 : Activation des plaquettes dans le contexte de la COVID-19.	38
Figure 12 : SARS-CoV-2 et ROS.	45
Figure 13 : Mécanismes du SARS-CoV2 pour diminuer la présence d'ACE-2 dans la membrane cellulaire.	46
Figure 14 : Réaction du fenton, dont les produits sont : l'ion ferrique, le radical hydroxyle et l'hydroxyde.	47

Liste des tableaux

Tableau 01 : Récapitulatif des études concernant le stress oxydant et les perturbations des défenses antioxydants dans le COVID-19.	49
--	----

Résumé

Depuis l'émergence du syndrome respiratoire aigu sévère coronavirus 2 (SARS-CoV-2), ont été déployés de nombreux efforts dans le monde pour comprendre ses mécanismes moléculaires, dans le but d'identifier les caractéristiques cliniques spécifiques des patients gravement malades atteints de COVID-19. Sa pathogenèse et proposer des alternatives thérapeutiques pour minimiser la gravité du COVID-19.

L'infection au COVID-19 s'accompagne d'un stress oxydatif pulmonaire, en particulier dans les cas graves, qui peut provoquer de profonds changements structurels dans le tissu pulmonaire, et la réponse inflammatoire sera dérégulée. Ces patients sont plus sensibles aux tempêtes de cytokines qui attaquent principalement les poumons car ils présentent un cercle vicieux entre une réponse inefficace ou affaiblie du système antioxydant et une dérégulation des processus inflammatoires.

La conception d'une stratégie thérapeutique potentielle pour le traitement de la COVID-19 basée sur des antioxydants (par exemple, la vitamine D, la vitamine C, la mélatonine) revêt une importance particulière... la stratégie est conçue pour minimiser la gravité de la COVID-19.

Mots clés : COVID-19, SARS-CoV-2, Réponse immunitaire, Stress oxydant.

Abstract

Since the emergence of Severe Coronavirus 2 Acute Respiratory Syndrome (SARS-CoV-2), many efforts have been made around the world to understand its molecular mechanisms, to identify the specific clinical characteristics of critically ill patients with COVID-19. its pathogenesis and propose therapeutic alternatives to minimize the severity of COVID-19.

COVID-19 infection is accompanied by pulmonary oxidative stress, especially in severe cases, which can cause profound structural changes in the lung tissue, and the inflammatory response will be deregulated. These patients are more sensitive to cytokine storms that mainly attack the lungs because they present a vicious circle between an ineffective or weakened response of the antioxidant system and a deregulation of inflammatory processes.

It is particularly important for the design of potential therapeutic strategies for the treatment of COVID-19 based on antioxidants (eg, vitamin D, vitamin C, melatonin)...the strategy is designed to minimize the severity of COVID-19.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, Immune response, Oxidative stress.

ملخص

منذ ظهور فيروس كورونا الحاد 2 المتلازمة التنفسية الحادة (SARS-CoV-2) ، تم بذل العديد من الجهود في جميع أنحاء العالم لفهم آلياته الجزيئية، لتحديد الخصائص السريرية المحددة للمرضى المصابين بأمراض حرجة مع COVID-19 تسببه في الأمراض واقتراح بدائل علاجية لتقليل شدة COVID-19.

تصاحب عدوى COVID-19 إجهاد تأكسدي رئوي، خاصة في الحالات الشديدة، والتي يمكن أن تسبب تغيرات هيكلية عميقة في أنسجة الرئة، وسيتم تحرير الاستجابة الالتهابية. هؤلاء المرضى أكثر حساسية لعواصف السيتوكين التي تهاجم الرئتين بشكل أساسي لأنها تقدم حلقة مفرغة بين استجابة غير فعالة أو ضعيفة للنظام المضاد للأكسدة وإلغاء ضوابط العمليات الالتهابية.

إن وضع استراتيجية علاجية محتملة لعلاج COVID-19 بناءً على مضادات الأكسدة (على سبيل المثال، فيتامين د وفيتامين ج والميلاتونين) له أهمية خاصة... وهذا من أجل تقليل شدة COVID-19.

الكلمات المفتاحية: COVID-19، SARS-CoV-2، الاستجابة المناعية، الإجهاد التأكسدي.

Table des matières

Remerciements	
Dédicaces	
Liste d'abréviations	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Résumé	
Table des matières	
Introduction générale	1
Chapitre I : Covid 19	
I.1. Historique de coronavirus	2
I.2. Définition	3
I.3. Agent pathogène : SARS-CoV-2	3
I.3.1 Taxonomie et phylogénie du SARS -CoV-2	3
I.3.2 Composition du Virus	4
I.3.2.1 Structure virale	4
I.3.2.2 Génome du virus	5
I.3.3 Physiopathologie	6
I.3.3.1 Contagiosité	6
I.3.3.2 Infection	6
I.3.3.3 Incubation	7
I.3.4 Symptômes de la COVID-19	7
I.3.5. Origine et mode d'action du SARS -CoV-2	8
I.3.6 Entrée et réplication de virus	9
I.3.7. Variants du SARS-CoV-2	11
I.4. Épidémiologie	13
I.4.1 Mode de transmission	14
I.5. Gravité de l'infection symptomatique	15
I.5.1 Gravité de l'infection	15
I.5.2 Taux de mortalité par infection	15
I.5.3 Mortalité hospitalière	16
I.5.4 Période de contagion	16
I.6. Traitement de la COVID-19	17

I.7. Vaccins	18
I.7.1 Vaccin à sous-unité protéique	19
I.7.2 Vaccins à ADN	19
I.7.3 Vaccin ARN	20
I.7.4 Vaccins vecteur virale	20
I.7.5 Vaccin inactivé complet	21
I.7.6 Autres plateformes vaccinales	21

Chapitre II : Réponse immunitaire

II.1 La réponse immunitaire antiviral	23
II.1.1 L'immunité innée	24
II.1.2 L'immunité adaptative	25
II.2 Réponse immunitaire au SARS-CoV-2	25
II.2.1 Réponse immunitaire innée	25
II.2.2 Réponse immunitaire adaptative	26
II.2.2.1 Les lymphocytes T CD4+	26
II.2.2.2 Les lymphocytes CD8+	28
II.2.2.3 L'immunité humorale	28
II.3 Médiateurs cellulaires	29
II.3.1 Monocytes et Macrophages	31
II.3.2 Cellules dendritiques	32
II.3.3 NK	33
II.3.4 Neutrophiles	34
II.3.5 Cellules lymphoïdes innées	34
II.4. Tempête de cytokines en cas de COVID-19 grave	35
II.5. Les plaquettes	37
II.6. Système immunitaire, COVID-19, inflammation et stress oxydatif	39

Chapitre III : Stress oxydant

III.1. Stress oxydatif induit par les virus respiratoires	41
III. 2 Stress oxydatif et COVID-19	42
III.3 Les principaux types d'antioxydants	48
III.3.1 Exogène	48
III.3.2 Endogène comprend	48
III.4. Récapitulatif des études concernant le stress oxydant et les perturbations des défenses antioxydants dans le COVID-19	

	49
Conclusion générale	54
Références bibliographiques	55

Introduction générale

Les coronavirus (CoV) appartiennent à une grande classe de virus à ARN enveloppés, monocaténaire et à sens positif capables d'infecter une grande variété d'animaux, y compris les humains, les oiseaux, les rongeurs, les carnivores, les ptéropèges et autres. Autres mammifères (**Fan et al., 2019. Lu et al., 2020**) Bien qu'ils soient connus depuis de nombreuses années et considérés comme l'une des sources de virus responsables de maladies respiratoires.

En décembre 2019, une épidémie d'infection respiratoire à Wuhan, la plus grande zone métropolitaine de la province du Hubei, en Chine, a attiré l'attention du monde entier. L'épidémie a d'abord été considérée comme une complication d'une pneumonie d'étiologie inconnue, mais le Centre chinois de contrôle et de prévention des maladies a déclaré plus tard que l'infection respiratoire avait été causée par un nouveau coronavirus appelé 2019-nCoV pendant cette période (**Wang et al., 2020**).

Plus tard, le virus s'est propagé si rapidement que l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a déclaré une urgence mondiale dans le contexte de cette pandémie, la surnommant la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19), qui Le nouveau 2019-nCoV a été renommé respiratoire aigu sévère coronavirus du syndrome 2. (SARS-CoV-2), Le virus commence à se propager avec une réponse immunitaire innée limitée et peut être détecté par des prélèvements nasaux. Le virus se propage ensuite et atteint les voies respiratoires, où il fait face à une réponse immunitaire innée plus robuste (**Tang et al., 2005**) C'est un facteur de stress important ayant un impact énorme sur la durabilité environnementale. De plus, divers facteurs de stress environnementaux préexistants et associés à la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) exacerbent encore les effets des maladies virales en induisant un stress oxydatif (**Bakadia, B et al, 2020**). Il existe une forte association entre les composants pro-inflammatoires et les espèces réactives de l'oxygène (ROS) dans différentes maladies pulmonaires, y compris l'infection à coronavirus associée à l'inflammation et au stress oxydatif.

Alors, quelle est la réponse immunitaire dans le cas de la COVID-19, et comment le stress oxydatif affecte-t-il les patients atteints de la COVID-19 ?

Chapitre I :

Covide 19

I.1 Historique de coronavirus

Les coronavirus humains ont été signalés pour la première fois au milieu des années 1960 lorsque deux virus ont été isolés chez des patients atteints de rhume : HCoV-229E (**Hamre et al., 1966**) et HCoV-OC43 (**McIntosh et al., 1967**). Depuis lors, sept types de CoV différents ont été détectés chez l'homme, dont trois sont hautement pathogènes et semblent tous provenir de chauves-souris : le coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV), le virus du syndrome respiratoire aigu coronavirus Severe (SARS-CoV) et SARS-CoV-2 (**Hu et al., 2015**).

Les coronavirus ont fait des ravages pour la première fois dans le monde en 2002, lorsque le SARS-CoV a provoqué un syndrome respiratoire aigu sévère et est devenu une maladie très répandue. Le SARS-CoV est considéré comme un virus animal ayant la capacité génétique de traverser les barrières d'espèces et peut être transmis à l'homme par un hôte intermédiaire inconnu (**Yang et al., 2020**). Il est apparu pour la première fois en tant qu'agent pathogène humain dans la province du Guangdong, dans le sud de la Chine, en 2002. Il s'est ensuite propagé à 26 pays et a causé plus de 8 000 cas et 774 décès en 2003. L'Organisation mondiale de la santé a déclaré la fin de l'épidémie en juillet 2003.

Il y a quelques mois, un nouveau coronavirus est apparu, faisant des ravages à l'échelle mondiale. Au cours des deux derniers mois de 2019, plusieurs cas de « pneumonie virale » ont été signalés à Wuhan, en Chine (**Wang et al., 2020, Pagliusi et al., 2020**). L'étiologie de cette maladie infectieuse a été identifiée comme un virus naturel d'origine animale présentant un risque d'infection (**Andersen et al., 2020**). L'origine géographique du virus a été identifiée comme étant le marché des fruits de mer de Huanan dans le sud de la Chine, mais l'origine animale réelle du coronavirus est inconnue. On pense maintenant que ce virus est originaire des chauves-souris en tant qu'hôte principal, puis infecte les humains via un ou plusieurs hôtes intermédiaires, y compris éventuellement des pangolins (**Meo et al., 2020**).

La maladie à coronavirus (COVID-19) a été signalée à l'Organisation mondiale de la santé (OMS) le 31 décembre 2019. Le 30 janvier 2020, l'OMS a déclaré l'épidémie de COVID-19 une urgence sanitaire mondiale, tandis que l'OMS a déclaré la COVID-19 une pandémie mondiale le 11 mars 2020. (**Endeshaw et al. 2020**).

I.2 Définition

Covid-19 est une maladie causée par un virus qui infecte généralement les cellules qui expriment l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) à leur surface. Ces cellules se trouvent principalement dans les voies respiratoires, mais aussi au niveau gastro-intestinal, rénal et cardiaque (**DROUAZ et KADRI, 2020**).

I.3 Agent pathogène : SARS-CoV-2

I.3.1 Taxonomie et phylogénie du SARS -CoV-2

Les CoV sont des virus à ARN simple brin de sens positif appartenant à l'ordre des Nestoviridae, au sous-ordre des Rhinoviridae, à la famille des Coronaviridae et à la sous-famille des Orthocoronaviridae (**Huang et al., 2018**). La sous-famille des Orthocoronavirinae est divisée en CoV Alpha-, Beta-, Gamma et Delta- (**Decaro et al., 2020**). Les CoV alpha et bêta sont pathogènes pour les mammifères, y compris les humains, les chauves-souris, les porcs, les souris et les chats.

Les CoV gamma et delta sont généralement pathogènes pour les oiseaux mais rarement infectieux pour les mammifères (**Rodrigues-Morales et al; 2020**). L'analyse phylogénétique du SARS -CoV-2, du SARS -CoV et du MERS-CoV montre qu'il est le plus étroitement lié aux virus de chauve-souris du sous-genre Sarbecovirus isolés chez les chauves-souris (**Figure 01**). Une souche de coronavirus liée au SARS, appelée SARSr-CoV-RaTG13, a été détectée chez la chauve-souris équine (*Rhinolophus affinis*) (**Whou et al. 2020., Lau., 2020**), très similaire au SARS-CoV-2. La comparaison des séquences du génome a révélé que les séquences du SARSr-CoV-RaTG13 et du SARS-CoV-2 étaient similaires à plus de 96 % dans la plupart des génomes. Cependant, la région génomique d'ORF1a, ORF1b et près de la moitié de la région de la protéine de pointe (S) couvrant les 30 extrémités du SARS-CoV-2 diffère de celle du SARSr-CoV-RaTG13 (**Paraskevis et al., 2020**), mais plus étroitement lié au CoV du pangolin (**Lopes et al., 2020**).

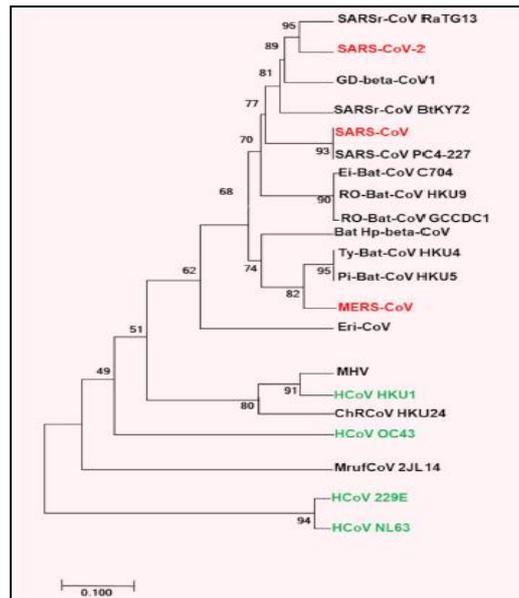


Figure 01. Arbre phylogénétique des espèces représentatives du SARS-CoV-2, du SARS-CoV et du MERS-CoV. (Gorbalenya et al., 2020).

I.3.2 Composition du Virus

I.3.2.1 Structure virale

Le CoV est un virus à ARN simple brin à enveloppe positive avec le plus grand génome d'ARN viral connu de 8,4 à 12 kDa (Van der Hoek et al., 2004). Le génome viral est composé de 5 et 3 extrémités. Le terminal 5 est une partie importante du génome, contenant le cadre de lecture ouvert, qui code les protéines responsables de la réplication virale. Le terminal 3 contient cinq protéines structurales, la protéine S (spike), qui est présente dans tous les coronavirus et tire son nom de son aspect coronal au microscope électronique. Il se compose de 2 sous-unités : S1 lie le virus au récepteur de surface de la cellule hôte et S2 est responsable de l'interaction entre le virus et la membrane cellulaire. (Ashour et al. 2020). La surface virale est enrichie en glycoprotéine M, ou protéine membranaire, qui semble être au cœur de l'assemblage des coronavirus, la protéine de la nucléocapside (N) complexée à l'ARN viral simple brin non segmenté (Singh et al., 2021), la protéine d'enveloppe (E), une petite protéine membranaire composée d'environ 76 à 109 acides aminés, qui représente un composant mineur du virus et joue un rôle important dans l'assemblage du virus, la perméabilité membranaire aux cellules hôtes et le virus-hôte fusion cellulaire (Ashour et al., 2020).. et hémagglutinine-estérase (HE) ou l'hémagglutinine estérase, qui est présente à la surface de certains bêtacoronavirus. C'est une hémagglutinine similaire au virus de la grippe

(liaison aux acides sialiques sur les glycoprotéines de surface de la cellule hôte) et a une activité acétyl estérase, elle n'est pas nécessaire à la réplication virale, mais ses propriétés peuvent être bénéfiques pour les coronavirus contenant cette entrée de protéine et la pathogenèse de leur structure virale (Ashour et al., 2020). (Figure 02).

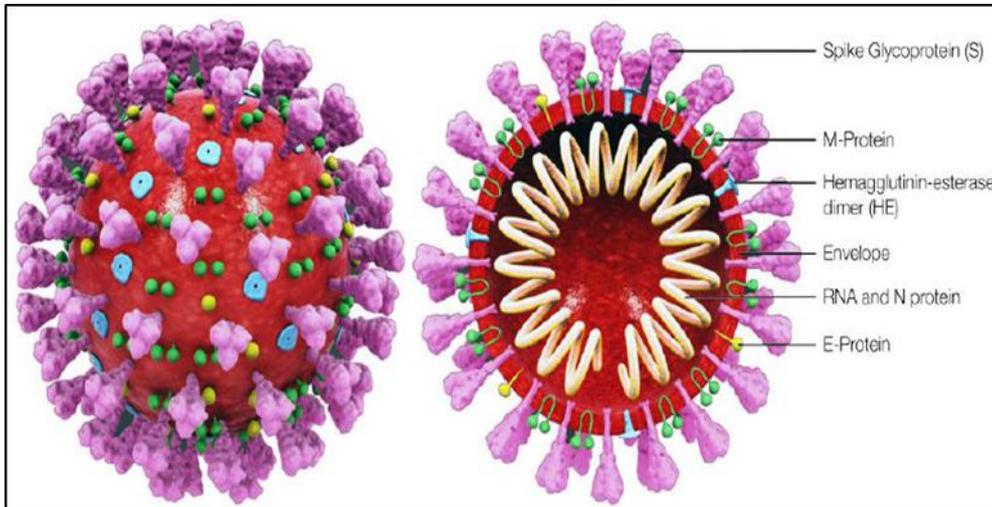


Figure 02. Structure de SARS –CoV-2 (DR NAHON., 2021).

I.3.2.2 Génome du virus

Le génome du SARS -CoV-2 est un ARN simple brin à brin positif d'une taille d'environ 29,9 kb, le deuxième plus grand génome de tous les autres virus à ARN.

Il est constitué de deux régions non traduites (UTR ou régions non traduites) aux extrémités 5' et 3' et de 14 cadres de lecture ouverts (ORF ou cadres ouverts de lecture) codant pour 27 protéines. L'extrémité 5' du génome contient les gènes orf1ab et orf1a codant pour les polyprotéines répliqueses pp1ab et pp1a, respectivement, qui consistent ensemble en 16 protéines non structurales impliquées dans la transcription et la réplication du génome, tandis que l'extrémité 3' code pour 4 protéines structurales, À savoir glycoprotéine de pointe (S), protéine membranaire (M), protéine d'enveloppe (E) et protéine de nucléocapside (N), et 8 protéines accessoires (3a, 3b, p6, 7a, 7b, 8b, 9b et orf14) (Singh et al., 2021).(Figure 03)

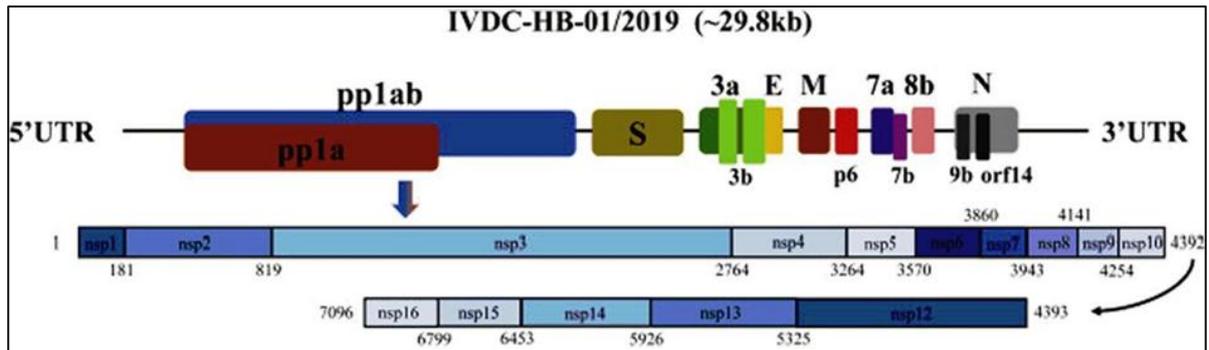


Figure 03 : Représentation schématique du génome du CoV-2019 et des principales protéines structurales et non structurales codées (Singh et al., 2021).

I.3.3 Physiopathologie

I.3.3.1 Contagiosité

Dans la plupart des cas, l'infection commence lorsqu'une personne non infectée respire des gouttelettes ou des aérosols chargés de virus dans le nez et la gorge :

Dans 47 % des cas, la transmission s'est faite par transmission par aérosol ou inhalation de gouttelettes provenant de personnes présentant des symptômes, et dans 38 % des cas, la transmission par aérosol ou inhalation de gouttelettes provenait de personnes présentant des symptômes. Chez 10 % des patients, l'infection survient également lorsqu'une personne touche une surface contaminée puis se touche le visage avec une main contenant le virus. Dans 6% des cas, la transmission peut provenir de personnes asymptomatiques, ou par transmission par aérosol ou inhalation de gouttelettes (Ferretti et al., 2020).

I.3.3.2 Infection

Comme mentionné précédemment, le SARS -CoV-2 infecte les cellules humaines en se liant au récepteur ACE2 via le domaine de liaison au récepteur (RBD) de sa protéine de pointe.

Le récepteur est plus exprimé dans l'épithélium cilié du nasopharynx et des voies respiratoires supérieures que dans les voies respiratoires inférieures (Marik et al., 2021). Comme le virus est inhalé par le nez, il est susceptible de s'y fixer en premier.

Une fois lié au récepteur ACE2, le virus SARS-CoV-2 est capable de pénétrer dans les cellules. Une fois à l'intérieur, le virus utilise la machinerie cellulaire pour se répliquer, envahissant ainsi davantage de cellules.

I.3.3.3 Incubation :

La période médiane d'incubation (correspondant au délai entre l'infection et l'apparition des symptômes) est de 5,2 jours, mais peut atteindre 14 jours dans certains cas (He et al., 2020).

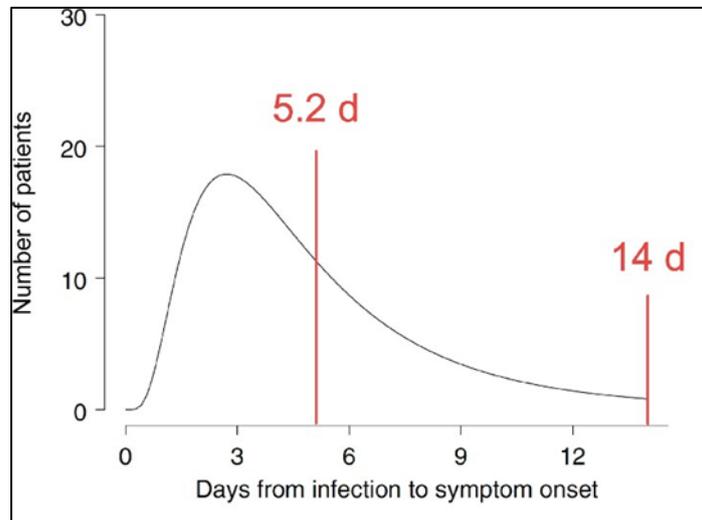


Figure 04 : La période d'incubation du SARS-CoV-2 (He et al., 2020).

Si un patient reste asymptomatique 14 jours après l'exposition, il est moins susceptible de développer des symptômes. Par conséquent, il est conseillé aux personnes de s'isoler ou de se mettre en quarantaine pendant 14 jours.

I.3.4 Symptômes de la COVID-19

Un large éventail de symptômes peut être observé chez les patients atteints de COVID-19, allant d'une maladie légère/modérée à sévère, rapidement progressive et fulminante. Les symptômes du COVID-19 ne sont pas spécifiques, avec des manifestations de la maladie allant d'une pneumonie asymptomatique à une pneumonie sévère.

L'incidence des cas asymptomatiques variait de 1,6 % à 51,7 %, et ces personnes ne présentaient aucun symptôme ou signe clinique typique et ne présentaient aucune anomalie apparente sur les tomodensitogrammes pulmonaires. (Dane et al., 2021)

Les symptômes les plus courants du COVID-19 sont :

- fièvre.
- Toux sèche.
- Fatigue.

D'autres symptômes sont moins fréquents et peuvent affecter certains patients, notamment

- Perte de goût ou d'odorat.
- Congestion nasale.
- Conjonctivite (également connue sous le nom d'œil rouge).
- mal de gorge.
- Mal de crâne.
- Douleurs musculaires ou articulaires.
- Différents types d'éruptions cutanées.
- Nausées ou vomissements.
- diarrhée.
- Frissons ou étourdissements.

Les symptômes de la COVID-19 grave comprennent :

- Essoufflement.
- Perte d'appétit.
- confusion.
- Douleur ou pression thoracique persistante.
- Température élevée (supérieure à 38°C).

D'autres symptômes moins fréquents sont

- Irritabilité.
- confusion.
- Perte de conscience (parfois associée à des convulsions).
- anxiété.
- Frustré.
- Problèmes de sommeil.
- Complications neurologiques plus graves et rares telles que les accidents vasculaires cérébraux, l'inflammation cérébrale, le délire et les lésions nerveuses. (**Almutairi., 2021**).

I.3.5 Origine et mode d'action du SARS -CoV-2

Le domaine de liaison au récepteur variable (RBD) contenant la protéine de pointe couvre tous les coronavirus liés au SARS. La liaison de RBD au récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) facilite l'entrée virale dans les cellules cibles. Les données de séquençage du génome ont révélé que le SARS-CoV-2 RBD est une version mutée de son virus le plus étroitement apparenté, RaTG13, prélevé sur une chauve-souris (*Rhinolophus affinis*) (**Walls et al., 2020**). Le SARS -CoV-2 est similaire aux SARS -CoV

précédemment signalés en raison de leur similitude génétique (76 % d'homologie d'acides aminés) et de leur mode d'action. Dans les poumons, la liaison du SARS -CoV au récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) déclenche l'apparition de l'inflammation dans les pneumocytes de type II (**Kuba et al., 2005**). Le coronavirus du SARS pénètre dans les cellules hôtes en suivant le même mécanisme que la grippe et les métapneumovirus humains, dans lequel la protéine de pointe du coronavirus du SARS se lie au récepteur ACE2 et forme un complexe protéomique par TMPRSS2 (protéase transmembranaire de type 2), entraînant le clivage ACE2 et Spike activation des protéines (**Glowacka et al., 2011, Heurich et al., 2013**). Par conséquent, les cellules contenant à la fois ACE2 et TMPRSS2 sont les plus sensibles à l'infection par le SARS -CoV (**Shulla et al., 2011**). De même, le SARS -CoV-2 utilise le récepteur ACE2 pour pénétrer dans les cellules hôtes, en utilisant la sérine protéase cellulaire TMPRSS2 pour initier la protéine S (**Hoffmann et al., 2020**). De plus, il a été rapporté que CD147 facilitait fonctionnellement l'entrée des cellules SARS-CoV-2 (**Liu et al., 2020**). Le gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2), est situé sur Xp22.2 et est codé par une protéine longue de 805 acides aminés. Il appartient à la famille des enzymes de conversion de l'angiotensine des dipeptidyl carboxydipeptidases (**Itoyama et al., 2005, Tipnis et al., 2000**). Il est généralement exprimé dans les membranes cellulaires des cellules présentes dans de nombreux organes tels que les poumons, les intestins, le cœur, les reins, les testicules et les artères (**Donoghue., 2000, Ohtsuki., 2010, Gheblawi., 2020**).

I.3.6 Entrée et réplication de virus

La protéine S du coronavirus se lie au récepteur ACE2, qui est présent à la surface de nombreuses cellules humaines, y compris celles des voies respiratoires supérieures, permettant au virus d'entrer.

La protéine S est clivée protéolytiquement par les protéases de l'hôte (trypsine et furine) au niveau de deux sites situés à la frontière entre les sous-unités S1 et S2. Dans une étape ultérieure, le clivage du domaine S2 se produit pour libérer le peptide de fusion.

Cet événement déclenchera l'activation de la fusion membranaire. Deux mécanismes ont été proposés (**Boopathi S et al., 2021**).

Le mécanisme le plus probable passe par trois étapes impliquant (1) la liaison au récepteur et l'induction d'un changement conformationnel de la glycoprotéine Spike (S), suivies de (2) la protéolyse de la cathepsine L par les protéases intracellulaires et (3) la fusion membranaire Nouvelle activation du mécanisme dans les endosomes.

L'endosome s'ouvre alors pour libérer le virus dans le cytoplasme et la nucléocapside virale (N) se sépare.

C'est là que les processus de réplication et de transcription ont lieu et sont régis par le complexe de réplication/transcription. Ce complexe est codé dans le génome viral et est constitué de protéines non structurales.

Ensuite, le génome d'ARN positif est traduit pour générer la protéine réplicase à partir de l'ORF 1ab. Ces protéines utilisent le génome comme matrice pour générer de l'ARN complet de sens négatif, qui agit ensuite comme matrice pour générer d'autres génomes complets.

Les protéines structurales virales M, S et E sont synthétisées dans le cytoplasme, puis insérées dans le réticulum endoplasmique (RE), puis transférées dans le compartiment intermédiaire réticulum endoplasmique-Golgi (ERGIC).

De même, dans le cytoplasme, la nucléocapside est formée de protéines N qui enveloppent le génome répliqué, de sorte qu'elles se lient au sein de la membrane ERGIC pour s'auto-assembler en de nouveaux virions.

Enfin, de nouveaux virions sont exportés des cellules infectées en transportant des vésicules à parois lisses vers la membrane cellulaire, puis sécrétés par un processus appelé exocytose afin qu'ils puissent infecter d'autres cellules. Dans le même temps, le virus produit un stress sur le réticulum endoplasmique qui conduit finalement à la lyse cellulaire (Boopathi S et al., 2021).

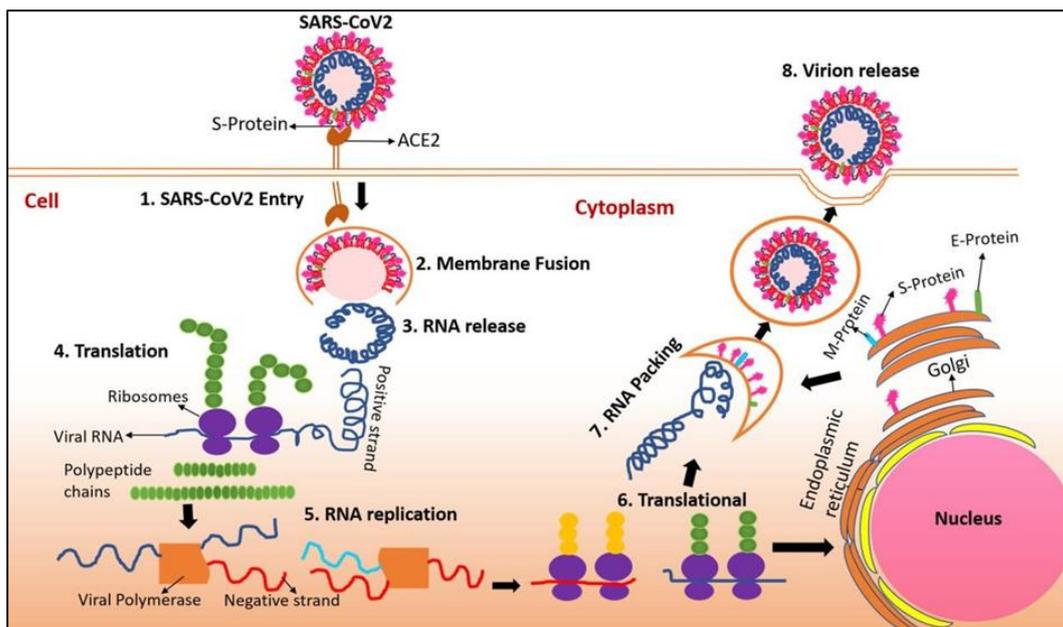


Figure 05 : Cycle de réplication du SARS-CoV-2 (Boopathi S et al., 2021).

I.3.7 Variants du SARS-CoV-2

Les virus mutent ou modifient leur matériel génétique à chaque fois qu'ils se répliquent, créant des variantes. Contrairement aux virus à ADN, les virus à ARN tels que les coronavirus ont une fréquence de mutation plus élevée (**Helmy et al., 2020**).

Dans le cas du SARS -CoV-2, il a été démontré que ces variants portent des mutations dans la protéine de pointe, la cible principale des anticorps produits par la neutralisation des vaccins ou de l'immunité collective. La même mutation est apparue indépendamment dans différents pays, suggérant son effet bénéfique sur la capacité de réplication virale (**Jogalekar et al., 2021**).

a. Les variants préoccupants ou VOC (variants of concern) :

Un variant du SARS-CoV-2 qui répond à la définition VOI et qui, par évaluation comparative, est associée à un ou plusieurs des changements suivants avec un degré d'importance pour la santé publique mondiale : Transmissibilité accrue ou changements nocifs dans l'épidémiologie de la COVID-19 ; Augmentation de la virulence ou modifications des manifestations cliniques de la maladie ; Efficacité réduite des mesures sociales et de santé publique ou des diagnostics, vaccins et thérapies disponibles.

B.1.1.7 (Alpha) ou variant britannique, vue pour la première fois en septembre 2020, avec 23 mutations. Huit des 23 mutations semblaient augmenter l'affinité de la protéine de pointe pour l'enzyme de conversion de l'angiotensine II (ACE2), entraînant une liaison plus étroite et une entrée et une propagation plus faciles du virus. B.1.1.7 a démontré une résistance aux anticorps monoclonaux dirigés contre le domaine N-terminal de la protéine de pointe et à quelques anticorps monoclonaux dirigés contre le domaine de liaison au récepteur (RBD). Ce variant était associée à un risque accru de décès de 61 % ainsi qu'à la gravité de la maladie.

La souche B.1.351 (Beta) est apparue en Afrique du Sud en octobre 2020 et s'est avérée avoir 21 mutations. La mutation E484K confère une évasion immunitaire à B.1.351 en évitant la neutralisation des anticorps par le plasma et les vaccins convalescents. Les réponses d'anticorps contre les domaines N-terminal et de liaison au récepteur de la protéine de pointe ont été atténuées. Il existe une réelle possibilité de réinfection chez les personnes qui ont déjà été infectées par le COVID-19 ou qui ont été vaccinées. Cependant, l'effet des mutations sur la gravité de la maladie reste inconnu.

Le variant P.1 (Gamma) apparu au Brésil en décembre 2020 avait accumulé 17 mutations lors de sa découverte dans la population humaine. Trois de ces 17 mutations confèrent une résistance aux anticorps neutralisants. Les données ont également montré que P.1 était deux

fois plus infectieux que le virus de type sauvage, et l'étude prévient que les résultats ne s'appliquent qu'à une population spécifique de Manaus et ne peuvent être généralisés à aucune autre population.

B.1.617.2 (Delta), détecté pour la première fois en Inde en octobre 2020, présente 13 mutations, dont 4 entraînent le remplacement du gène codant pour la protéine de pointe virale. Ces mutations entraînent des taux de transmission élevés, une plus grande affinité de la protéine S pour le récepteur ACE2, une diminution de la reconnaissance par le système immunitaire et une infectiosité accrue à différents niveaux cellulaires.

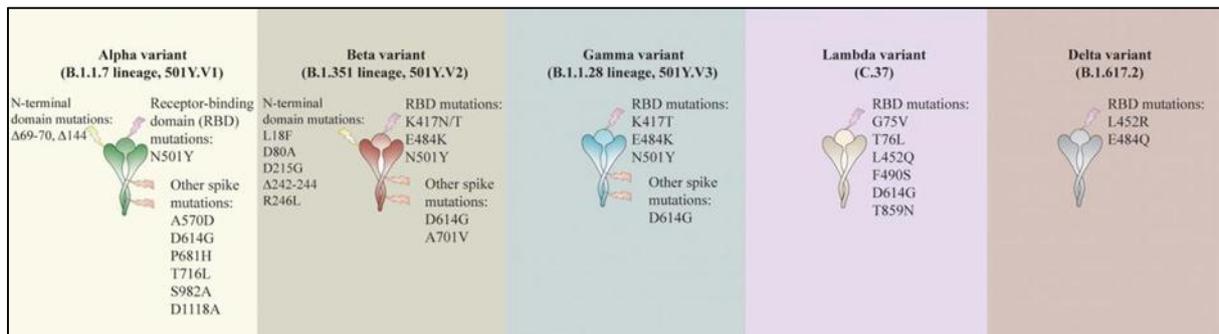


Figure 06 : Les mutations de la protéine S du SARS-CoV-2 ont généré différents variants (Mohammadi et al., 2021).

La lignée B.1.1.529 (Omicron) a été signalée pour la première fois au Botswana puis en Afrique du Sud en novembre 2021, ce qui a été associé à une augmentation du nombre de cas et a été rapidement identifié dans plusieurs autres pays ([https://www. nicd.ac .za/frequently-asked-questions-for-the-b-1-1-529-mutated-sars-cov-2-lineage-in-south-africa/](https://www.nicd.ac.za/frequently-asked-questions-for-the-b-1-1-529-mutated-sars-cov-2-lineage-in-south-africa/)). À la mi-décembre 2021, Omicron représentait la majorité des nouvelles infections aux États-Unis (<https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker>). Cette variante contient plus de 30 mutations de la protéine S, y compris celles trouvées dans d'autres variantes apparentées, qui sont associées à une transmissibilité accrue et à une sensibilité réduite aux anticorps neutralisants, y compris les anticorps monoclonaux thérapeutiques.

b. Variants d'intérêt (VOI)

Lambda (C.37 - Pérou, décembre 2020).

Mu (B.1.621 - Colombie, janvier 2021).

c. Variants sous surveillance (VUM)

Les variantes epsilon (B.1.427/B.1.429), eta (B.1.525), iota (B.1.526) et kappa (B.1.617.1) ne sont plus considérées comme IVC (20 septembre 2021), reléguées à "Variant d'observation "

(MV). Les variantes Theta (P.3) et Zeta (P.2) étaient auparavant VUM, mais ne sont plus officiellement étiquetées. (<https://radiopaedia.org/articles/covid-19-4>)

I.4. Épidémiologie

Les personnes de tous âges courent le risque de contracter la maladie. En effet, la maladie se propage par de grosses gouttelettes provenant de la toux et des éternuements de personnes symptomatiques. Dans certains cas, l'infection peut survenir chez des personnes asymptomatiques et avant le début des symptômes. En mars 2020, l'OMS a annoncé environ 87 317 cas de COVID-19 dans le monde, avec 2 977 décès confirmés. Cela signifie que les symptômes de la maladie sont bénins, puisque seulement 3,42 % des patients meurent du virus. Dans le même temps, la Chine a découvert un grand nombre d'incidents et de décès. En Asie, principalement la Chine, a signalé 92% du nombre total d'événements. Il est important de noter que l'incidence confirmée est cliniquement identifiée et confirmée en laboratoire. En outre, en dehors de l'Asie, le nombre de cas et de décès variera en raison de la nature persistante de la maladie, de la densité de la population, de l'étendue des tests et des rapports et du calendrier des stratégies de prévention de la maladie. Les caractéristiques du COVID-19 sont classées selon l'hôte du virus, son mode de transmission et sa période d'incubation. Premièrement, la chauve-souris frugivore chinoise est l'hôte naturel et l'hôte final est l'homme. De plus, il se transmet d'une personne à l'autre par des gouttelettes d'aérosol.

Enfin, la période d'incubation varie de deux à quatorze jours. En conséquence, l'incidence cumulée du COVID-19 varie selon les pays et l'incidence a été confirmée sur presque tous les continents (**Milibari 2020**). La maladie s'est propagée rapidement et le nombre de cas a augmenté de façon exponentielle depuis qu'elle a été signalée pour la première fois en Chine. La Thaïlande a signalé son premier cas en dehors de la Chine continentale le 11 janvier et, en quelques mois, la maladie s'est propagée à tous les continents, à l'exception de l'Antarctique. L'Inde a signalé son premier cas de COVID-19 le 30 janvier 2020. Ce nombre est passé à 3 cas le 3 février 2020. Aucun autre cas n'a été signalé en février 2020. Cependant, à la mi-mars, le nombre d'infections a commencé à augmenter et de nombreux cas ont été signalés dans toute l'Inde. Le premier décès lié au COVID-19 en Inde a été signalé le 12 mars 2020. Au cours de la deuxième semaine d'avril, la maladie s'était propagée à tous les États indiens, à l'exception du Sikkim. (<https://covid19.who.int/>) (<https://www.mohfw.gov.in/>).

I.4.1 Mode de transmission

Dans le cadre de la gestion de crise du COVID-19, comprendre comment le SARS-CoV-2 se propage est essentiel pour développer des stratégies de prévention en santé publique (**Gehanno et al., 2020**). La transmission interhumaine est actuellement considérée comme la principale voie de diffusion (**Lescure et al 2020**).

a. Transmission par contact et gouttelettes

La transmission par gouttelettes se produit lorsqu'un sujet est en contact étroit (moins de 1 mètre) avec une personne infectée et est exposé à des gouttelettes respiratoires potentiellement infectieuses (> 5-10 microns de diamètre) produites par la toux ou les éternuements ou lors d'un contact personnel très étroit), le virus pénètre alors par la bouche, le nez ou les yeux (**Liu et al., 2020**)(OMS). Il existe des preuves irréfutables que la transmission aérienne via les aérosols (gouttelettes $\leq 5 \mu\text{m}$) reste infectieuse lorsqu'elle est en suspension dans l'air sur de longues distances et pendant de longues périodes (**Gehanno et al., 2020**).

b. Transmission à travers des surfaces infectées

La propagation du coronavirus des surfaces contaminées aux mains n'a pas été confirmée. Cependant, il ne peut être exclu sur des surfaces qui viennent d'être contaminées par des sécrétions (**Chidiac et al., 2020**). Les sécrétions respiratoires ou les gouttelettes d'une personne infectée peuvent contaminer les surfaces et les objets. Le virus SARS-CoV-2 viable et/ou l'ARN détecté par RT-PCR peuvent être détectés sur ces surfaces pendant des heures à des jours, selon les conditions environnementales telles que la température et l'humidité et le type de surface, en particulier dans les environnements médicaux pour le traitement de Patients COVID-19 en situation de forte concentration dans les soins de santé.

La transmission se fait donc indirectement en touchant une surface ou un objet contaminé par le virus (comme un stéthoscope ou un thermomètre...) puis en se touchant la bouche, le nez ou les yeux. (**OMS., 2020**).

c. Autres modes de transmission

L'ARN du SARS -CoV-2 a également été détecté dans d'autres échantillons biologiques, notamment l'urine et les matières fécales de certains patients (**GUAN et al., 2020. Wheng et al., 2020**). Une étude a trouvé un SARS -CoV-2 viable dans l'urine des patients (**Sun et al., 2020**). Trois études ont cultivé le SARS -CoV-2 à partir d'échantillons de selles (**Zang et al., 2020. Xiao et al., 2020. Zhang et al., 2020**). Mais jusqu'à présent, il n'y a eu aucun rapport de transmission du SARS -CoV-2 par les matières fécales ou l'urine. (**OMS., 2020**).

Plusieurs études ont montré la présence d'ARN du SARS -CoV-2 dans le sérum ou le plasma et ont montré que le virus peut se répliquer dans les cellules sanguines. Cependant, le risque de transmission par le sang reste incertain et faible (**Wang et al., 2020. Xiao et al., 2020. Zhang et al., 2020. Chang et al., 2020**).

À ce jour, bien que les données restent limitées, il n'existe aucune preuve de transmission du SARS -CoV-2 d'une femme enceinte infectée au fœtus. Selon certaines études publiées, il est impossible de transmettre le coronavirus pendant l'allaitement. Par conséquent, l'allaitement maternel par des mères dont le statut Covid-19 est confirmé ou suspecté n'est pas contre-indiqué. (**Walker KF al., 2020. Fitzpatrick et al., 2007**).

I.5. Gravité de l'infection symptomatique

I.5.1 Gravité de l'infection

Les infections symptomatiques vont de légères à graves ; la plupart des infections ne sont pas graves (**Chan et al, 2020**). Plus précisément, dans un rapport du Centre chinois de contrôle et de prévention des maladies, qui comprenait environ 44 500 infections confirmées, la gravité estimée de la maladie (**Wu et al., 2020**) :

- Une maladie bénigne (absence de pneumonie ou pneumonie légère) a été signalée dans 81 % des cas.
- Une maladie grave (Par exemple, dyspnée, hypoxie ou atteinte pulmonaire > 50 % à l'imagerie dans les 24 à 48 heures) a été signalée dans 14 % des cas.
- Une maladie grave (Par exemple, insuffisance respiratoire, choc ou dysfonctionnement d'organes multiples) a été signalée dans 5 % des cas.
- Le taux de mortalité global était de 2,3 %, aucun décès n'a été signalé dans les cas non gravement malades. De même, sur les 1,3 million de cas signalés aux Centers for Disease Control and Prevention (CDC) des États-Unis fin mai 2020, 14 % ont été hospitalisés, 2 % ont été admis en soins intensifs et 5 % sont décédés (**Stokes et al., 2020**) . Le risque de maladie grave varie selon l'âge et les comorbidités sous-jacentes.

I.5.2 Taux de mortalité par infection

La mortalité représente uniquement le taux de mortalité des cas enregistrés. Étant donné que de nombreuses infections par le SARS -CoV-2 sont asymptomatiques et que de nombreuses infections bénignes ne sont pas diagnostiquées, le taux de mortalité par infection

(c'est-à-dire le taux de mortalité estimé pour toutes les personnes infectées) est beaucoup plus faible. Estimé entre 0,15 % et 1 % dans certaines analyses, avec une grande hétérogénéité entre les sites et les groupes à risque (**Gandh et al., 2020**).

I.5.3 Mortalité hospitalière

Parmi les patients hospitalisés, il existe un risque élevé de maladie grave ou mortelle (**Levin et al., 2020**). Dans une étude au début de la pandémie, sur 2 741 patients hospitalisés atteints de COVID-19 dans le système de santé de la ville de New York, 665 patients (24 %) sont décédés ou ont quitté les soins palliatifs (**Cummings et al., 2020**). Sur les 647 patients qui ont reçu une ventilation mécanique invasive, 60 % sont décédés, 13 % sont restés sous ventilation et 16 % ont obtenu leur congé à la fin de l'étude. La mortalité hospitalière associée au COVID-19 a été plus élevée que la grippe (**Suleyman et al. 2020**). Par exemple, selon une analyse des données hospitalières par la Veterans Health Administration, les patients COVID-19 sont 5 fois plus susceptibles de mourir pendant l'hospitalisation que les patients grippés (**21% contre 3,8%**) (**Yang et al., 2020**).

La mortalité hospitalière a diminué pendant la pandémie (**Dennis et al, 2021**). Par exemple, dans une étude rétrospective de la National Surveillance Database en Angleterre, qui comprenait plus de 21 000 patients en réanimation atteints de COVID-19, le taux de survie en réanimation est passé de 58 % fin mars 2020 à 80 % à la fin mars 2020. fin juin 2020. % (**Verma et al., 2021**). Les raisons de cette observation sont incertaines, mais les explications possibles incluent l'amélioration des soins hospitaliers liés à la COVID-19 et une meilleure allocation des ressources lorsque les hôpitaux ne sont pas surchargés.

I.5.4 Période de contagion

On ne sait pas combien de temps les personnes atteintes de COVID-19 sont contagieuses. Les charges virales dans les sécrétions oropharyngées sont les plus élevées aux premiers stades symptomatiques de la maladie (**To et al., 2020**). Les patients peuvent continuer à propager le virus même après la disparition des symptômes. Dans une étude menée en Chine, la durée médiane de l'excrétion virale chez les survivants était de 20 jours (**Zhou et al., 2020**). Une étude cinétique virale des cas légers et graves a révélé que les cas bénins ont tendance à éliminer le virus rapidement, tandis que les cas graves peuvent avoir une excrétion virale prolongée (**Liu et al., 2020**). Les données d'études utilisant des échantillons respiratoires et fécaux doubles suggèrent que l'excrétion virale peut persister dans

les selles pendant plus de 4 semaines même si les échantillons respiratoires sont négatifs (**Wu et al., 2020**). Une transmission à des stades asymptomatiques a également été signalée. Dans une étude menée à Singapour, 6,4 % des 157 cas de COVID-19 acquis localement étaient attribuables à la transmission pendant la phase asymptomatique de la maladie (**Wei et al., 2020**).

I.6. Traitement de la COVID-19

Les soins de soutien aux patients sont souvent le pilier du traitement de la COVID-19, car aucun traitement antiviral spécifique et efficace n'a été identifié à ce jour. Prise en charge de soutien standard, y compris les soins de soulagement symptomatique et le soutien avancé des organes vitaux, pour les maladies respiratoires et les complications (**Wu et al 2020, Prevention CfDCa 2020**). La ventilation mécanique est le principal soin de soutien pour les patients gravement malades, y compris les méthodes invasives telles que l'intubation endotrachéale et les méthodes non invasives telles que l'oxygénothérapie supplémentaire (SpO2 cible de 90 % chez les adultes non enceintes et de 92 à 95 % chez les patientes enceintes) (**Yang et al., 2020**). De plus, les autres soins de soutien qui doivent être prodigués aux patients gravement malades comprennent une surveillance étroite des signes de détérioration, une gestion soigneuse des liquides, l'administration d'antipyrétiques et/ou d'analgésiques et un traitement empirique approprié immédiatement (dans l'heure qui suit). Identifier la septicémie et gérer la septicémie et le choc septique conformément aux directives sur la septicémie (**Prevention CfDCa 2020**).

Le patient a reçu des corticostéroïdes par voie intraveineuse et des médicaments antiviraux. Les glucocorticoïdes intraveineux sont couramment utilisés chez les patients atteints de pneumonie du SARS et du MERS, mais leur efficacité reste controversée, tout comme leur utilisation dans le traitement de l'infection au COVID-19. Par conséquent, les corticostéroïdes systémiques ne doivent pas être utilisés systématiquement en dehors des essais cliniques pour le traitement de la pneumonie virale ou du SDRA, sauf en cas d'autres raisons : choc septique ou autre processus pathologique. Actuellement, aux États-Unis, le remdesivir et le kaletra (association de lopinavir et de ritonavir), qui ont été testés pour Ebola, sont proposés comme traitements potentiels du nouveau coronavirus. Le traitement par remdesivir intraveineux du premier cas américain de COVID-19 a donné des résultats prometteurs. Mais des essais cliniques sont en cours pour générer des preuves solides que ces médicaments sont recommandés pour la prescription de routine pour COVID-19, de sorte que

les essais cliniques en cours peuvent faire la lumière sur l'innocuité et l'efficacité de ces médicaments en tant que traitements. (**Wang et al., 2020**).

I.7. Vaccins

La cible principale du vaccin contre le coronavirus est la protéine de pointe (protéine S) située à la surface du virion, qui est l'antigène le plus important pour déclencher une réponse immunitaire dans le corps. Des vaccins contre le coronavirus humain sont en développement depuis l'épidémie de SARS de 2002-2004, mais n'ont pas encore été approuvés pour la vaccination contre le SARS ou le MERS. Plus de 125 vaccins candidats contre le SARS -CoV-2 sont initialement en cours de développement. Dix d'entre eux sont (approximativement) actuellement utilisés dans le monde, tandis que d'autres sont encore en développement ou abandonnés en raison d'un manque d'efficacité. <https://radiopaedia.org/articles/covid-19-4>.

La cible principale du vaccin contre le coronavirus est la protéine de pointe (protéine S) située à la surface du virion, qui est l'antigène le plus important pour déclencher une réponse immunitaire dans le corps. Des vaccins contre le coronavirus humain sont en développement depuis l'épidémie de SARS de 2002-2004, mais n'ont pas encore été approuvés pour la vaccination contre le SARS ou le MERS. Plus de 125 vaccins candidats contre le SARS -CoV-2 sont initialement en cours de développement. Dix d'entre eux sont (approximativement) actuellement utilisés dans le monde, tandis que d'autres sont encore en développement ou abandonnés en raison d'un manque d'efficacité. (**Rauch et al., 2018**). Deuxièmement, le processus de développement clinique d'un vaccin COVID-19 a été accéléré en menant des essais en parallèle plutôt qu'en suivant une séquence linéaire d'étapes. Par exemple, certains vaccins candidats contre la COVID-19 sont entrés dans des essais cliniques directs avant que des données précliniques sur des modèles animaux ne soient disponibles, et de nombreux essais de vaccins ont adopté une approche combinée de phase I/II ou de phase II. /III pour gagner du temps (**Lurie et., al 2020**).

Enfin, pour répondre à l'énorme demande mondiale d'un vaccin COVID-19, les sociétés de développement de vaccins, en particulier les entreprises en démarrage, augmentent leur capacité de fabrication d'environ 1 milliard de doses par an (**Johnson et al., 2020**). Le gouvernement américain et plusieurs autres pays ont également joué un rôle important dans le financement de l'expansion d'un vaccin potentiellement efficace (**AP-News 2020, CNN-Health 2020**).

I.7.1 Vaccin à sous-unité protéique

À ce jour, 13 vaccins à base de protéines de la sous-unité SARS-CoV-2 sont entrés dans les essais cliniques de **(OMS 2020)**, la société leader Novavax menant un essai de phase II dans le Sud avec son vaccin NVX-CoV2373. Essais de phase III en Afrique (NCT04533399) et au Royaume-Uni (2020-004123-16). La protéine NVX-CoV2373 contient l'adjuvant de saponine protéique enrichi de manière stable breveté Novavax, **(Keech et al., 2020)**. Lors d'essais précliniques, le vaccin a induit des anticorps neutralisants et empêché la réplication du virus dans les voies respiratoires chez des singes rhésus infectés par le virus **(Novavax 2020)**. Le vaccin a également induit des anticorps de liaison et de neutralisation chez tous les participants à l'essai de phase I. Dans leur essai de phase I, ils ont également observé un effet d'économie de dose de l'adjuvant. Ils ont trouvé des titres d'anticorps neutralisants significativement plus élevés aux doses de 5 et 25 ug avec adjuvant par rapport au groupe placebo et à la dose de 25 ug sans adjuvant **(Keech et al., 2020)**.

I.7.2 Vaccins à ADN

Il existe actuellement quatre vaccins à ADN contre le SARS-CoV-2 en cours d'essais cliniques **(OMS 2020)**. Parmi ces développeurs, Inovio est une entreprise leader qui a publié des résultats pour les vaccins à ADN MERS-CoV et SARS-CoV-2. Le vaccin à ADN INO-4800 SARS-CoV-2 d'Inovio code pour la protéine S complète et est électroporé par voie intradermique dans les cellules de la peau à l'aide de l'appareil portatif CELLECTRA **(Smith et al., 2022, Diehl et al., 2013)**. S'appuyant sur leur expérience des essais de phase I/IIa de leur vaccin MERS (INO-4700), ils ont utilisé la même plateforme pour développer leur vaccin SARS-CoV-2, INO-4800 **(Modjarrad et al., 2019)**. Ils ont démontré que le vaccin induit des anticorps neutralisants et des réponses immunitaires asymétriques Th1 chez des modèles animaux, notamment des souris, des cobayes et des singes rhésus **(Smith et al., 2022, Patel et al., 2020)**. Le vaccin est actuellement en phase I/II d'essais (NCT04447781 et NCT04336410). L'analyse intermédiaire de deux essais de phase I a montré qu'après deux doses chez 94 % des participants, il induisait des réponses immunitaires humorales et des lymphocytes T tout en ne provoquant que des effets indésirables de grade 1 ou inférieur. **(INOVIO-Pharmaceuticals)**

I.7.3 Vaccin ARN

Depuis l'épidémie de COVID-19, six nouveaux vaccins à ARN ont fait l'objet d'essais cliniques pour le SRAS-CoV-2 (**OMS 2020**). Les vaccins à ARN sont constitués d'ARN messenger codant pour des antigènes viraux qui peuvent être traduits par des cellules humaines pour produire des protéines antigéniques et stimuler le système immunitaire. Les vaccins à ARN sont souvent co-administrés avec d'autres agents, tels que la protamine ou des nanoparticules de lipopolymères, pour augmenter l'efficacité (**Kauffman et al., 2016**).

Moderna et BioNTech/Pfizer sont les deux principaux développeurs de vaccins à ARN contre le SARS-CoV-2. Le vaccin mRNA-1273 de Moderna code pour un trimère de préfusion stable dans lequel ils ont remplacé les acides aminés 986 et 987 par des prolines pour stabiliser la conformation de préfusion de la protéine de pointe. Les nucléotides d'ARNm sont également modifiés non seulement pour augmenter leur traduction et leur demi-vie, mais également pour empêcher l'activation des gènes liés à l'interféron après leur entrée dans la cellule (**Jackson et al., 2020**).

I.7.4 Vaccins vecteur virale

Actuellement, 12 vaccins à vecteur viral sont en essais cliniques et 36 vaccins à vecteur viral sont en développement préclinique. De nombreuses plateformes de vecteurs viraux testées dans le SARS-CoV et le MERS-CoV sont explorées dans les vaccins COVID-19, notamment l'adénovirus (primate humain et non humain), le virus de la rougeole, le virus de la vaccine modifié d'Ankara, les virus parainfluenza, le virus de la rage et le virus de la stomatite vésiculeuse (**OMS 2020**). Étonnamment, le virus de l'encéphalite équine vénézuélienne, qui a été largement étudié dans le cadre des vaccins contre le SARS et le MERS, n'a pas été testé dans la recherche sur le vaccin COVID-19. D'autre part, les vecteurs du virus de la grippe pour les vaccins contre le SARS et le MERS n'ont pas encore été explorés et gagnent maintenant en popularité dans le développement du vaccin contre le virus COVID-19 (**OMS 2020**). Pour les vaccins viraux COVID-19 qui sont entrés dans les essais cliniques, 8 des 12 vaccins viraux sont à base d'adénovirus, et les quatre principaux candidats de la plateforme sont AZD1222 (ou ChAdOx1 nCoV-19, développé par AstraZeneca et l'Université d'Oxford développé), Gam -COVID-Vac (ou Spoutnik V, ou rAd26S+rAd5-S, développé par Gamaleya Institute), Ad5 (développé par CanSino Bio et l'Institut de biotechnologie de Pékin) et Ad26 (développé par Johnson & Johnson et Beth Israel Deaconess Medical Center) (**OMS 2020**). AZD1222 est un vaccin à vecteur viral à base

d'adénovirus (ChAdOx1) de chimpanzé exprimant la protéine de pointe du SARS-CoV-2 (Folegatti et al., 2020). La plateforme ChAdOx1 a été utilisée pour développer un vaccin MERS-CoV qui a démontré des données d'essais précliniques et cliniques de phase I prometteuses (Alharbi et al., 2017). L'équipe du vaccin AZD1222 a publié un rapport intermédiaire de son essai de phase I/II en juillet 2020 et a montré que l'AZD1222 a provoqué des réponses anticorps spécifiques aux protéines S et T et induit des anticorps neutralisants chez tous les participants. Aucun effet indésirable grave observé (Folegatti PM et al., 2020). Sur la base de ces données prometteuses, AZD1222 a lancé des essais de phase II/III au Royaume-Uni (2020-001228-32) et des essais de phase III au Brésil (ISRCTN89951424), aux États-Unis (NCT04516746), en Russie (NCT04540393) et en Inde (CTRI /2020/ 08/027170). (Sputnik V, 2020).

I.7.5 Vaccin inactivé complet

Actuellement, sept vaccins COVID-19 inactivés sont en cours d'essais cliniques (OMS 2020). Sur la base de l'expérience antérieure avec le développement de vaccins contre le SARS-CoV et le MERS-CoV, dans des modèles précliniques, le virus entier inactivé peut induire des effets indésirables tels qu'une immunopathologie pulmonaire liée aux éosinophiles. Bien qu'aucune réponse n'ait été signalée pour un vaccin COVID-19 entièrement inactivé, la communauté des chercheurs doit en tenir compte et évaluer soigneusement les effets indésirables potentiels. De tous les essais en cours de vaccins inactivés contre le COVID-19, trois ont rendu publiques leurs données précliniques ou cliniques. SinoVac Inc. a développé CoronaVac (également connu sous le nom de PiCoVacc), Il s'agit d'un vaccin à virus entier de lignée cellulaire Vero inactivé par la β -propiolactone dérivé de la souche CN-2 SARS-CoV-2 (Gao et al., 2020). Dans ses études précliniques, PiCoVacc a induit des anticorps largement neutralisants contre 10 souches représentatives du SARS-CoV-2 chez des souris, des rats et des primates non humains. L'immunisation de macaques avec trois doses de PiCoVacc a entraîné une immunité protectrice contre la provocation par SARSCoV-2 sans augmentation de la dépendance aux anticorps (Gao et al., 2020).

I.7.6 Autres plateformes vaccinales

En plus des plateformes susmentionnées, il existe plusieurs autres candidats vaccins COVID-19 utilisant différentes technologies. Il a été démontré que les vaccins à particules de type viral induisent une immunité humorale et à médiation cellulaire dans des modèles

précliniques de SARS-CoV et de MERS-CoV, avec un vaccin candidat contre le COVID-19 et 14 candidats en essais cliniques de phase I (NCT04450004) Développement préclinique de vaccins (OMS 2020). La société a maintenant lancé un essai clinique de phase I/II pour évaluer sa sécurité et son efficacité chez l'adulte (NCT04386252). De plus, Symvivo Corporation a développé bacTRL-Spike, un vaccin vivant contre les bifidobactéries conçu pour délivrer une protéine synthétique qui code l'ADN plasmidique du pic SARS-CoV-2. Ils sont également inscrits à un essai clinique de phase I pour examiner la sécurité du vaccin (NCT04334980). De plus, une équipe de recherche de l'Université de Nanjing a découvert que le microARN végétal MIR2911 peut cibler le SARS-CoV-2 en se liant à son ARNm et en bloquant la traduction des protéines. Leurs données ont montré que MIR2911 inhibait la réplication du SARS-CoV-2 et accélérât la conversion négative chez les patients infectés (Zhou et al., 2020). À la suite de leur étude, ils lancent maintenant un essai clinique de phase I (ChiCTR2000031432) en Chine pour évaluer l'innocuité et la tolérabilité de MIR2911 chez les patients.

Enfin, les gens testent des vaccins homologués existants et essaient de les réutiliser pour lutter contre le COVID-19. Calmette-Guérin (BCG) Il a été démontré que *Vaccinia tuberculosis* induisait une immunité innée et induisait des réponses de défense non spécifiques de l'hôte contre les agents pathogènes viraux, notamment le virus respiratoire syncytial (VRS), la grippe A et le virus de l'herpès simplex de type 2 (HSV2). Stensable et al. 2005, Starr et al. 1976). De plus, une étude intéressante a comparé les disparités nationales dans l'impact du COVID-19 et les a corrélées avec les politiques nationales de vaccination par le BCG. Ils ont constaté que les pays sans politique universelle de vaccination par le BCG étaient plus gravement touchés que les pays dotés de politiques universelles et à long terme (Miller et al., 2020). Pour ces raisons, il existe au moins 13 essais cliniques de phase III conçus pour déterminer si le vaccin BCG peut réduire la morbidité et la mortalité chez les travailleurs de la santé. (NCT04328441, NCT04327206, NCT04350931, NCT04348370, NCT04362124, NCT04369794, NCT04373291, NCT04379336, NCT04384549, NCT04439045, NCT04387409, NCT04417335, NCT04414267).

Chapitre II :

Réponse immunitaire

II.1 La réponse immunitaire antivirale

La plupart des virus humains qui pénètrent dans les tissus cibles sont confrontés à une série d'obstacles. Les plus efficaces de ces barrières sont les barrières mécaniques assurées par la peau et les muqueuses. De nombreux agents pathogènes viraux humains courants pénètrent dans le système digestif (**Scott et al., 2020**). Une fois à l'intérieur du corps, le virus déclenche les défenses immunitaires de l'organisme. La défense de l'organisme commence par la reconnaissance des virus ou des cellules infectées par les globules blancs, tels que les lymphocytes et les monocytes, dans le but de les attaquer et de les détruire. Si un organisme survit à une attaque par un virus, certains globules blancs se souviennent de l'agent pathogène envahissant et sont capables de réagir plus rapidement et plus efficacement à de nouvelles infections par le même virus. Cette réponse est appelée immunité). (**Loura et al., 2021**)

Les Molécules et les cellules immunitaires :

- Lymphocytes B : maturation (lymphoblaste et se différencie en lymphocytes mémoires et plasmocytes matures sécrétant des anticorps (AC) IgM, IgE, IgA, IgG).
- Lymphocytes T : helper ((Th1, Th2, Th17) Chaque type de cellule sécrète plusieurs cytokines), régulateurs (CD4), cytotoxiques (CD8).
- Les lymphocytes NK : un sous-ensemble distinct des lymphocytes T.
- Les cytokines sont des polypeptides sécrétés par les cellules immunitaires (exemple : Interleukines, Interférons (IFN-alpha, IFN-bêta, IFN-gamma)).
- Les récepteurs : TLR (récepteurs de reconnaissance de forme (PRR)).

Lors d'une infection virale, le système immunitaire active la première ligne de défense. Il s'agit de l'immunité innée, qui implique des cellules immunitaires capables de détruire les virus de manière non spécifique. L'immunité adaptative est alors activée.

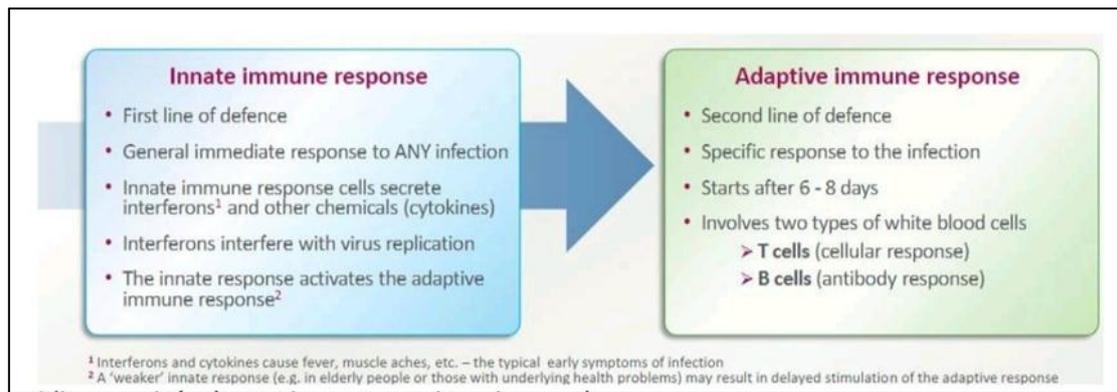


Figure 07 : Réponse immunitaire aux infections virales (Update 49 – Immune réponses to SARS-CoV-2 & viral infections (Internet 2020).

II.1.1 L'immunité innée

Pendant les phases d'incubation et symptomatique, le contrôle de la transmission virale dépend des interactions entre les cellules épithéliales et immunitaires, médiées par la signalisation des cytokines et les contacts de cellule à cellule.

Après l'entrée du virus, les cellules infectées détectent la présence de structures d'ARN anormales par le biais de divers récepteurs (récepteurs de reconnaissance de formes ou PRR) qui reconnaissent spécifiquement les éléments moléculaires associés aux agents pathogènes (PAMP), y compris les récepteurs des lectines de type C, les récepteurs de type Nod (NLR), les récepteurs de type RIG-I (RLR) et les récepteurs de type Toll (TLR). Les virus à ARN, tels que les coronavirus, sont reconnus par les récepteurs ARN cytosoliques et endosomaux, y compris RIG-I et TLR (TLR2, TLR3 et TLR7), respectivement. (**Hosseini et al. 2020, Bowie et al. 2008**).

Lors de l'activation du PRR, des cascades de signalisation en aval déclenchent la sécrétion de facteurs de transcription, dont les plus importants sont le facteur régulateur de l'interféron (IRF) et le facteur nucléaire kappa B (NF- κ B) (**Wilkins et al., 2010, Farag et al., 2020**). L'IRF entraîne l'induction d'interférons de type I et de type III (IFN), qui orchestrent les principales défenses antivirales de l'hôte (**Blanco-Melo et al., 2020**). NF- κ B entraîne l'expression de cytokines pro-inflammatoires et de chimiokines qui coordonnent le recrutement de sous-ensembles de leucocytes spécifiques. De plus, le virus est également capable d'induire l'activation des cytokines pro-inflammatoires IL-1 β et IL-18 en déclenchant un complexe multiprotéique appelé inflammasome (**Farag et al., 2020**).

II.1.2 L'immunité adaptative

Les réponses immunitaires adaptatives sont généralement basées sur l'immunité humorale, principalement les anticorps produits par les lymphocytes B et l'immunité cellulaire, y compris les lymphocytes T CD4⁺ et CD8⁺ et les cellules NK.

Fait par les cellules B avec des récepteurs spécifiques à l'antigène.

Les lymphocytes B activés deviennent alors des plasmocytes qui sécrètent des anticorps spécifiques pour détruire l'antigène (immunité humorale). (OMS)

En plus de contribuer aux réponses anticorps, les lymphocytes T CD4 sont également capables d'exercer une activité antivirale directe par la cytotoxicité des cellules cibles exprimant le CMH de classe II ou par la sécrétion d'un mode soluble qui empêche directement la reproduction virale.

Les lymphocytes T CD8⁺ sont essentiels pour éliminer de nombreuses infections virales en raison de leur capacité à tuer les cellules infectées (immunité cellulaire) (Moderbacher et al., 2020).

II.2 Réponse immunitaire au SARS-CoV-2

II.2.1 Réponse immunitaire innée

Le SARS-CoV-2 inhibe la synthèse des interférons de type I et de type III (Matsuyama et al., 2021, Xia et al., 2021). Les produits du gène SARS-CoV-2, y compris la protéine non structurale 1 (NSP1), les protéines accessoires ORF6 et ORF3B, et les produits du gène de la nucléocapside (N) induisent la transduction du signal et la transcription du dysfonctionnement de l'enhancer 1 (STAT1), conduisant à une interférence Synthèse des amorces (Matsuyama et al., 2021, Frieman et al., 2010).

Les patients ayant une réponse rapide à l'interféron et une réponse immunitaire innée efficace peuvent rapidement éliminer le virus. Cependant, une réplication virale rapide, entraînant des concentrations virales élevées dans les voies respiratoires supérieures, se produit chez les personnes infectées par un grand inoculum viral, comme la variante Delta, ainsi que chez celles dont l'infection est plus faible ou retardée (Blanco-Melo et al., 2020). Les cellules épithéliales infectées au site d'infection sécrètent des chimiokines qui recrutent et

activent diverses populations de cellules immunitaires (macrophages, lymphocytes T et mastocytes) (**Chua et al., 2020**).

Le passage de l'inoculum viral de l'oropharynx vers les poumons peut se produire chez les patients ayant une charge virale élevée infectés par des pneumocytes de type II et des macrophages alvéolaires. Cela ouvre la voie à la progression de la maladie vers le stade pulmonaire.

II.2.2 Réponse immunitaire adaptative

Les données sur les réponses immunitaires adaptatives à la COVID-19 sont limitées. Des réponses à la fois cellulaires et humorales ont été relevées et ont fait l'objet d'une enquête plus approfondie dans le cadre de la COVID-19 (**Prompetchara et al., 2020**).

II.2.2.1 Les lymphocytes T CD4+

Des réponses des lymphocytes T ont été détectées après presque toutes les infections par le SRAS-CoV-2. Les réponses des lymphocytes T CD4+ au SARS-CoV-2 sont supérieures aux réponses des lymphocytes T CD8+ et sont associées au contrôle de l'infection primaire par le SARS-CoV-2 (**Grifoni et al. 2020, Sekine et al. 2022**).

Les cellules T spécifiques de toute protéine virale peuvent jouer un rôle dans l'immunité protectrice. Néanmoins, les réponses des lymphocytes T à la protéine Spike du SARS-CoV-2 présentent un intérêt particulier, car presque tous les vaccins candidats COVID-19 ne contiennent que la protéine Spike (**Krammer et al., 2020**). De plus, l'induction d'anticorps anti-Spike dépend des lymphocytes T CD4+ spécifiques de Spike, éventuellement des lymphocytes T CD4+ spécifiques d'autres protéines structurales du virion (**Crotty et al. 2022, Elsayed et al. 2018**).

Dans une étude portant sur les réponses des lymphocytes T CD4+ à toutes les protéines du SARS-CoV-2 lors de la guérison du COVID-19, des réponses à presque toutes les protéines du SARS-CoV-2 dans la cohorte de sujets ont été détectées, les réponses des lymphocytes T CD4+ ont été indétectable avec seulement un minimum de protéines (**Grifoni et al., 2020**).

La prévalence et l'ampleur des réponses des lymphocytes T CD4+ du SARS-CoV-2 étaient en corrélation avec les niveaux d'expression de chaque protéine du SARS-CoV-2. Les protéines Spike, M et nucléocapside sont les cibles les plus importantes des lymphocytes T

CD4⁺ spécifiques du SARS-CoV-2 qui répondent également de manière significative à ORF3a et NSP3 (Grifoni et al., 2020, Le Bert et al., 2022, Oja et al., 2020).

Notamment, les lymphocytes T CD4⁺ spécifiques au SARS-CoV-2 étaient plus fortement associés à une réduction de la gravité de la maladie COVID-19 que les anticorps et les lymphocytes T CD8⁺. L'induction rapide des lymphocytes T CD4⁺ spécifiques du SARS-CoV-2 dans le COVID-19 aigu est associée à une maladie bénigne et à une clairance virale accélérée. En revanche, une perte prolongée et marquée de lymphocytes T CD4⁺ spécifiques du SARS-CoV-2 est associée à une COVID-19 grave ou mortelle (plus de 22 jours de symptômes chez certains patients) (Moderbacher et al., 2022, Tan et al., 2022, Braun et al., 2020).

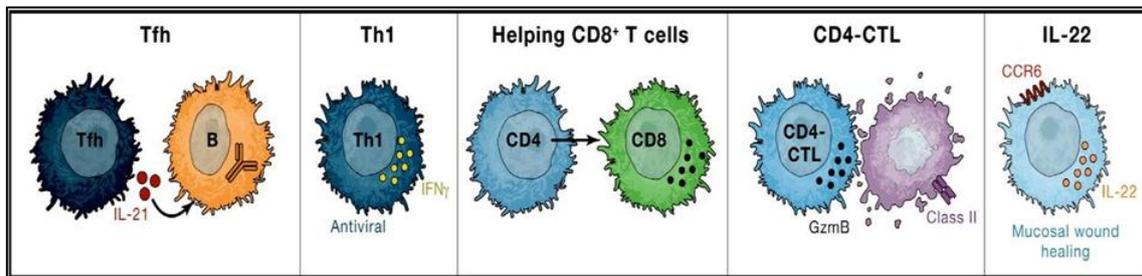


Figure 08 : Fonctions des cellules T CD4⁺ observées chez COVID-19. (Moderbacher et al., 2022).

Les lymphocytes T CD4⁺ spécifiques au virus peuvent se différencier en plusieurs types de cellules différents contre le SARS-CoV-2 et présenter une gamme de fonctions auxiliaires et effectrices. Il s'agit notamment des cellules Tfh (T follicular helper), qui aident les cellules B à développer leur affinité et à produire des anticorps ; et les cellules Th1, qui peuvent avoir des fonctions antivirales directes par la sécrétion de cytokines et le recrutement cellulaire inné.

Cellules Th1, qui peuvent avoir une fonction antivirale directe par la sécrétion de cytokines et le recrutement cellulaire inné ; Cellules T CD4, qui aident les cellules T CD8 à proliférer et à se différencier ; CD4-CTL, qui peuvent avoir une activité cytotoxique directe contre les cellules infectées par le virus, mais limitées à présentation de l'antigène de classe II et cellules T CD4 produisant l'IL-22, qui joue un rôle dans la cicatrisation des plaies (figure 08).

II.2.2.2 Les lymphocytes CD8+

Les lymphocytes T CD8+ sont essentiels pour éliminer de nombreuses infections virales car ils sont capables de tuer les cellules infectées. Dans l'infection par le SARS-CoV-2, la présence de lymphocytes T CD8+ spécifiques au virus est associée à de meilleurs résultats pour la COVID-19 (**Moderbacher et al. 2022, Peng et al. 2022**).

Dans l'ensemble, moins de cohérence a été observée pour les lymphocytes T CD8+ spécifiques au SARS-CoV-2 en circulation que pour les lymphocytes T CD4+. Les lymphocytes T CD8+ sont spécifiques d'une gamme d'antigènes SARS-CoV-2, dont Spike, nucleocapsid, M et ORF3a sont bien représentés (**Grifoni et al. 2020, Moderbacher et al. 2022, Sekine et al., 2022**).

Comme la réponse des lymphocytes T CD4+ spécifiques au SARS-CoV-2, la réponse des lymphocytes T CD8+ spécifiques au SARS-CoV-2 peut se développer rapidement pendant la COVID-19 aiguë, avec des CD8+ spécifiques au virus cellulaire dès le premier jour, les lymphocytes T ont signalé des symptômes après le début. Dans les cas aigus de COVID-19, les lymphocytes T CD8+ spécifiques du SARS-CoV-2 présentaient des niveaux élevés de molécules associées à de puissantes fonctions effectrices cytotoxiques, telles que l'IFN γ , le granzyme B, la perforine et le CD107a. Les lymphocytes T CD8+ mémoire SARS-CoV-2 ont montré des profils d'expression similaires (**Moderbacher et al. 2022, Sekine et al. 2022**).

II.2.2.3 L'immunité humorale

Plusieurs protéines virales peuvent déclencher des réponses humorales contre le SARS-CoV2. La plupart des études se sont concentrées sur les protéines S et N du virus. Une étude portant sur 9 patients infectés a montré que des anticorps neutralisants contre la protéine S apparaissaient après 7 jours en moyenne, culminaient après 14 jours et réagissaient de manière croisée avec d'autres coronavirus humains (**Wölfel et al., 2022**).

Dans une autre étude, les IgM sont apparues au jour 11 de l'infection et les IgG au jour 12 (**Zhao et al., 2022**). Cependant, les anticorps de nucléocapside sont apparus plus tard (**To et al., 2022**). Dans l'étude de Guo, la plupart des patients l'ont développé après 14 jours de

suivi (**Guo et al, 2020**). Ces résultats sont identiques à ceux rapportés dans une grande étude française (**Grzelak et al. 2022**).

Dans l'étude de Wölfel, 9 patients sur 9 ont développé des anticorps neutralisants au jour 14. En revanche, dans l'étude de Grzelak, ils sont apparus entre les jours 14 et 21 après le début de l'infection, et il s'agissait d'anticorps spécifiques anti-S et anti-N. Certains patients gravement malades ont montré une amélioration clinique significative après une thérapie à base de sérum chez des sujets guéris (**Shen et al., 2022**).

Cependant, l'étude de Zhao rapporte qu'étant donné le taux de mortalité élevé chez les patients présentant des niveaux élevés d'anticorps neutralisants, la présence d'anticorps spécifiques peut aggraver l'infection. Ce phénomène a été démontré dans des modèles simiens du SARS-CoV1 et d'autres espèces virales telles que la dengue et le Zika (**Zhao et al., 2022, Luo et al., 2018**). L'infection peut également induire des réponses des lymphocytes B mémoire (**Ju et al., 2022**).

II.3 Médiateurs cellulaires

Liao et al. Une grande analyse unicellulaire a été effectuée pour caractériser les cellules immunitaires présentes dans les facteurs de bioaccumulation chez les patients COVID-19 présentant différentes gravités de la maladie par rapport aux individus en bonne santé. Cette étude a révélé des informations intéressantes sur la réponse immunitaire locale à l'infection par le SARS-CoV-2 (**Liao et al., 2020**). Des macrophages, des neutrophiles, des DC myéloïdes (mDC), des pDC, des cellules NK, des lymphocytes T, des lymphocytes B, des plasmocytes et des cellules épithéliales ont été trouvés dans tous les groupes analysés, mais dans des proportions variables selon la gravité de la maladie. Par exemple, le facteur de bioaccumulation du SARS-CoV-2 chez les patients affectés a montré des fréquences plus élevées de monocytes, de macrophages et de neutrophiles par rapport aux témoins sains. Des pourcentages plus élevés de macrophages et de neutrophiles mais un nombre inférieur de cellules mDC, pDC, T et NK ont été observés chez les patients graves par rapport aux cas bénins (**Liao et al, 2020**). Par conséquent, il est concevable que le recrutement généralisé de cellules immunitaires pro-inflammatoires, en particulier les macrophages et les neutrophiles, puisse être particulièrement utile chez les patients COVID-19 présentant des symptômes graves d'inflammation excessive, entraînant des manifestations systémiques et un dysfonctionnement de plusieurs organes (**Liao et al.,2020**). Dans cet esprit, nous nous sommes concentrés sur les cellules impliquées dans la réponse immunitaire innée, à savoir les

monocytes, les macrophages, les DC, les NK, les neutrophiles et les CAL, et avons disséqué leurs rôles dans la maladie médiée par le SRAS-CoV-2 (Figure 09).

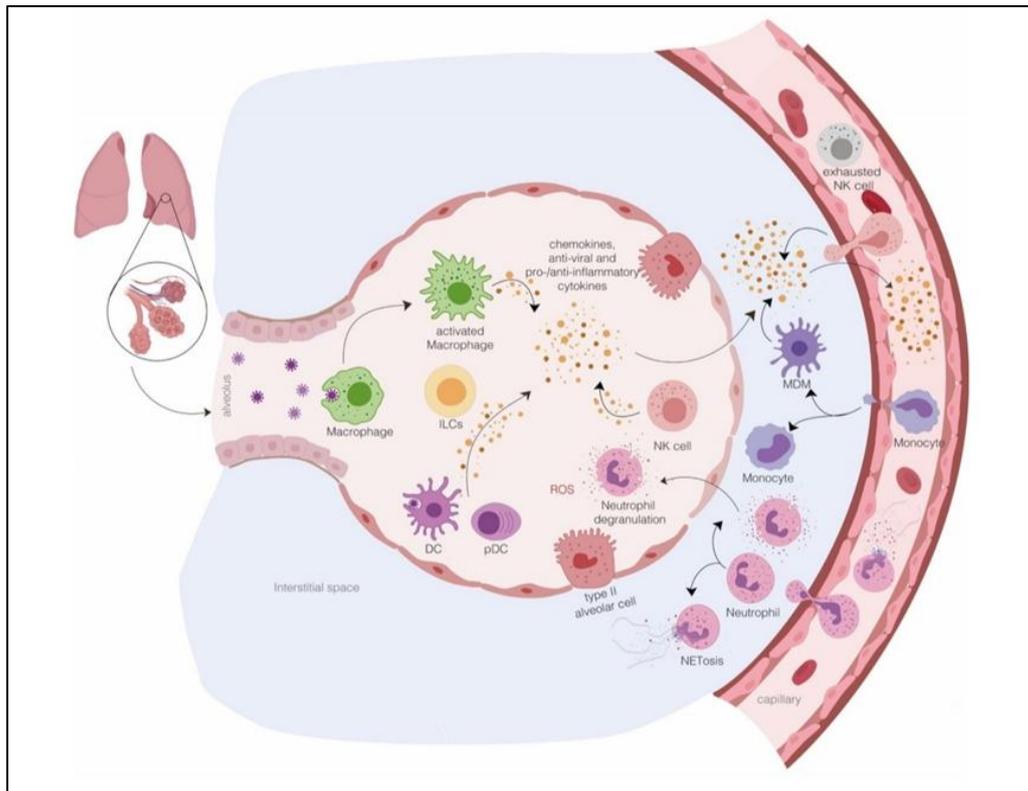


Figure 09 : Réponse immunitaire innée dans le poumon infecté par le SARS-CoV-2 (Liao et al.,2020).

L'absorption aérosolisée du SARS-CoV-2 permet l'infection des cellules cibles de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) dans les poumons, comme les cellules alvéolaires de type II. Un contrôle efficace de la propagation virale repose sur l'induction de l'état antiviral local dépendant de l'IFN et l'activité des macrophages alvéolaires qui neutralisent les virus et les cellules apoptotiques infectées et les éliminent par phagocytose. L'inflammation initiale induite par la libération de facteurs solubles, y compris les cytokines proinflammatoires et les chimiokines, des cellules immunitaires résidentes et des cellules épithéliales infectées attire et active les neutrophiles, les monocytes, les macrophages, les cellules dendritiques (DC), les tueurs naturels (NK), et les cellules lymphoïdes innées dans le site de l'infection, où elles contribuent à l'élimination des cellules infectées avant la propagation du virus. Si le virus prend le relais en atténuant l'effet antiviral de l'IFN, la réponse pro-inflammatoire augmente en raison de l'infiltration supplémentaire de monocytes/macrophages, de neutrophiles et de plusieurs autres cellules immunitaires adaptatives de la circulation sanguine, ce qui entraîne des « tempêtes de cytokines ». De plus, la formation de pièges extracellulaires neutrophiles

(TLN), des agrégats composés de fibres d'ADN extracellulaires, d'histones, de protéines microbicides et de protéases libérées par les neutrophiles recrutés, peut déclencher et soutenir davantage l'inflammation locale. Ainsi, la phase précoce de l'interaction SARS-CoV-2 avec les cellules hôtes, y compris les cellules immunitaires innées, est crucial pour déterminer le sort de l'infection allant de dommages pulmonaires minimes avec rétablissement et un maintien de l'intégrité vasculaire à la perturbation de la structure pulmonaire associée à l'œdème pulmonaire et la pneumonie.

II.3.1 Monocytes et Macrophages

Il est bien connu que les cellules myéloïdes sont impliquées dans la physiopathologie de l'infection à coronavirus, soit directement en tant que cibles virales, soit indirectement en tant que productrices de cytokines pro-inflammatoires (**Ginhoux, et al., 2014 . Wang et al., 2020**) . En fait, le syndrome d'activation des macrophages caractérisé par le SARS-CoV-2 est associé au SDRA (**Konig et al., 2020**). Cette preuve est en corrélation avec la découverte que le SARS-CoV-2 active les macrophages alvéolaires, spléniques et rénaux via l'ACE2 et augmente la sécrétion d'IL-6, de TNF- α et d'IL-10 (**Toor et al., 2020**), même dans l'absence de réplication virale productive et de production de descendance virale (**Boumaza et al., 2021, Abassi et al., 2020**). Au cours de la COVID-19, la présence de monocytes et de macrophages aux phénotypes pro-inflammatoires a été démontrée à divers endroits (**Abassi et al., 2020, Zhang et al., 2021**) L'immunomarquage des tissus post-mortem de patients COVID-19 a montré que dans les ganglions lymphatiques secondaires, le SARS-CoV-2 peut infecter les macrophages CD169 + résidents exprimant l'ACE2, qui à leur tour stimulent la production de niveaux d'IL-6 (**Feng et al., 2021**). Dans le sang périphérique des patients COVID-19, le nombre total de monocytes et de macrophages était similaire à celui des personnes en bonne santé (**Zhang et al., 2021**), et la population de monocytes était auparavant très dispersée, sur CD14 et CD16. Fait intéressant, ce sous-ensemble de cellules présentait des caractéristiques de polarisation mixte des macrophages M1/M2, une expression plus élevée de CD80 et CD206 et une sécrétion de grandes quantités d'IL-6, IL-10 et TNF- α par rapport aux témoins normaux (**Zhang et al., 2021**).

Inversement, d'autres études ont montré que les patients atteints de COVID-19 ont un nombre réduit de monocytes CD14^{high}CD16 classiques et une abondance accrue de CD14⁺CD16⁺ inflammatoires, de CD14^{high}CD16⁺ intermédiaires et de CD14⁺CD16^{high} non classiques, selon la gravité du COVID-19. (**Zhang et al., 2021, Qin et al., 2021, Carsetti**

et al., 2020). En particulier, les patients atteints de COVID-19 potentiellement mortel ont augmenté le nombre absolu de monocytes CD16+ et diminué de manière significative les monocytes CD16 par rapport aux patients graves et légers (**Qin et al., 2021**). Fait intéressant, Qin et al. ont montré une expression réduite de l'isoforme de l'antigène leucocytaire humain (Ag)-DR (HLA-DR) dans les monocytes CD16 + de patients atteints de COVID-19 sévère, alors que les niveaux de CD38 n'étaient pas significativement modifiés par rapport aux patients sévères et légers (**Qin et al., 2021**). Cependant, de manière contre-intuitive, il existe une corrélation positive entre les concentrations sériques d'IL-6 et les monocytes CD16+, alors qu'une corrélation négative entre les molécules HLA-DR et les concentrations sériques d'IL-6 a été mise en évidence dans cette étude (**Qin et al., 2021**).

De plus, peu de rapports indiquent que les monocytes d'individus infectés par le SARS-CoV-2 présentent une expression de surface élevée du ligand du marqueur inhibiteur PD-1 (PD-L1) et une faible expression du marqueur de maturation CD80. (**Carsetti et al., 2020, Parackova et al., 2020**). Dans l'ensemble, la nouvelle image des connaissances actuelles suggère que les changements phénotypiques dans les monocytes observés chez les patients COVID-19 à différents stades de la maladie sont principalement responsables de la présentation réduite de l'antigène et du dysfonctionnement de la réponse immunitaire.

II.3.2 Cellules dendritiques

Les fréquences périphériques de MDC étaient également significativement plus faibles chez les patients atteints du SARS-CoV-2 par rapport aux témoins sains (**Zhang et al., 2005**). Fait intéressant, le rapport cDC:pDC chez les patients gravement malades était significativement plus élevé que chez les patients guéris ou les donneurs sains, ce qui représente un biomarqueur potentiel pour le COVID-19 sévère (**Zhou et al., 2020**). En ce qui concerne la fonction DC, les niveaux d'expression des marqueurs CD86 et CD80 associés à la maturation et à la costimulation ont été significativement réduits, alors que les niveaux d'expression de la molécule inhibitrice PD-L1 ont été augmentés chez les patients COVID-19 par rapport aux individus sains (**Parackova et al., 2020, Zhou et al., 2020**). Ces données sont corroborées par un article récent de Saichi et al., qui ont démontré par une analyse RNA-seq unicellulaire que les DC cDC1c+ circulants montrent une capacité réduite et réduite à initier des réponses adaptatives induites par les lymphocytes T en raison d'une expression réduite du CLEC9 inné. Gènes de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) et activité transactivatrice de classe II (**Saichi et al., 2021**).

II.3.3 NK

Il a été démontré que l'infection par le SRAS-CoV-2 affecte l'activité cytotoxique médiée par les NK en stimulant l'expression du récepteur inhibiteur NKG2A (**Zheng et al., 2020**). En effet, chez les patients infectés par le SRAS-CoV-2, l'expression du récepteur NKG2A a été significativement augmentée, tandis que l'expression des marqueurs d'activation CD107a, IFN- γ , IL-2 et TNF- α a été diminuée par rapport aux témoins sains. Les effets indésirables du SRAS-CoV-2 sur l'état d'activation des NK et l'activité cytolytique ont également été associés à une expression accrue des gènes codant pour les récepteurs inhibiteurs 3 et Tim-3 pour activer les lymphocytes (**Hadjadj et al., 2020, Wilk et al., 2020**). Fait intéressant, les changements dans les nombres de NK et l'expression de NKG2A observés chez les patients COVID-19 ont été inversés chez les patients récupérés (**Zheng et al., 2020, Lee et al., 2020**).

Une diminution du nombre de cellules NK périphériques et une activité cytotoxique altérée ont été observées chez les sujets gravement infectés par le SARS-CoV-2, par rapport aux cas bénins (**Xu et al., 2020, Lee et al., 2020**) et par rapport aux survivants (**Wang et al., 2020**), ce qui correspondait de manière significative à des augmentations des niveaux d'IL-6 circulants, suggérant que le dysfonctionnement de l'activité NK conduit à une activation accrue des cellules immunitaires innées avec une production abondante de cytokines pro-inflammatoires (**Mu et al., 2020, Mazzoni et al., 2020**). Ainsi, le phénotype acquis par les cellules NK au début de l'infection par le SARS-CoV-2 délimite l'épuisement fonctionnel de l'activité cytotoxique et immunorégulatrice des NK et est en corrélation avec la progression de la maladie.

Une autre étude a montré qu'en entrant dans le compartiment alvéolaire, une réduction significative des cellules NK au repos, mais aucun changement significatif des cellules NK activées, a été observé dans les facteurs de bioaccumulation chez les sujets COVID-19 (**Zhou et al., 2020**) a montré que le le pourcentage de cellules NK dans le facteur de bioaccumulation des patients atteints de COVID-19 sévère était supérieur à celui des sujets modérément infectés ou des donneurs sains (**Liao et al., 2020**). Ces données sur la présence de cellules NK dans les tissus infectés restent confuses et souvent contradictoires, peut-être en raison de différences dans le moment de la collecte des échantillons ou de la gravité de la maladie. Par conséquent, une analyse plus approfondie est nécessaire.

II.3.4 Neutrophiles

Les neutrophiles peuvent être impliqués dans les manifestations pathologiques du COVID-19 en formant du TSN, un agrégat composé de fibres d'ADN extracellulaires, d'histones, de protéines microbicides et de protéases dont la fonction est de lier et de tuer les cellules, y compris les virus Pathogènes exotiques (**Jorch et al., 2017, Papayannopoulos et al., 2018**). Cependant, une formation excessive de NET peut déclencher une inflammation et une thrombose, entraînant des lésions organiques permanentes (**Jorch et al., 2017, Kessenbrock et al., 2009**). Une dysrégulation NET a été observée chez des patients COVID-19 présentant des taux sériques élevés d'ADN acellulaire, de myéloperoxydase et d'histone H3 citrullinée (**Zuo et al., 2020**). Ainsi, les profils transcriptionnels des échantillons BALF et pulmonaires ont montré une induction de gènes liés au NET chez les patients infectés par le SARS-CoV-2 par rapport aux témoins sains. (**Wang et al., 2020**).

Fait intéressant, des expériences in vitro ont montré que l'exposition des neutrophiles de témoins sains au sérum de patients atteints de COVID-19 favorise la libération nette (**Zuo et al., 2020**). Ces données soutiennent l'hypothèse concernant le rôle pathologique de la formation excessive d'EVP dans les cas graves de COVID-19 et suggèrent que la NRT est une cible potentielle de COVID-19 sévère.

II.3.5 Cellules lymphoïdes innées

Les ILC sont une famille relativement nouvelle et évolutive de cellules immunitaires de la lignée lymphoïde (principalement dérivées des tissus pulmonaires et muqueux), mais contrairement aux lymphocytes T, elles n'expriment pas de récepteurs Ag spécifiques et ne subissent pas de sélection et d'expansion clonale après stimulation. (**Eberl et al, 2015, Panda et al, 2019**). Comme les cellules innées classiques, les ILC réagissent rapidement aux lésions tissulaires et aux attaques microbiennes en sécrétant des cytokines inflammatoires de type T qui régulent l'homéostasie et l'inflammation et dirigent les réponses immunitaires ultérieures contre les stimuli déclencheurs et nocifs. (**Eberl et al., 2015, Panda et al., 2019**). En particulier, ces cellules immunitaires non récepteurs T peuvent être classées selon leur groupe de cytokines dans le groupe ILC 1 (ILC1), qui est parallèle au secrétome Th1 ; les ILC du groupe 2 (ILC2), qui libèrent les cytokines Th2 IL-5 et IL-13 et les ILC du groupe 3 (ILC3), plus étroitement liées à la lignée Th17 et capables de produire de l'IL-17 et de l'IL-22

(**Hoffmann et al., 2021**). L'importance du sous-ensemble ILC3 dans le contexte de l'infection virale a été récemment rapportée, suggérant que la présence d'IL-22 peut limiter les dommages tissulaires et prévenir l'infection bactérienne secondaire dans la grippe (influenza) (**Muhl et al., 2019, Ivanov et al., 2013**).

Compte tenu des similitudes entre le COVID-19 et la grippe dans le risque d'exacerbation des infections bactériennes secondaires, un rôle bénéfique de l'IL-22 dans la limitation de la gravité de la maladie dans l'infection par le SARS-CoV-2 a également été récemment proposé (**Hoffmann et al., 2021**). De plus, il a été rapporté que le nombre de cellules précurseurs ILC1, ILC2 et ILC diminue avec la gravité de la maladie concomitante (**Garcia et al., 2020**). Chez les patients atteints de COVID-19 sévère, l'expression du récepteur de homing tissulaire CD69 était élevée, suggérant une préférence pour le homing vers le poumon dans les cas graves et suggérant que les taux sanguins d'ILC sont un marqueur pronostique de l'infection par le SARS-CoV-2 (**Silverstein et al et al., 2021**).

II.4 Tempête de cytokines en cas de COVID-19 grave

Des études ont montré qu'une détérioration clinique rapide et un risque de mortalité élevé dans les cas graves de COVID-19 peuvent être associés à des tempêtes de cytokines (**Mehta et al., 2020**). Une étude a montré que les taux sanguins de diverses cytokines, telles que l'IL-1 β , l'IFN- γ , la protéine 10 inductible par l'IFN- γ (IP10) et la protéine chimiotactique des monocytes 1 (MCP1), étaient élevés dans le COVID-19 (**Huang et al., 2020**). De plus, les patients admis à l'unité de soins intensifs (USI) ont des niveaux plus élevés de cytokines telles que IL-2, IL-7, IL-10, facteur de stimulation des colonies de granulocytes (G-CSF), IP10, MCP1, inflammation des macrophages Protéine 1 - α et TNF- α chez les patients qui n'ont pas nécessité de traitement en USI (**Huang et al., 2020**). Une autre étude a montré que le taux d'IL-6 était plus élevé chez les non répondants que chez les survivants de la COVID-19, ce qui donne à penser que la mortalité liée à la COVID-19 pourrait être attribuable à la tempête de cytokines activées par le virus (**Ruon et al 2020**).

Un article récent a proposé un concept intéressant de tempête de cytokines dans le contexte de COVID-19. L'étude soutient que la tempête de cytokines dans COVID-19 est le résultat de l'incapacité du système immunitaire à éliminer le virus. Ils ont divisé la tempête de cytokines en deux phases (**McGonagle et al., 2020**) : La première phase est un état immunodéprimé transitoire similaire à la HLH primaire. La prochaine étape secondaire est un état immunitaire hyperactif pour compenser l'échec de la clairance de la cible, qui se

manifeste par une manifestation clinique de tempête de cytokines. Un autre article de synthèse décrit également des tempêtes de cytokines associées au COVID-19 dans un contexte similaire (Ye et al., 2020). Des expériences cellulaires et animales étudiant l'effet des coronavirus humains sur les cytokines ont démontré une sécrétion de type retardé et d'IFN, y compris l'IFN α/β , et une sécrétion excessive de cytokines pro-inflammatoires à partir du stade monocyte-macrophage (Blanco-Melo et al., 2020). Une autre étude utilisant l'immunoprofilage chez les patients COVID-19 a montré des réponses IFN de type 1 gravement altérées, caractérisées par de faibles niveaux d'activité IFN et une régulation négative des gènes stimulés par l'IFN. De plus, cette étude rapporte une réponse inflammatoire excessive représentée par l'IL-6 et le TNF- α (Hadjadj et al., 2020). Prises ensemble, ces études mettent en évidence que l'échec du type initial et de la réponse IFN au SARS-CoV-2 peut entraîner une réponse immunitaire tardive excessive et des formes graves de COVID-19 (Figure 10). À cet égard, nous pouvons comprendre pourquoi le COVID-19 sévère accompagne souvent le SDRA. Aux premiers stades de l'infection par le SARS-CoV-2, l'échec de la réponse immunitaire entraîne une hyperinflammation systémique dans les poumons, entraînant une lésion pulmonaire aiguë et un SDRA.

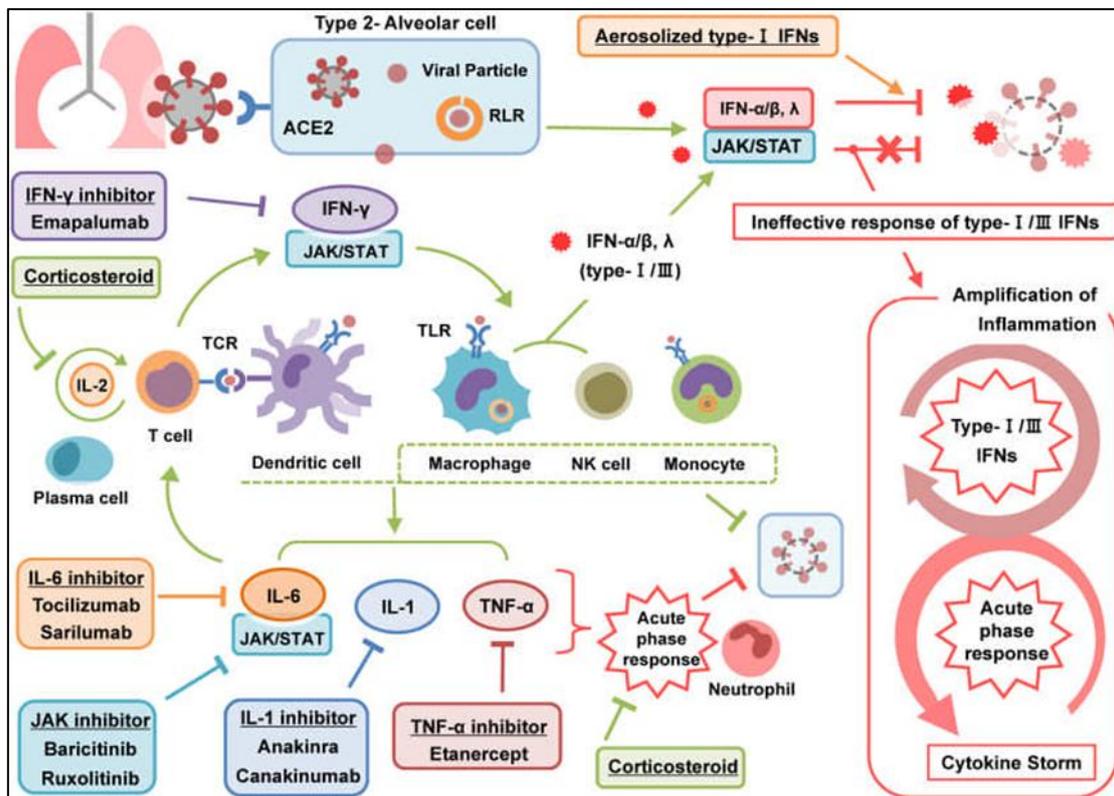


Figure 10 : Pathophysiologie et traitement de la tempête de cytokines dans le contexte de la COVID-19. (Hadjadj et al., 2020).

Les IFN de type 1 jouent un rôle important dans l'inhibition du stade précoce de l'infection à la COVID-19. Les cellules dendritiques et les macrophages mononucléaires qui reconnaissent les antigènes viraux induisent une réponse aiguë en phase par des cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-6, l'IL-1 et le TNF- α . Parmi eux, l'IL-6 stimule les lymphocytes T pour activer l'immunité adaptative. Les lymphocytes T activés stimulent également les macrophages et les cellules NK grâce à l'IFN- γ pour favoriser l'élimination du virus. L'échec de la réponse immunitaire initiale par les IFN de type 1 augmente excessivement l'activité du système immunitaire conduisant à une tempête de cytokines. Les IFN de type 1 aérosolisées favorisent une réponse immunitaire initiale pour éliminer le virus, les corticostéroïdes et les nouveaux blocages cytokines inhibent les réponses immunitaires pour prévenir l'orage cytokine. ACE2 : enzyme de conversion de l'angiotensine-2; COVID-19 : maladie à coronavirus 2019; IFN : interféron; IL : interleukine; JAK/STAT; transducteur Janus kinase-signal et activateur de transcription; NK : tueur naturel; RLR : récepteur semblable à un gène inductible de l'acide rétinoïque; SARS-CoV-2 : coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère 2; TCR : récepteur des cellules T; TCZ : tocilizumab; TLR : récepteur semblable à un péage; TNF- α : facteur de nécrose tumorale alpha.

II.5 Les plaquettes

Les plaquettes jouent un rôle clé dans les infections virales, la récente pandémie de coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2) démontrant une interaction particulièrement prononcée entre l'hémostase et les réponses immunitaires. (**Barberis et al., 2020**).

Bien que la numération plaquettaire se situe dans la fourchette normale chez la plupart des premiers patients atteints de COVID-19, l'activation plaquettaire joue un rôle crucial dans le développement de la coagulation. Par exemple, la tempête de cytokines prescrite dans le cadre du COVID-19 stimule les plaquettes à exprimer le facteur tissulaire et à libérer d'autres microfibrilles à leur surface (**Bautista-vargas et al., 2020**). Parmi diverses cytokines, l'IL-17 a récemment attiré l'attention. L'IL-17 est une cytokine multifonctionnelle qui présente des effets immunitaires mixtes (pro- à anti-inflammatoires correspondants) selon l'état (**Raussi et al., 2020**). Dans le cas du COVID-19, l'IL-17 active les plaquettes et il a été démontré que la gravité de l'exposition à la maladie est positivement corrélée aux niveaux d'IL-17 et d'autres lymphocytes producteurs de lymphocytes. Des agents pro-inflammatoires tels que l'IL-1, l'IL-6, l'IL-15 et des agents interférents, bien que son efficacité reste peu concluante. Par

conséquent, des niveaux élevés de plaquettes et de microvésicules positives au facteur tissulaire ont été signalés chez des patients atteints de COVID-19 (**Hottz et al., 2021**). Des augmentations du facteur von Willebrand, en particulier sous sa forme polymère, se produisent aux premiers stades de la COVID-19 avec des amas plaquettaires (**Turecek et al., 2021. Kaur et al., 2021**). Les défenses immunitaires constituées principalement de plaquettes et de leucocytes sont également une caractéristique de la coagulation intravasculaire dans le COVID-19 (**Fadyen et al., 2020. Martinod et al., 2021. Manne et al., 2020**) Les amas plaquettaires, les amas de cellules bénignes et les lymphocytes T circulants ont été considérablement augmentés chez les patients COVID-19. Il a été observé que la sensibilisation plaquettaire par des virus avec des réponses plaquettaires accrues stimule les agonistes à faible dose en produisant du thromboxane. La thrombine est un puissant agoniste plaquettaire apparu au début du COVID-19 pour augmenter l'activation plaquettaire. Les plaquettes libèrent également plusieurs cytokines régulatrices de l'inflammation (interleukine [IL]-1 alpha, IL-1 bêta, IL-4, IL-10, IL-13, interféron-alpha, interféron gamma), des chimiokines (chimioprotéine monocellulaire 1) et facteurs de croissance.

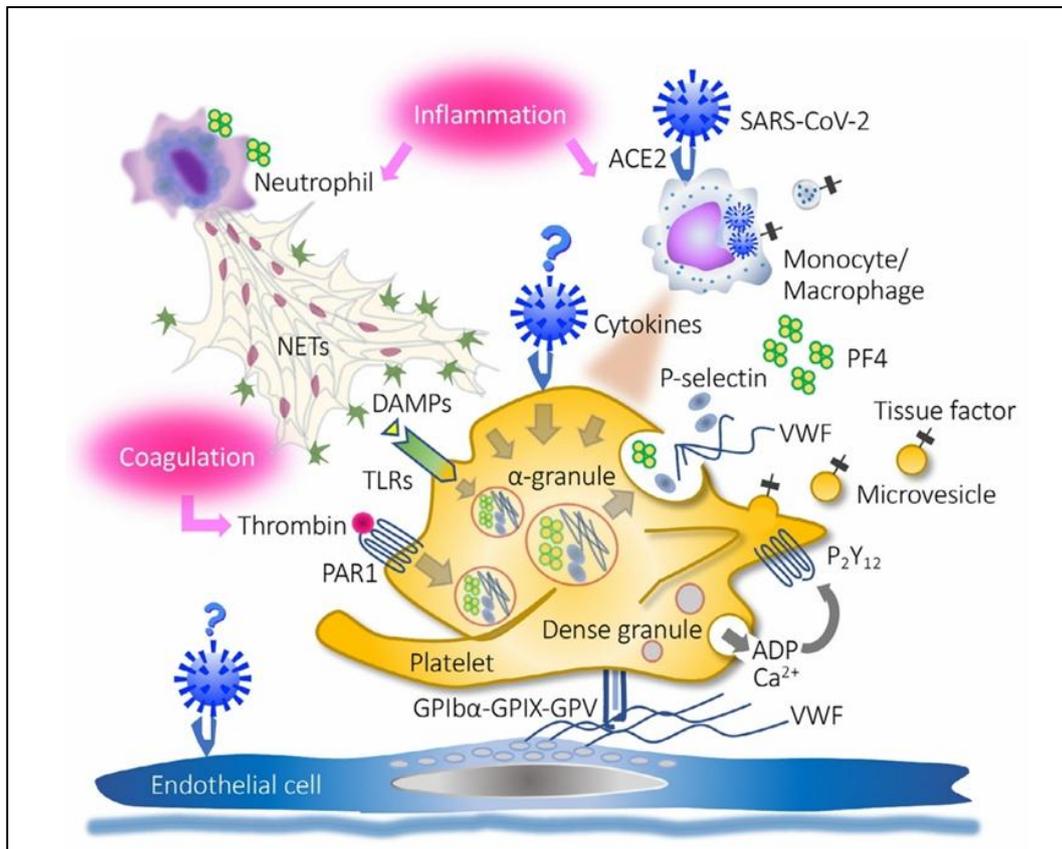


Figure 11 : Activation des plaquettes dans le contexte de la COVID-19. (**Raussi et al., 2020**).

L'inflammation et la coagulation sont d'importants promoteurs de la formation de caillots dans la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19). Autre que le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2) se liant à l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2), profils moléculaires associés aux dommages (DAMP) formé comme conséquence de l'inflammation et de la thrombine générées au cours de la coagulation stimuler les plaquettes à libérer le facteur plaquettaire 4, P-selectin, et von Willebrand Factor de α -granule, et adénosine diphosphate (ADP) libération de granule dense, et le facteur tissulaire exprimant la libération des microvésicules des plaquettes. Le facteur plaquettaire 4 peut stimuler l'éjection des pièges extracellulaires neutrophiles (ETO) et propager l'inflammation. Ces réponses facilitent l'agrégation plaquettaire et la formation de caillots. TLR : récepteurs de type péage, PAR1 : récepteur activé par la protéase 1, GP : glycoprotéine, PF4 : facteur plaquettaire 4, VWF : facteur von Willebrand.

II.6 Système immunitaire, COVID-19, inflammation et stress oxydatif

Les réponses immunitaires sont fortement régulées par le stress oxydatif et les processus inflammatoires (**Lauridsen et al., 2019**). avec des antioxydants basés sur l'activité ou les composés antioxydants (par exemple : antioxydants endogènes (par exemple : albumine, urée, glutathion réduit), antioxydants exogènes (par exemple : vitamine E, vitamine C, polyphénols, caroténoïdes) et enzymes endogènes (superoxyde dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathion peroxydase (GPx)), etc. (**Bouayed et al., 2010**). Il convient de noter qu'il existe une relation étroite entre l'inflammation et le stress oxydatif. Les cellules immunitaires, en particulier les macrophages, produisent de grandes quantités de radicaux libres au site de l'infection, déclenchant un stress oxydatif. ROS/RNS extracellulaires excessifs, caractérisés par le malondialdéhyde (MDA), la 8-hydroxy-2-désoxyguanosine (8-OHdG) et l'accumulation d'isoprostane (**Park et al., 2015, Lopresti et al., Humans 2014**), les biomolécules, y compris l'ARN/ADN, les lipides ou les protéines, peuvent être oxydées, ou les protéines et les gènes peuvent être structurellement modifiés pour déclencher des cascades de signalisation pouvant entraîner l'apparition d'une réponse inflammatoire. La reconnaissance des stimuli nocifs est initiée par des modèles moléculaires associés aux agents pathogènes (PAP) (**Janeway et al., 2002**) dans les cellules immunitaires et non immunitaires en déclenchant des récepteurs de reconnaissance de formes (PRR) codés dans le germe (**Brusselle et al., 2014, Gudkov et al., 2016**). Des stimuli inflammatoires peuvent déclencher l'activation de voies de signalisation intracellulaires impliquées dans l'expression de médiateurs inflammatoires. Les stimuli inflammatoires primaires entraînent la libération de

produits microbiens et de cytokines, notamment l'interleukine 1 β (IL-1 β), l'interleukine 6 (IL-6) et le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α). Ceux-ci agissent sur l'inflammation en activant des récepteurs tels que les récepteurs de type Toll (TLR), les récepteurs IL-1, IL-6 et les récepteurs TNF (**Kaminska et al., 2005**). En conséquence, les voies de signalisation intracellulaires sont stimulées, y compris la protéine kinase activée par les mitogènes (MAPK), le facteur nucléaire kappa-B (NF- κ B), la signalisation et la signalisation de la Janus kinase (JAK) (**Kyriakis et al., 2001**).

Chapitre III :

Stress oxydant

III.1 Stress oxydatif induit par les virus respiratoires

Différents virus utilisent différents mécanismes pour induire un stress oxydatif, et le virus Sendai a été décrit pour la première fois en 1979 (**Peterhans., 1979**). Depuis, de nombreuses données ont confirmé le développement du stress oxydatif dans diverses infections virales, dont les maladies respiratoires (**Khomich et al., 2018**).

Le stress oxydatif est une condition qui survient généralement lorsque le taux de production de ROS dépasse l'ampleur de la réponse du système de défense antioxydant. Généralement, trois types d'espèces réactives de l'oxygène sont produites dans les cellules, à savoir le superoxyde de radicaux libres ($O_2\bullet$), l'hydroxyle ($\bullet OH$) et le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2). La production de ROS est normalement contrôlée par trois enzymes antioxydantes : la superoxyde dismutase (SOD), la glutathion peroxydase (GPX) et la catalase-peroxydase (CAT). (**Tan et al., 2018**).

Suite à une infection grippale, divers tissus (**Buffinton., 1992**), dont les cellules épithéliales alvéolaires (**Amatore et al., 2015**) et les cellules endothéliales (**Hendricks et al., 2016**), produisent un excès d'espèces réactives de l'oxygène (ROS). Le stress oxydatif est une manifestation typique de l'infection humaine par le virus respiratoire syncytial (**Martinez et al., 2016**), le rhinovirus (**Biagioli et al., 1999**) et de nombreux autres virus. Les patients infectés par le virus de la grippe ont des niveaux élevés de biomolécules oxydées telles que l'ADN, les lipides et les protéines (**Lim., 2014. Ng et al., 2014**). De plus, une production élevée de ROS, une régulation de l'expression de NO synthase 2 (NOS2) et des niveaux élevés de protéines de nitrate ont été observés dans des échantillons de tissus pulmonaires de patients grippés décédés, indiquant un stress oxydatif et nitrosatif (**Nin et al., 2012**). Dans l'ensemble, presque tous les patients atteints d'infections virales sont affectés par un stress oxydatif chronique qui affecte la pathogenèse de la maladie, y compris l'altération de la fonction immunitaire, l'apoptose, les réponses inflammatoires et le dysfonctionnement des organes et des tissus (**Reshi et al., 2014**). Parallèlement, les ERO induites par une infection virale ne doivent pas seulement être considérées comme des substances nocives, car elles sont nécessaires pour éradiquer les virus phagocytés par les cellules immunitaires, et sont également impliquées dans la transduction du signal entre différentes cellules immunitaires (**Finkel., 2011, Yang et al., 2013**). Les macrophages alvéolaires produisent généralement des niveaux relativement faibles de ROS, principalement pour la signalisation intracellulaire. Par conséquent, une réponse adéquate à une infection virale doit impliquer une homéostasie redox

strictement maintenue. Sa transition vers une surproduction de ROS conduit au développement d'un stress oxydatif suivi de dommages cellulaires et tissulaires.

Plusieurs isoformes de la NADPH oxydase (NOX) et de la xanthine oxydase sont les principales sources de ROS dans les cellules immunitaires. Ces enzymes catalysent la synthèse de l'anion superoxyde par la réduction des électrons d'oxygène. La NOX2 oxydase est active dans les phagosomes des cellules immunitaires et est principalement impliquée dans la production de ROS lors de l'infection par le virus de la grippe humaine (**To et al 2014**), les rhi novirus (**Kaul et al., 2000**), ainsi que le virus respiratoire syncytial et le virus Sendai (**Fink et al., 2008**). L'activité des isoformes NOX est nécessaire à l'éradication des agents pathogènes, mais une production excessive de ROS peut aggraver la progression de la maladie. L'inhibition de l'activité de NOX2 réduit la réponse inflammatoire dommageable dans le tissu pulmonaire pendant la grippe (**Ye 2015, Vlahos et al., 2011**) et réduit les titres viraux et l'infiltration de cellules inflammatoires (**Snelgrove et al., 2006**).

Les mitochondries sont l'une des sources importantes de ROS dans les cellules non immunitaires, en particulier les cellules endothéliales (**Turrens 2003**). Il a été démontré que les neutrophiles et les macrophages contiennent relativement peu de mitochondries, mais la formation de ROS mitochondriales (mtROS) est nécessaire pour la signalisation intracellulaire des réponses inflammatoires dans ces cellules (**Vorobjeva 2017, Zhou et al., 2011**).

III.2 Stress oxydatif et COVID-19

Le système immunitaire est fortement régulé par les processus inflammatoires et le stress oxydatif, qui contribuent aux processus biologiques de l'organisme (**Iddir et al., 2020**). Le stress oxydatif, résultat d'un déséquilibre des espèces réactives de l'oxygène (ROS) et des espèces réactives de l'azote (RNS) et des mécanismes antioxydants, joue un rôle physiologique important dans la régulation de divers processus biologiques, notamment l'autophagie, la différenciation, l'activation des cellules immunitaires et l'adaptation métabolique (**Laforge et al., 2020 ; Schonrich et al., 2020**). Dans une infection virale persistante, la production massive de ROS libres par les cellules immunitaires au site de l'infection déclenche un stress oxydatif, et il existe une forte relation entre le stress oxydatif et l'inflammation (**Iddir et al., 2020**). Les patients atteints de COVID-19 modéré ou sévère souffrent souvent de détresse respiratoire aiguë et sont compensés par une oxygénothérapie, ce qui peut entraîner un SDRA et un stress oxydatif. La production de ROS induite par

l'hypoxie dans les mitochondries inhibe la phosphorylation oxydative (**Chernyak et al., 2020**). Dans le stress oxydatif, la production excessive de ROS est une cause importante de lésions tissulaires, ce qui contribue grandement à la pathogenèse de l'infection grave au COVID-19. Au cours de l'infection par le SARS-CoV-2, les niveaux de ROS chez les patients âgés peuvent augmenter et déclencher des lésions tissulaires inflammatoires et une hyperactivité du NF- κ B (**Schonrich et al., 2020**). De plus, l'enzyme antioxydante superoxyde dismutase 3 (SOD3) a été exprimée à des niveaux réduits dans les poumons des patients âgés atteints de COVID-19, et il y avait un lien entre COVID-19 et la gravité de la maladie (**Laforge et al., 2020**). De plus, les hommes qui sont plus sensibles au stress oxydatif sont plus susceptibles que les femmes de contracter un COVID-19 sévère. Une réponse insuffisante et retardée de l'IFN-I au SARS-CoV-2 entraîne une réplication virale prolongée et une augmentation du stress oxydatif, entraînant une tempête de cytokines médiée par NF- κ B et un excès incontrôlé d'inflammation systémique (**Schonrich et al., 2020**). Fait intéressant, le développement de COVID-19 sévère est moins fréquent chez les enfants que chez les adultes en raison d'une adhérence et d'une réactivité des neutrophiles plus faibles chez les enfants. Dans le cas d'une infection par le SARS-CoV-2, l'état de stress oxydatif détermine sans aucun doute la gravité de la maladie et nécessite des recherches plus approfondies dans ce domaine (**Laforge et al., 2020**).

Bien qu'il existe de nombreuses sources de ROS, la NADPH oxydase joue un rôle majeur dans le système vasculaire. La NADPH oxydase produit de l'O₂• en transférant des électrons du NADPH vers l'O₂ (**Fukai et al., 2020**). La SOD catalyse rapidement la conversion de O₂• en O₂ et H₂O₂ moléculaires. La SOD a 3 formes différentes, y compris le CuZn contenant de la SOD1, le Mn contenant de la SOD2 et le CuZn contenant de la SOD3, qui sont respectivement présents dans les mitochondries, le cytosol et la matrice extracellulaire. H₂O₂ est une espèce réactive relativement stable de l'oxygène, qui est métabolisée en H₂O et O₂. Peroxydes cellulaires dans les processus dépendants du fer (**Nandi et al., 2019**). Alternativement, H₂O₂ est métabolisé par GPx en H₂O, qui est chargé par la glutathion réductase (GSR), qui est elle-même réactivée par le glutathion (GSH) (**Lubos et al., 2011**). Des niveaux optimaux de GSH sont essentiels pour l'activité des systèmes GPx et GSR, où le GSH agit pour restaurer chaque enzyme à son état actif. La conversion du GSH oxydé (GS-SG) en état réduit (GSH) par le GSR restaure les niveaux de GSH actifs. Le GSH lui-même peut également agir comme antioxydant car ses groupes sulfhydryle donnent des

électrons pour réduire et détoxifier les ROS (**Birben et al., 2012**). Un diagramme schématique du système de défense antioxydant endogène est montré dans (figure 12A).

Les enzymes antioxydantes susmentionnées sont essentielles pour un équilibre sain des ROS dans les cellules. En effet, les voies impliquant ces enzymes sont moins actives dans certains types de maladies métaboliques telles que le diabète, l'hypertension ou l'hypertrophie corporelle (IMC), et chez les patients âgés (**Morris et al., 2012, Kander, 2017**). Malgré des données cliniques limitées sur le système antioxydant pendant l'infection par le SARS-CoV-2, l'accumulation de ROS et les altérations de ce système dans les maladies métaboliques et le vieillissement ont conduit à l'idée que le stress oxydatif peut contribuer de manière significative au COVID-19. La gravité et la mortalité sont élevées. Par exemple, une diminution des concentrations de SOD dans les poumons de patients âgés atteints de COVID-19 a été observée et on pense qu'elle contribue à la gravité de la maladie (**Abouhashem et al., 2020**).

Des niveaux inférieurs de GSH endogène, qui augmentent le stress oxydatif cellulaire, ont également été observés et associés à une maladie grave et à la mort chez les patients atteints de COVID-19 (Polonikou., 2020). Dans une étude comparative transversale récente, des enzymes antioxydantes (SOD, CAT, GPx) et du sélénium, du zinc, du magnésium et du cuivre ont été observés chez des patients infectés par le SARS-CoV-2 par rapport à des individus sains, les niveaux ont diminué de manière significative (**Mohammed et al., 2021**). Des niveaux élevés de stress oxydatif induit par le NADPH ont également été observés chez les patients infectés par le SARS-CoV-2 et ont été associés à la gravité de la maladie et aux événements thrombotiques (**Violi et al, 2020**) (Figure 12B).

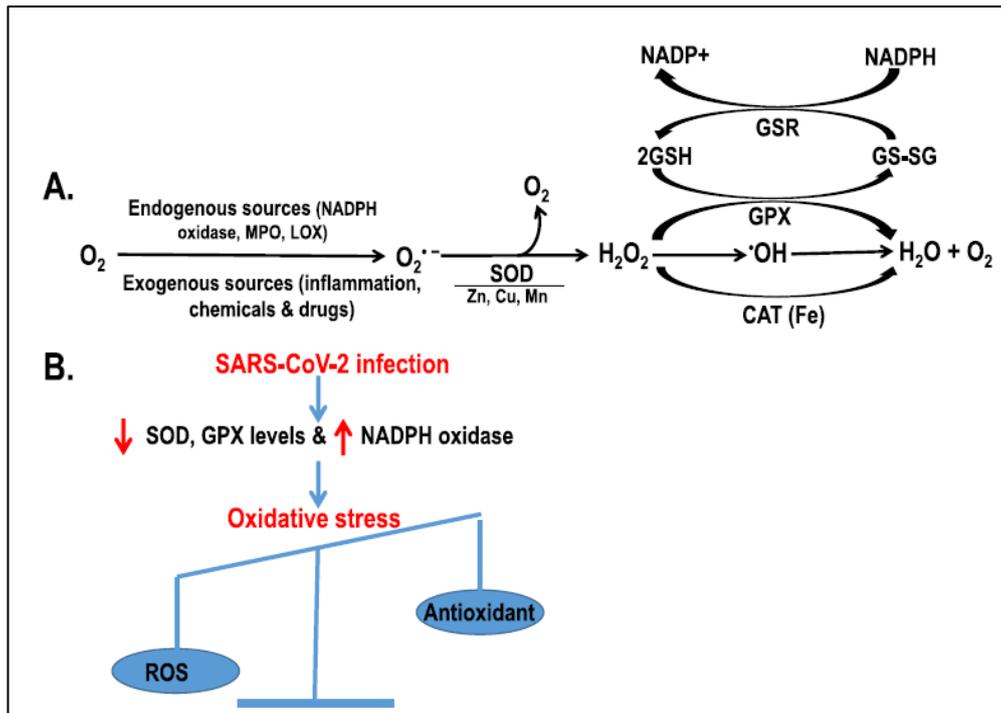


Figure 12. SARS-CoV-2 et ROS (Violi, F et al., 2020).

(A) En général, les ROS (principalement $O_2^{\bullet-}$, H_2O_2 et $\cdot OH$) sont générés par une cascade de production intracellulaire d' $O_2^{\bullet-}$ impliquant des réactions endogènes (exemple. NADPH oxydase, enzymes de myéloperoxydation et mitochondries de transport d'électrons) et exogènes. (Inflammation, rayonnement, produits chimiques et médicaments) Sources cellulaires. (B) L'infection par le SRAS-CoV-2 réduit les niveaux de SOD, de GSH et de GPx et augmente les niveaux de NADPH oxydase, ce qui peut augmenter le stress oxydatif.

En raison des propriétés du SARS-CoV2, ils peuvent favoriser la dérégulation épithéliale en réduisant la présence de récepteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE 2) sur les membranes des cellules épithéliales. Cela peut se faire par deux mécanismes (Figure 13) :

1) Internalisation, après que la protéine S du SRAS-CoV2 se lie à l'ACE2.

2) Inhibition, principalement par la désintégration et la métalloprotéase, ADAM-17, également connue sous le nom d'enzyme de conversion alpha du facteur de nécrose tumorale (TACE). La présence de médiateurs viraux et de cytokines pro-inflammatoires au sein des cellules épithéliales conduit à la régulation à la hausse d'ADAM-17, une enzyme aux fonctions multiples, dont l'une est l'excrétion membranaire d'ACE2 (GorB et al., 2020. Verdecchia et al., 2020). La dysrégulation épithéliale est caractérisée par une faible

production d'Ang (1-7), ce qui entraîne une augmentation de la production de ROS avec une faible teneur en oxyde nitrique (NO) et une meilleure synthèse de peroxyde d'hydrogène (H₂O₂). (Rabelo et al., 2011) Des niveaux élevés de peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) peuvent inhiber la voie JAK-STAT, entraînant une diminution de l'interféron alpha (IFN- α) (Di Bona et al., 2006), un élément important de la réponse virale. De plus, une faible expression de Nrf2 a été observée chez les patients COVID-19 (Olagnier et al., 2020). Dans un environnement riche en ROS, NRF2 interagit avec des éléments de réponse antioxydante (ARE) dans les régions promotrices de gènes codant pour des enzymes telles que la superoxyde dismutase, la catalase, la peroxydase et la glutathion peroxydase) combinées (Polonikou et al., 2020).

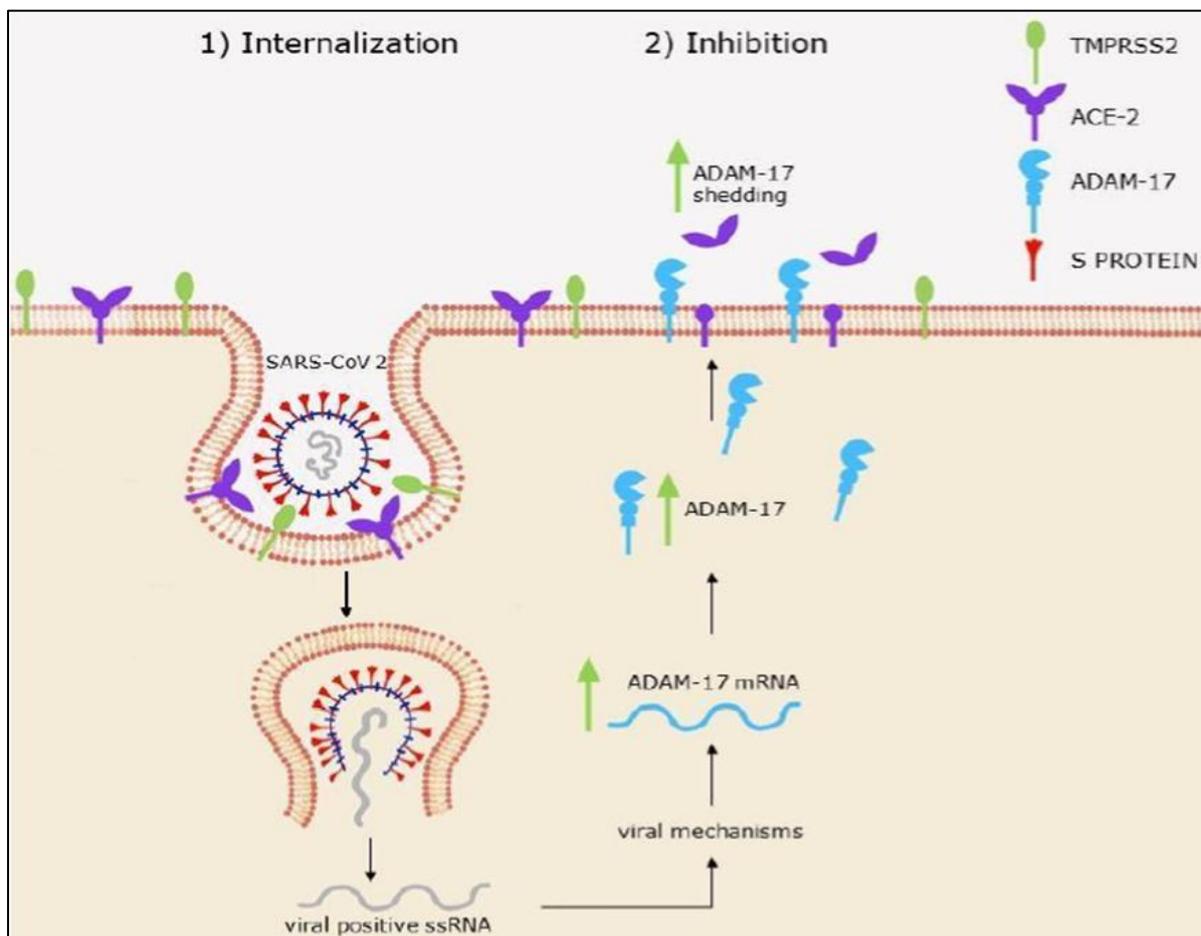


Figure 13 : Mécanismes du SARS-CoV2 pour diminuer la présence d'ACE-2 dans la membrane cellulaire. (Polonikou et al., 2020).

Après la protéase transmembranaire, la sérine 2 (TMPRSS2) déclenche la protéine S du SARS-CoV2, qui se lie au récepteur ACE-2 et est intériorisée dans les cellules en tant que protéine membranaire. 2) La présence d'ARN simple brin positif induit une régulation à la

hausse de la transcription d'ADAM-17, augmentant ainsi sa présence à la surface cellulaire. L'une des fonctions d'ADAM-17 est d'éliminer l'ACE-2, en inhibant son activité.

Une autre découverte qui nous a permis de voir la relation entre la gravité des cas et la présence de ROS était la différence entre les niveaux de ROS/glutathion, qui étaient plus élevés dans les cas modérés et graves et plus faibles dans les cas bénins (Polonikou et al. al., 2020). De plus, les cytokines et les endotoxines stimulent la synthèse d'une isoforme endothéliale du monoxyde d'azote (eNOS), l'isoforme inductible (iNOS) ; cette enzyme stimule la production de NO, qui interagit avec le superoxyde Réaction ionique pour former du peroxydite radicalaire oxydatif (ONOO-) (Ntyonga-Pono., 2020). La production de « tempête de cytokines », un phénomène qui survient chez les patients atteints de COVID-19, comprend la production incontrôlée d'IL-2, d'IL-6, d'IL-7 et du facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α), accompagnée d'une hyperinflammation, d'une cytopénie, et l'hyperferritinémie. Principalement causée par la présence de ROS générés par la réaction de Fenton (Figure 14).

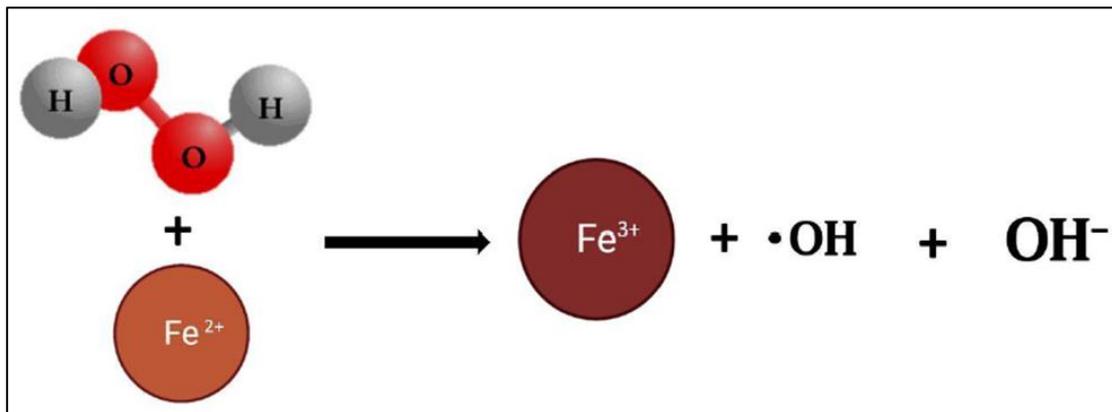


Figure 14 : Réaction du fenton, dont les produits sont : l'ion ferrique, le radical hydroxyle et l'hydroxyde. (Ntyonga-Pono., 2020)

Le stress oxydatif peut entraîner la mort cellulaire et la dégradation des protéines, entraînant des épitopes spécifiques à l'oxydation qui agissent comme des modèles moléculaires associés aux dommages (DAMP) capables de déclencher des réponses immunitaires innées par leur expression dans la matrice extracellulaire, car les dommages biomoléculaires dépassent. Les produits d'oxydation peuvent favoriser l'activation des récepteurs de type péage (TLR) dans les cellules, conduisant à une amplification progressive de la réponse inflammatoire initiale (Lugrin et al., 2014).

III.3. Les principaux types d'antioxydants

III.3.1 Exogène

Vitamines : Vitamine C, Vitamine E ; - les caroténoïdes (bêta-carotène, lycopène, lutéine, zéaxanthine) ; - les antioxydants phénoliques : les non-flavonoïdes tels que les acides phénoliques (acide chlorogénique, acide gallique, acide caféique...) ou les dérivés du stilbène (resvératrol) et les flavonoïdes flavonoïdes (quercétine, kaempférol, myricétine), flavanols : (proanthocyanidines, catéchines), flavanones (flavonoïdes de la naringine (lutéoline, apigénine), isoflavones (génistéine, daidzéine, daidzéine). Les anthocyanes (malvidine, cyanidine, pélagonidine) prennent le cation de la calotte crânienne comme structure principale, et ses glycosides sont appelés anthocyanines;

- Oligo-éléments : zinc, sélénium.

III.3.2 Endogène comprend

a- Antioxydants enzymatiques :

Superoxyde dismutase, catalase, glutathion réductase, glucose-6-phosphate déshydrogénase.

b- Antioxydants non enzymatiques :

Coenzyme Q, acide urique et acide lipoïque, glutathion, mélatonine, bilirubine, NADPH-nicotinamide dinucléotide phosphate.

Pour le COVID-19, les cellules immunitaires, principalement les macrophages et les neutrophiles, peuvent être une source d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), y compris les radicaux superoxyde anioniques, les radicaux hydroxyle et le peroxyde d'hydrogène (**Wang et al., 2020. Loffredo., 2019. Perrone et al., 2013**). Les antioxydants agissent en bloquant ces espèces réactives de l'oxygène. Des tempêtes de cytokines sont observées dans les infections virales et bactériennes et entraînent une augmentation du stress oxydatif, de l'activation des cellules endothéliales et de l'infiltration des neutrophiles. Facteur nucléaire érythrocytaire 2 (nfe2) - Le facteur 2 (nrf2) a été identifié comme un facteur de transcription majeur régulant l'expression des protéines cytoprotectrices par des réponses antioxydantes. La signalisation nrf2 est activée pour prévenir les dommages cellulaires et tissulaires causés par le stress

oxydatif. Par conséquent, réduire le stress oxydatif en ingérant des antioxydants pourrait être un traitement pour le COVID-19 (Abulmeaty et al., 2021. Ntyonga-Pono., 2020).

III.4. Récapitulatif des études concernant le stress oxydant et les perturbations des défenses antioxydants dans le COVID-19

Références	Individus	Age	Sexe	Variab les	Résultat	
Karthani et al., 2021	69 patients (non-ICU n=35, ICU n=24) 18 témoins	12<60	13 males	TOS	Non-ICU	ICU
		23>60	22 femelles		Augmentation importante	
		11<60	16 males	TAC	Pas de différence	Augmentation
		13>60	18 femelles			
10<60	11 males	GSH	Diminution			
8>60	7 femelles					
Joel et al., 2021	9 patients ICU 10 jours (n=3) ICU>10 jours (n=6)	53- 71	8 males		ICU 10 jour	ICU>10 jours
			1 femelles	TAC	Diminution	Diminution
				GSH	Diminution	Diminution de façon non significative
				GPx	Augmentation	Augmentation
				Se Vit C	Augmentation	Augmentation significative comparativement aux sujets à court séjour
Fareshteh et al., 2021	24 patients (ICU (n=14), non-ICU	ICU 15 ± 55 ans	5 males 9 females	TOS	Non-ICU	ICU
		Non-ICU 10 ±57 ans			Augmentation	

	(n=10)		5 males 5 females	TAC	Augmentation	
	24 témoins	13 ±51	7 males 17 females	CAT	Augmentation	
				SOD	Augmentation significative par rapport au groupe témoin et faible différence entre ICU et non-ICU	
				GPx	Augmentation	
				Albumine	Diminution	
Kubra et al., 2021	79enfants (n=46 patients, n=33 temoins)	7-14	32 male 47 femelles	TOS	Augmentation	
	74adults (n=40 patients, n=34 témoins)	43-64	38 male 36female	TAC	Pas de différence (aussi ente les enfants et les adulte)	
Neda et al.,2021	120 patients ICU (n=60)	37.8±8.2	38 males 22 females	TAC	Diminution	Diminution significative
	Non-ICU (n=60)	36±8.3	30 males 30female			
		35±8.7	31 males 29 females			

	60 témoins			CAT	Pas de différence		
				SOD	Pas de différence		
Serdar et al., 2021	64 patients (28 légère, 11 modérées, 25 grave) 24 témoins	39.99±13.58 43.82±12.48 57.76±13.75	22 males 6 females 9 males 2 females 14 males 11 females 13 male 11 females	TOS	Légère	Modérée	Grave
					Augmentation		Plus élevés que les autres groupes
				TAC	Diminution		
				OSI	Augmentation	Plus élevés que les autres groupes	
				INFα et IL6	Augmentation		
Sahar et al., 2022	53 patients	n'est pas mentionné	36 male 17 female	TAC	Pas de différence		

	53 témoins		38 male 15 female	SOD	Augmentation de l'activité du SOD
				GPx	Augmentation
				SAA	Pas de différence
Huseyin et al., 2022	40 enfants pation 35 enfants témoins	>18 3.72±8.18	39 male 36 female	TOS	Augmentation
				TAC	Diminution
Seyhali et al., 2022	30 patients 30 témoins			TOS	Augmentation
				TAC	Diminution
				OSI	Augmentation

Les niveaux de TOS ont nettement augmenté à mesure que le COVID-19 empirait. On peut expliquer que des niveaux élevés de stress oxydatif peuvent exacerber la gravité du COVID-19 (**Delgado-Roche et al., 2020, Seyhali et al., 2022, Huseyini et al., 2021, Kubra et al., et al. ., 2021**).

Une comparaison du TAC dans toutes ces études a montré que chez les patients COVID-19 par rapport aux témoins, le TAC a d'abord diminué puis augmenté de façon spectaculaire avec la progression de la maladie (**Rahimi et al 2020. Camini et al 2017. Martin et al 2020**) ou aucune différence par rapport à le groupe témoin (**Sahar et al., 2022,**

Kubra et al., 2021, Karthani et al., 2021). D'autres chercheurs ont trouvé des niveaux élevés de TAC dans les cas de soins intensifs ou non (**Karthani et al., Fareshteh et al., 2021**).

Selon les résultats que nous avons obtenus, les niveaux de GSH en tant qu'antioxydant étaient significativement plus faibles chez les patients atteints de COVID-19 admis dans différents services hospitaliers que chez les témoins (**Sestili et al., 2020**).

Il existe également une corrélation directe entre le ratio TOS/GSH, le ratio TOS/TAC et la gravité du COVID-19. Cette proportion augmente avec la gravité croissante de la COVID19 (**Muhammad et al., 2021. Guloyan et al., 2020. Horowitz et al., 2020. Silvagno et al., 2020. Kubra et al., 2021**).

La relation entre la composition des aliments, la nutrition, l'inflammation et le stress oxydatif est bien prise en compte. Par conséquent, de faibles niveaux de ces micronutriments, tels que la vitamine A ou le zinc, sont associés à un risque accru d'infection. Diminue les concentrations plasmatiques des vitamines A, C et E, Se, Zn, Mg et Cu, et réduit l'activité du glutathion, de la glutathion peroxydase, de la catalase, de la superoxyde dismutase et du système antioxydant, affaiblit le système immunitaire ; et contribue par la suite à la progression de la maladie chez les patients atteints de -produisant le COVID-19 (**Bayindir et al., 2020. Muhammad et al., 2021**).

Il n'y avait pas de différences significatives dans les valeurs TAC et TOS entre les patients COVID-19 adultes et pédiatriques. (**kubra et al., 2021**).

Les niveaux sériques de TOS et d'OSI étaient modérément positivement corrélés avec l'IL-6, et les niveaux d'IL-6 corrélés avec le TNF- α , (**Serdar et al., 2021**).

L'albumine sérique humaine (HSA) est la protéine antioxydante de première ligne dans le sang avec des fonctions anti-inflammatoires et anticoagulantes établies. Ici, nous rapportons que le stress oxydatif induit par le COVID-19 entraîne des dommages structurels dans l'AHV et est associé à la mortalité chez les patients gravement malades. Le stress oxydatif, c'est-à-dire le [H₂O₂] plasmatique, a doublé chez les survivants du COVID-19 et triplé chez les patients décédés par rapport aux concentrations plasmatiques moyennes chez les témoins (**Badawy et al., année 2021**). Les marqueurs extracellulaires du stress oxydatif chez les patients diabétiques COVID-19 sont des comorbidités Les preuves existantes suggèrent que les patients atteints de diabète COVID-19 ont un état élevé de stress oxydatif au

niveau cellulaire, qui peut être facilement évalué par une réduction des niveaux de SOD3. (Kumar et al., 2022).

Conclusion générale

En conclusion, les constatations et les rapports actuels suggèrent que le stress oxydatif peut jouer un rôle important dans les infections virales, en particulier le SRAS-CoV-2 et d'autres infections à coronavirus. La production massive de ROS peut réduire l'immunité humaine et accroître l'exposition aux infections virales. Le stress oxydatif affecte les mécanismes de réparation et les contrôles immunitaires et est l'un des principaux événements de la réponse inflammatoire.

De plus, certaines études et analyses dans les cas de COVID-19 ont montré que les monocytes, les macrophages, les cellules dendritiques, les neutrophiles, les NK et les plaquettes jouent un rôle dans la réduction de l'exposition aux antigènes et du dysfonctionnement de la réponse immunitaire, ainsi que la tempête de cytokines.

La plus grande partie possible de la population mondiale doit être vaccinée pour obtenir l'immunité souhaitée de la société. Malgré la disponibilité de nombreux vaccins d'efficacité, d'accès et d'abordabilité différents des vaccins approuvés par les autorités sanitaires, en particulier dans les pays émergents, sera nécessaire pour assurer une couverture vaccinale rapide pour la population mondiale et prévenir l'émergence de nouveaux types de virus qui pourraient être résistants aux vaccins développés.

Références bibliographiques

Abassi, Z., Knaney, Y., Karram, T., & Heyman, S. N. (2020). The lung macrophage in SARS-CoV-2 infection: a friend or a foe?. *Frontiers in immunology*, 11, 1312.

Abouhashem, A.S. Singh, K. Azzazy, H.M. Sen, C.K. (2020). Is low alveolar type II cell SOD3 in the lungs of elderly linked to the observed severity of COVID-19? Mary Ann Liebert, Inc., (publishers 140 Huguenot Street, 3rd Floor New ...).

Abulmeaty, M.M.A. Aljuraiban, G.S. Shaikh, S.M. ALEid, N.E. Mazrou, L.R.A. Turjoman, A.A. Aldosari, M.S. Razak, S. El-Sayed, M.M. Areabi, T.M. et al.,(2021). The efficacy of antioxidant oral supplements on the progression of COVID-19 in non-critically ill patients: a randomized controlled trial, *Antioxidants (Basel)* 10 804.

Agrati, C., Sacchi, A., Bordoni, V., Cimini, E., Notari, S., Grassi, G., ... & Ippolito, G. (2020). Expansion of myeloid-derived suppressor cells in patients with severe coronavirus disease (COVID-19). *Cell Death & Differentiation*, 27(11), 3196-3207.

Alculumbre, S. G., Saint-André, V., Di Domizio, J., Vargas, P., Sirven, P., Bost, P., & Soumelis, V. (2018). Diversification of human plasmacytoid predendritic cells in response to a single stimulus. *Nature immunology*, 19(1), 63-75.

Alharbi NK, Padron-Regalado E, Thompson CP, Kupke A, Wells D, Sloan MA, Grehan K, Temperton N, Lambe T, Warimwe G, Becker S, Hill AVS, Gilbert SC. (2017) ChAdOx1 and MVA based vaccine candidates against MERS-CoV elicit neutralising antibodies and cellular immune responses in mice. *Vaccine*, 35 (30):3780–8.

Almutairi MA. (2021). The coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak: Challenges for pediatric dentistry. *J Res Med Dent Sci*, 9:116-121.

Amatore, D., Sgarbanti, R., Aquilano, K., Baldelli, S., Limongi, D., et al. (2015) Influenza virus replication in lung epithelial cells depends on redoxsensitive pathways activated by NOX4derived ROS, *Cell Microbiol.*, 17, 131-145, doi: 10.1111/cmi.12343.

Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. (2020) The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med* ;26(4):450–2.

Arunachalam, P. S., Wimmers, F., Mok, C. K. P., Perera, R. A., Scott, M., Hagan, T., & Pulendran, B. (2020). Systems biological assessment of immunity to mild versus severe COVID-19 infection in humans. *Science*, 369(6508), 1210-1220.

Ashour HM, Elkhatib WF, Rahman MM, Elshabrawy HA. Insights into the Recent 2019 Novel Coronavirus (SARS-CoV-2) in Light of Past Human Coronavirus Outbreaks. *Pathogens*. 4 mars 2020;9 (3):E186.

Bakadia, B. M., Boni, B. O. O., Ahmed, A. A. Q., & Yang, G. (2020). The impact of oxidative stress damage induced by the environmental stressors on COVID-19. *Life Sciences*, 118653.

Bautista-Vargas, M., Bonilla-Abadía, F., & Cañas, C. A. (2020). Potential role for tissue factor in the pathogenesis of hypercoagulability associated with in COVID-19. *Journal of thrombosis and thrombolysis*, 50(3), 479-483

Biagioli, M. C., Kaul, P., Singh, I., and Turner, R. B. (1999) The role of oxidative stress in rhinovirus induced elaboration of IL8 by respiratory epithelial cells, *Free Radic. Biol. Med.*, 26, 454462, doi: 10.1016/s08915849(98)002330.

Birben E, U.M. Sahiner, C. Sackesen, S. Erzurum, O. Kalayci, Oxidative stress and antioxidant defense, *World Allergy Organ. J.* 5 (1) (2012) 9–19.

Blanco-Melo, D., Nilsson-Payant, B. E., Liu, W. C., Uhl, S., Hoagland, D., Møller, R., ... & Albrecht, R. A. (2020). Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19. *Cell*, 181(5), 1036-1045.

Boopathi S, Poma AB, Kolandaivel P. Novel 2019 coronavirus structure, mechanism of action, antiviral drug promises and rule out against its treatment. *J Biomol Struct Dyn*. juin 2021;39(9):3409- 18.

Bouayed, J., & Bohn, T. (2010). Exogenous antioxidants—double-edged swords in cellular redox state: health beneficial effects at physiologic doses versus deleterious effects at high doses. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 3(4), 228-237.

Boumaza, A., Gay, L., Mezouar, S., Diallo, A. B., Michel, M., Desnues, B., ... & Mege, J. L. (2020). Monocytes and macrophages, targets of SARS-CoV-2: the clue for Covid-19 immunoparalysis. *bioRxiv*.

Bowie, A. G., & Unterholzner, L. (2008). Viral evasion and subversion of pattern-recognition receptor signalling. *Nature Reviews Immunology*, 8(12), 911-922.

Brusselle, G., & Bracke, K. (2014). TRANSATLANTIC AIRWAY CONFERENCE. *Ann Am Thorac Soc Vol*, 11(5), S322-S328.

Buffinton, G. D., Christen, S., Peterhans, E., and Stocker, R. (1992) Oxidative stress in lungs of mice infected with influenza A virus, *Free Radic Res. Commun.*, 16, 99-110, doi:10.3109/10715769209049163.

Carsetti, R., Zaffina, S., Piano Mortari, E., Terreri, S., Corrente, F., Capponi, C., ... & Locatelli, F. (2020). Different innate and adaptive immune responses to SARS-CoV-2 infection of asymptomatic, mild, and severe cases. *Frontiers in immunology*, 3365.

CDC. COVID Data Tracker [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. (2020) [cité 3 janv 2022]. Disponible sur: <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker>.

Chan JF, Yuan S, Kok KH, et al (2020) A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: A study of a family cluster. *Lancet*; 395:514.

Chang L, Zhao L, Gong H, Wang L, Wang L. (2020) Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 RNA Detected in Blood Donations. *Emerg Infect Dis.*;26:1631-3.

Chernyak, B.V., Popova, E.N., Prikhodko, A.S., Grebenchikov, O.A., Zinovkina, L.A., & Zinovkin, R.A. (2020). COVID-19 and Oxidative Stress. *Biochemistry (Mosc)*, 85(12):1543-1553.

Chidiac C, Bernard-stoecklin S, et al. (2020) Relatif à la prise en charge des cas confirmés d'infection au virus SARS-CoV2. Le Haut Conseil de la santé publique.

Chua, R. L., Lukassen, S., Trump, S., Hennig, B. P., Wendisch, D., Pott, F., ... & Eils, R. (2020). COVID-19 severity correlates with airway epithelium-immune cell interactions identified by single-cell analysis. *Nature biotechnology*, 38(8), 970-979.

CNN-Health. US taxpayers are funding six Covid vaccines. Here's how they work. 2020. AP-News. China aims to make 1 billion COVID-19 vaccine doses a year. 2020. AP-News. China aims to make 1 billion COVID-19 vaccine doses a year. 2020.

Collin, M., & Bigley, V. (2018). Human dendritic cell subsets: an update. *Immunology*, 154(1), 3-20.

Combes, A. J., Courau, T., Kuhn, N. F., Hu, K. H., Ray, A., Chen, W. S., ... & Krummel, M. F. (2021). Global absence and targeting of protective immune states in severe COVID-19. *Nature*, 591(7848), 124-130.

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 73. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2020.

Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, et al. (2020) Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: A prospective cohort study. *Lancet*; 395:1763.

Cyranoski D (2020) Mystery deepens over animal source of coronavirus. *Nature* 579(7797):18–19

Dane S, Akyuz M. (2021) Symptom spectrum and the evaluation of severity and duration of symptoms in patients with COVID-19. *J Res Med Dent Sci* ; 9:262-266.

Decaro N, Lorusso A. (2020) Novel human coronavirus (SARS-CoV-2): A lesson from animal coronaviruses. *Vet Microbiol*;108693.

Dennis JM, McGovern AP, Vollmer SJ, et al. (2021) Improving survival of critical care patients with coronavirus disease 2019 in England: A national cohort study. *Crit Care Med*; 49:209.

Diet and nutrition: considerations during the COVID-19 crisis. *Nutrients*, 12(6):1562.

Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, Godbout K, Gosselin M, Stagliano N, Donovan M, Woolf B, Robison K, Jeyaseelan R, et al (2000). A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1–9. *Circ Res* 87(5):E 1–E 9. <https://doi.org/10.1161/01.res.87.5.e1>.

Dr Michel NAHON, COVID-19 : mise au point quotidienne. 16 janvier 2021.

DROUAZ, S., & KADRI, S. (2020). Etude descriptive de la situation actuelle de COVID-19 à M'sila. UNIVERSITE MOHAMED BOUDIAF-M'SILA.

Eberl, G., Colonna, M., Di Santo, J. P., & McKenzie, A. N. (2015). Innate lymphoid cells: a new paradigm in immunology. *Science*, 348(6237), aaa6566.

Endeshaw Chekol Abebe¹, Tadesse Asmamaw Dejenie², Mestet Yibeltal Shiferaw³ and Tabarak Malik^{2*}. The newly emerged COVID-19 disease: asystemic review.

Fan Y, Zhao K, Shi Z-L, Zhou P. (2019). Bat coronaviruses in China. *Viruses*;11 (3):210.

Farag, N. S., Breitingner, U., Breitingner, H. G., & El Azizi, M. A. (2020). Viroporins and inflammasomes : a key to understand virus-induced inflammation. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 122, 105738.

Feng, Z., Diao, B., Wang, R., Wang, G., Wang, C., Tan, Y., ... & Chen, Y. (2020). The novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) directly decimates human spleens and lymph nodes. MedRxiv.

Ferretti L, Wymant C, Kendall M, Zhao L, Nurtay A, Abeler-Dörner L, et al. (2020). Quantifying SARS-CoV-2 transmission suggests epidemic control with digital contact tracing. *Science*. 8 mai;368(6491):eabb6936.

Fink, K., Duval, A., Martel, A., SoucyFaulkner, A., and Grandvaux, N. (2008) Dual role of NOX2 in respiratory syncytial virus- and sendai virus-induced activation of NF- kappaB in airway epithelial cells, *J. Immunol.*, 180, 6911- 6922, doi: 10.4049/jimmunol.180.10.6911.

Finkel, T. (2011) Signal transduction by reactive oxygen species, *J. Cell. Biol.*, 194, 715, doi: 10.1083/jcb. 201102095.

Fitzpatrick RB (2007). LactMed. Drugs and lactation database . *J Elec Res Med Libr* 2007 ; 4 (1-2) : 155 – 66.

Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, Angus B, Becker S, Belij-Rammerstorfer S, Bellamy D, Bibi S, Bittaye M, Clutterbuck EA, et al, (2020) Oxford CVTG. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet.*;396(10249):467–78.

Frequently asked questions for the B.1.1.529 mutated SARS-CoV-2 lineage in South Africa [Internet]. NICD. 2021 [cité 3 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.nicd.ac.za/frequently-asked-questions-for-the-b-1-1-529-mutated-sars-cov-2-lineage-in-south-africa/>.

Fukai T, M. (2020) Ushio-Fukai, Cross-Talk between NADPH oxidase and mitochondria: role in ROS signaling and angiogenesis, *Cells* 9 (8) 1849.

Gandhi M, Beyrer C, Goosby E. (2020) Masks do more than protect others during COVID-19: Reducing the inoculum of SARS-CoV-2 to protect the wearer. *J Gen Intern Med* 35:3063-6.

Gao Q, Bao L, Mao H, Wang L, Xu K, Yang M, Li Y, Zhu L, Wang N, Lv Z, et al.(2020) Development of an inactivated vaccine candidate for SARS-CoV-2. *Science*. 369(6499):77–81.

García, M., Kokkinou, E., Carrasco García, A., Parrot, T., Palma Medina, L. M., Maleki, K. T., & Karolinska KI/K (2020). COVID- 19 Study Group. Innate

lymphoid cell composition associates with COVID- 19 disease severity. *Clinical & translational immunology*, 9(12), e1224.

Gehanno JF, Bonnetterre V, Andujar P, (2020). Arguments pour une possible transmission par voie aérienne du SARSCoV-2 dans la crise COVID-19. *Arch Mal Prof Environ*.

Gehanno, J. F., Bonnrtterre, V., Andujar, P., (2020). Arguments pour une possible transmission par voie aérienne du SARS-CoV-2 dans la crise COVID-19. *Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement*,

Gheblawi M, Wang K, Viveiros A, Nguyen Q, Zhong JC, Turner AJ, Raizada MK, Grant MB, Oudit GY (2020) Angiotensin-converting enzyme 2: SARSCoV-2 receptor and regulator of the renin-angiotensin system: celebrating the 20th anniversary of the discovery of ACE2. *Circ Res* 126(10):1456–1474

Girard, S., Kadhim, H., Roy, M., Lavoie, K., Brochu, M. E., Larouche, A., & Sébire, G. (2009). Role of perinatal inflammation in cerebral palsy. *Pediatric neurology*, 40(3), 168-174.

Glowacka I, Bertram S, Muller MA, Allen P, Soilleux E, Pfefferle S, Steffen I, Tsegaye TS, He Y, Gnirss K, et al.,(2011). Evidence that TMPRSS2 activates the severe acute respiratory syndrome coronavirus Spike protein for membrane fusion and reduces viral control by the humoral immune response. *J Virol* 85:4122–4134

Gorbalenya A, Baker S, Baric R, de Groot R, Drosten C, Gulyaeva A, (2020). The species severe acute respiratory syndrome related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol*. 5:536–44.

Grifoni, A., Weiskopf, D., Ramirez, S. I., Mateus, J., Dan, J. M., Moderbacher, C. R., Sette, A. (2020). Targets of T cell responses to SARS-CoV-2 coronavirus in humans with COVID-19 disease and unexposed individuals. *Cell*, 181(7), 1489-1501.

Grzelak, L., Temmam, S., Planchais, C., Demeret, C., Huon, C., Guivel-Benhassine, F., Van der Werf, S. (2020). SARS-CoV-2 serological analysis of COVID-19 hospitalized patients, pauci-symptomatic individuals and blood donors. *MedRxiv*.

GUAN, Wei-jie, NI, Zheng-yi, HU, Yu, (2020). Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *New England journal of medicine*,

Gudkov, A. V., & Komarova, E. A. (2016). p53 and the carcinogenicity of chronic inflammation. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 6(11), a026161.

Hadjadj, J., Yatim, N., Barnabei, L., Corneau, A., Boussier, J., Smith, N., Terrier, B. (2020). Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science*, 369(6504), 718-724.

Hadjadj, J., Yatim, N., Barnabei, L., Corneau, A., Boussier, J., Smith, N., Terrier, B. (2020). Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science*, 369(6504), 718-724.

Hamre D, Procknow JJ. (1966) A new virus isolated from the human respiratory tract. *Proc Soc Exp Biol Med* 121(1):190–3.

He X, Lau EHY, Wu P, Deng X, Wang J, Hao X, (2020). Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med.*;26(5):672– 5.

Helmy YA, Fawzy M, Elasad A, Sobieh A, Kenney SP, Shehata AA. (2020). The COVID-19 Pandemic: A Comprehensive Review of Taxonomy, Genetics, Epidemiology, Diagnosis, Treatment, and Control. *J Clin Med.* 9(4):E1225.

Heurich A, Winkler-H H, Gierer S, Liepold T, Jahn O, Pohlmann S (2013) TMPRSS2 and ADAM17 cleave ACE2 differentially and only proteolysis by TMPRSS2 augments entry driven by the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein. *J Virol* 88(2):1293–1307

Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Kruger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, Wu NH, Nitsche A,(2020) SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 181:271–280

Hoffmann, J. P., Kolls, J. K., & McCombs, J. E. (2021). Regulation and function of ILC3s in pulmonary infections. *Frontiers in Immunology*, 12.

Hosseini, A., Hashemi, V., Shomali, N., Asghari, F., Gharibi, T., Akbari, M., ... & Jafari, A. (2020). Innate and adaptive immune responses against coronavirus. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 132, 110859.

Hottz, E. D., Quirino-Teixeira, A. C., Merij, L. B., Pinheiro, M. B. M., Rozini, S. V., Bozza, F. A., & Bozza, P. T. (2022). Platelet–leukocyte interactions in the pathogenesis of viral infections. *Platelets*, 33(2), 200-207.

<https://covid19.who.int/>

<https://radiopaedia.org/articles/covid-19-4>

<https://www.mohfw.gov.in/>

Hu B, Ge X, Wang L-F, Shi Z. (2015) Bat origin of human coronaviruses. *Virology* 53(1):1–10.

Huang P, Wang H, Cao Z, Jin H, Chi H, Zhao J, (2018) A rapid and specific assay for the detection of MERS-CoV. *Front Microbiol* ;9:1101.

Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The lancet*, 395(10223), 497-506.

Iddir, M., Brito, A., Dingo, G., Fernandez Del Campo, S. S., Samouda, H., La Frano, M. R., & Bohn, T.

INOVIO-Pharmaceuticals. INOVIO announces positive interim phase 1 data for INO-4800 vaccine for COVID-19. 2020. <http://ir.inovio.com/news-releases/news-releases-details/2020/INOVIO-Announces-Positive-Interim-Phase-1-Data-For-INO-4800-Vaccine-for-COVID-19/default.aspx>.

Itoyama S, Keicho N, Hijikata M, Quy T, Phi NC, Long HT, Ha LD, Ban VV, Matsushita I, Yanai H, et al (2005). Identification of an alternative 5'-untranslated exon and new polymorphisms of angiotensin converting enzyme 2 gene: lack of association with SARS in the Vietnamese population. *Am J Med Genet A* 136:52–57

Ivanov, S., Renneson, J., Fontaine, J., Barthelemy, A., Paget, C., Fernandez, E. M., Trottein, F. (2013). Interleukin-22 reduces lung inflammation during influenza A virus infection and protects against secondary bacterial infection. *Journal of virology*, 87(12), 6911-6924.

Jackson LA, Anderson EJ, Roupheal NG, Roberts PC, Makhene M, Coler RN, McCullough MP, Chappell JD, Denison MR, Stevens LJ, et al., (2020), m RNASG. An mRNA vaccine against SARS-CoV-2—preliminary report. *N Engl J Med*. <https://doi.org/10.1056/NEJMo a2022 483>.

Jogalekar MP, Veerabathini A, Gangadaran P. (2021) SARS-CoV-2 variants: A double-edged sword? *Exp Biol Med* (Maywood). 2021;246(15):1721–6.

Johnson-&Johnson., (2020). Johnson & Johnson announces a lead vaccine candidate for COVID-19; landmark new partnership with U.S. Department of Health & Human Services; and commitment to supply one billion vaccines worldwide for emergency pandemic use.

Jorch, S. K., & Kubes, P. (2017). An emerging role for neutrophil extracellular traps in noninfectious disease. *Nature medicine*, 23(3), 279-287.

Ju, B., Zhang, Q., Ge, X., Wang, R., Yu, J., Shan, S., Yu, J. (2020). Potent human neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection. *bioRxiv*. 2020. Preprint posted March, 26.

Kaminska, B. (2005). MAPK signalling pathways as molecular targets for anti-inflammatory therapy—from molecular mechanisms to therapeutic benefits. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Proteins and Proteomics*, 1754(1-2), 253-262.

Kander M.C , Y. Cui, Z. Liu, (2017). Gender difference in oxidative stress: a new look at the mechanisms for cardiovascular diseases, *J. Cell. Mol. Med.* 21 (5) 1024–1032.

Kauffman KJ, Webber MJ, Anderson DG. (2016). Materials for non-viral intracellular delivery of messenger RNA therapeutics. *J Control Release.*;240:227–34.

Kaul, P., Biagioli, M. C., Singh, I., and Turner, R. B. (2000) Rhinovirus-induced oxidative stress and interleukin-8 elaboration involves p47-phox but is independent of attachment to intercellular adhesion molecule-1 and viral replication, *J. Infect. Dis.*, 181, 1885-1890, doi: 10.1086/315504.

Kaur, G., Sandeep, F. N. U., Olayinka, O., & Gupta, G. (2021). Morphologic changes in circulating blood cells of COVID-19 patients. *Cureus*, 13(2).

Keech C, Albert G, Cho I, Robertson A, Reed P, Neal S, Plested JS, Zhu M, Cloney-Clark S, Zhou H, et al., (2020). Phase 1–2 trial of a SARS-CoV-2 recombinant spike protein nanoparticle vaccine. *N Engl J Med.* <https://doi.org/10.1056/NEJMo a2026 920>.

Kessenbrock, K., Krumbholz, M., Schönemmarck, U., Back, W., Gross, W. L., Werb, Z., Jenne, D. E. (2009). Netting neutrophils in autoimmune small-vessel vasculitis. *Nature medicine*, 15(6), 623-625

Khomich, O. A., Kochetkov, S. N., Bartosch, B., and Ivanov, A. V. (2018) Redox biology of respiratory viral infections, *Viruses*, 10, 392, doi: 10.3390/v10080392.

Konig, M. F., Powell, M., Staedtke, V., Bai, R. Y., Thomas, D. L., Fischer, N., ... & Bettegowda, C. (2020). Preventing cytokine storm syndrome in COVID-19 using α -1 adrenergic receptor antagonists. *The Journal of clinical investigation*, 130(7), 3345-3347.

Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, Huan Y, Yang P, Zhang Y, Deng W, et al., (2005) A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus–induced lung injury. *Nat Med* 11:875–879

Kumar, M., & Carmichael, G. G. (1998). Antisense RNA: function and fate of duplex RNA in cells of higher eukaryotes. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 62(4), 1415-1434.

Kyriakis, J. M., & Avruch, J. (2001). Mammalian mitogen-activated protein kinase signal transduction pathways activated by stress and inflammation. *Physiological reviews*, 81(2), 807-869.

Laforge, M., Elbim, C., Frere, C., Hemadi, M., Massaad, C., Nuss, P., Benoliel J.J., Becker, C. (2020). Tissue damage from neutrophil-induced oxidative stress in COVID-19. *Nat Rev Immunol*.20(9):515-516.

Lau SKP, Luk HKH, Wong ACP, Li KSM, Zhu L, He Z, (2020). Possible bat origin of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. *Emerg Infect Dis* 26 (7):1542–7.

Laura D Kramer. (2021). Présentation des infections virales, Wadsworth Center, New York State Department of Health Dernière révision totale juin 2021| Dernière modification du contenu juin 2021. Site web: <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/infections/pr%C3%A9sentation-des-infections-virales/pr%C3%A9sentation-des-infections->.

Lauridsen, C. (2019). From oxidative stress to inflammation: redox balance and immune system. *Poultry science*, 98(10), 4240-4246.

Lee, J. S., Park, S., Jeong, H. W., Ahn, J. Y., Choi, S. J., Lee, H., Shin, E. C. (2020). Immunophenotyping of COVID-19 and influenza highlights the role of type I interferons in development of severe COVID-19. *Science immunology*, 5(49), eabd1554.

Lescure F.X., Bouadma L., Nguyen D. (2020). *Lancet Infect Dis*; Clinical and virological data of the first cases of COVID-19 in Europe: a case series.

Levin AT, Hanage WP, Owusu-Boaitey N, (2020). Assessing the age specificity of infection fatality rates for COVID-19: Systematic review, metaanalysis, and public policy implications. *Eur J Epidemiol* 35:1123.

Lim, J.Y., Oh, E., Kim, Y., Jung, W.W., Kim, H.S., Lee, J., and Sul, D. (2014) Enhanced oxidative damage to DNA, lipids, and proteins and levels of some antioxidant enzymes, cytokines, and heat shock proteins in patients infected with influenza H1N1 virus, *Acta Virol.*, 58, 253-260, doi: 10.4149/av_2014_03_253.

Liu C, von Brunn A, Zhu D (2020) Cyclophilin A and CD147: novel therapeutic targets for the treatment of COVID-19. *Med Drug Discov* 7: 100056.

Liu J, Liao X, Qian S, Yuan J, Wang F, Liu Y, et al. Community Transmission of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, Shenzhen, China, 2020. *Emerg Infect Dis*. 2020;26:1320-3.

Liu Y, Yan LM, Wan L, (2020) Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lanc. Infec Dis*; 20:656-657.

Liu, J., Liu, Y., Xiang, P., Pu, L., Xiong, H., Li, C., Wang, X. (2020). Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage. *Journal of translational medicine*, 18(1), 1-12.

Loffredo, L. Martino, F. Zicari, A.M. Carnevale, R. Battaglia, S. Martino, E. (2019). Enhanced NOX-2 derived oxidative stress in offspring of patients with early myocardial infarction, *Int. J. Cardiol.* 293 56e59.

Lopes LR, de Mattos Cardillo G, Paiva PB. (2020) Molecular evolution and phylogenetic analysis of SARS-CoV-2 and hosts ACE2 protein suggest Malayan pangolin as intermediary host. *Braz J Microbiol* 1–7.

Lopresti, A. L., Maker, G. L., Hood, S. D., Drummond, P. D. (2014). A review of peripheral biomarkers in major depression: the potential of inflammatory and oxidative stress biomarkers. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 48, 102-111.

Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, (2020). Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 395(10224):565–74

Lubos E, J. Loscalzo, D.E. Handy, (2011) . Glutathione peroxidase-1 in health and disease: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities, *Antioxid. Redox Signal.*15 (7) 1957–1997.

Luo, F., Liao, F. L., Wang, H., Tang, H. B., Yang, Z. Q., & Hou, W. (2018). Evaluation of antibody-dependent enhancement of SARS-CoV infection in rhesus macaques immunized with an inactivated SARS-CoV vaccine. *Virologica Sinica*, 33(2), 201-204.

Lurie N, Saville M, Hatchett R, Halton J. (2020) Developing covid-19 vaccines at pandemic speed. *N Engl J Med.* 382(21):1969–73.

Manne, B. K., Denorme, F., Middleton, E. A., Portier, I., Rowley, J. W., Stubben, C., Campbell, R. A. (2020). Platelet gene expression and function in patients with COVID-19. *Blood*, 136(11), 1317-1329.

Marik PE, Iglesias J, Varon J, Kory P. (2021). A scoping review of the pathophysiology of COVID-19. *Int J Immunopathol Pharmacol* [Internet]. [cité 24 déc 2021];35:205873842110480. Disponible sur: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/20587384211048026>.

Martinez, I., Garcia.Carpizo, V., Guijarro, T., Garcia.Gomez, A., Navarro, D., Aranda, A., and Zambrano, A. (2016) Induction of DNA doublestrand breaks and cellular senescence by human respiratory syncytial virus, *Virulence*, 7, 427442, doi: 10.1080/21505594.2016.1144001.

Martinod, K., & Deppermann, C. (2021). Immunothrombosis and thromboinflammation in host defense and disease. *Platelets*, 32(3), 314-324.

Matsuyama, T., Kubli, S. P., Yoshinaga, S. K., Pfeffer, K., & Mak, T. W. (2020). An aberrant STAT pathway is central to COVID-19. *Cell Death & Differentiation*, 27(12), 3209-3225.

Mazzoni, A., Salvati, L., Maggi, L., Capone, M., Vanni, A., Spinicci, M., ... & Cosmi, L. (2020). Impaired immune cell cytotoxicity in severe COVID-19 is IL-6 dependent. *The Journal of clinical investigation*, 130(9), 4694-4703.

McFadyen, J. D., Stevens, H., & Peter, K. (2020). The emerging threat of (micro) thrombosis in COVID-19 and its therapeutic implications. *Circulation research*, 127(4), 571-587.

McGonagle, D., Sharif, K., O'Regan, A., Bridgewood, C. (2020). The role of cytokines including interleukin-6 in COVID-19 induced pneumonia and macrophage activation syndrome-like disease. *Autoimmunity reviews*, 19(6), 102537.

McIntosh K, Becker WB, Chanock RM. (1967) Growth in suckling-mouse brain of " IBV-like" viruses from patients with upper respiratory tract disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 58(6):2268.

Mehta, P., McAuley, D. F., Brown, M., Sanchez, E., Tattersall, R. S., & Manson, J. J. (2020). COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The lancet*, 395(10229), 1033-1034.

Meo S, Alhowikan A, Al-Khlaiwi T, Meo I, Halepoto D, Iqbal M, (2020) Novel coronavirus 2019-nCoV: prevalence, biological and clinical characteristics comparison with SARS-CoV and MERS-CoV. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 24(4):2012–9.

Milibari AA. (2020) Current situation of coronavirus disease: (COVID-19) Review Article. *Health Sci J* 1-4.

Miller A, Reandelar MJ, Fasciglione K, Roumenova V, Li Y, Otazu GH. (2020). Correlation between universal BCG vaccination policy and reduced mortality for COVID-19. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2020.03.24.20042937>.

Moderbacher, C. R., Ramirez, S. I., Dan, J. M., Grifoni, A., Hastie, K. M., Weiskopf, D., ... & Crotty, S. (2020). Antigen-specific adaptive immunity to SARS-CoV-2 in acute COVID-19 and associations with age and disease severity. *Cell*, 183(4), 996-1012.

Modjarrad K, Roberts CC, Mills KT, Castellano AR, Paolino K, Muthumani K, Reuschel EL, Robb ML, Racine T, Oh MD, et al., (2019). Safety and immunogenicity of an anti-Middle East respiratory syndrome coronavirus DNA vaccine: a phase 1, open-label, single-arm, dose-escalation trial. *Lancet Infect Dis*. 19(9):1013–22.

Mohammadi M, Shayestehpour M, Mirzaei H. 1 juill 2021 [cité 16 nov 2021] The impact of spike mutated variants of SARS-CoV2 [Alpha, Beta, Gamma, Delta, and Lambda] on the efficacy of subunit recombinant vaccines. *Braz J Infect Dis* [Internet]. ;25(4). Disponible sur: <http://www.bjid.org.br/en-the-impact-spike-mutated-variants-articulo-S1413867021000751>.

Molyneux, A. J., Kerr, R. S., Yu, L. M., Clarke, M., Sneade, M., Yarnold, J. A., ... & International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) Collaborative Group. (2005). International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. *The Lancet*, 366(9488), 809-817.

Morris A.A , L. Zhao, R.S. Patel, D.P. Jones, Y. Ahmed, N. Stoyanova, G. H. Gibbons, V. Vaccarino, R. Din-Dzietham, A.A. (2012) Quyyumi, Differences in systemic oxidative stress based on race and the metabolic syndrome: the Morehouse and Emory Team up to Eliminate Health Disparities (META-Health) study, *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 10 (4) 252–259.

Mu, J., Fang, Y., Yang, Q., Shu, T., Wang, A., Huang, M., ... & Zhou, X. (2020). SARS-CoV-2 N protein antagonizes type I interferon signaling by suppressing phosphorylation and nuclear translocation of STAT1 and STAT2. *Cell discovery*, 6(1), 1-4.

Mueller, S. N., & Rouse, B. T. (2008). Immune responses to viruses. *Clinical Immunology*, 421.

Muhammad Y , Y.A. Kani, S. Iliya, J.B. Muhammad, A. Binji, A. El-Fulaty Ahmad, M.B. Kabir, K. Umar Bindawa, Au Ahmed, (2021) Deficiency of antioxidants and increased oxidative stress in COVID-19 patients: a cross-sectional

comparative study in Jigawa, Northwestern Nigeria, SAGE Open Med. 9, 2050312121991246.

Mühl, H., & Bachmann, M. (2019). IL-18/IL-18BP and IL-22/IL-22BP: two interrelated couples with therapeutic potential. *Cellular Signalling*, 63, 109388.

Nandi A, L.-J. Yan, C.K. Jana, N. Das, (2019). Role of catalase in oxidative stress-and age-associated degenerative diseases, *Oxid. Med. Cell. Longev.*

National Research Project for SARS, Beijing Group. (2004). The involvement of natural killer cells in the pathogenesis of severe acute respiratory syndrome. *American Journal of Clinical Pathology*, 121(4), 507-511.

Ng, M. P. E., Lee, J. C. Y., Loke, W. M., Yeo, L. L. L., Quek, A. M. L. (2014) Does influenza A infection increase oxidative damage? *Antioxid. Redox Signal.*, 21, 10251031, doi: 10.1089/ars.2014.5907.

Nin, N., Sánchez Rodriguez, C., Ver, L. S., Cardinal, P., Ferruelo, A., (2012) Lung histopathological findings in fatal pandemic influenza A (H1N1), *Med. Intensiva*, 36, 2431, doi: 10.1016/j.medin.2011.10.005.

Novavax. NVX-CoV2373 COVID-19 Vaccine candidate phase 1/2, part 1, clinical trial results. (2020).

Ntyonga-Pono, M.-P. (2020). COVID-19 infection and oxidative stress: an underexplored approach for prevention and treatment? *Pan Afr. Med. J.* 35 12, <https://doi.org/10.11604/pamj.2020.35.2.2287>.

Ohtsuki M, Morimoto S, Izawa H, (2010) Angiotensin converting enzyme 2 gene expression increased compensatory for left ventricular remodeling in patients with end-stage heart failure. *Int J Cardiol* 145:333–334

Onodi, F., Bonnet-Madin, L., Meertens, L., Karpf, L., Poirot, J., Zhang, S. Y., ... & Soumelis, V. (2021). SARS-CoV-2 induces human plasmacytoid dendritic cell diversification via UNC93B and IRAK4. *Journal of Experimental Medicine*, 218(4).

Pagliusi S, Jarrett S, Hayman B, Kreysa U, Prasad SD, Reers M, (2020). Emerging Manufacturers engagements in the COVID-19 vaccine research, development and supply. *Vaccine*.

Panda, S. K., & Colonna, M. (2019). Innate lymphoid cells in mucosal immunity. *Frontiers in immunology*, 10, 861.

Parackova, Z., Zentsova, I., Bloomfield, M., Vrabcova, P., Smetanova, J., Klocperk, A., Sediva, A. (2020). Disharmonic inflammatory signatures in COVID-19:

augmented neutrophils' but impaired monocytes' and dendritic cells' responsiveness. *Cells*, 9(10), 2206.

Paraskevis D, Kostaki EG, Magiorkinis G, Panayiotakopoulos G, Sourvinos G, Tsiodras S. (2020) Full-genome evolutionary analysis of the novel corona virus (2019-nCoV) rejects the hypothesis of emergence as a result of a recent recombination event. *Infect Genet Evol* 79:104212.

Park, J., Min, J. S., Kim, B., Chae, U. B., Yun, J. W., Choi, M. S., Lee, D. S. (2015). Mitochondrial ROS govern the LPS-induced pro-inflammatory response in microglia cells by regulating MAPK and NF- κ B pathways. *Neuroscience letters*, 584, 191-196.

Peng, Y., Mentzer, A. J., Liu, G., Yao, X., Yin, Z., Dong, D., ... & Dong, T. (2020). Broad and strong memory CD4+ and CD8+ T cells induced by SARS-CoV-2 in UK convalescent individuals following COVID-19. *Nature immunology*, 21(11), 1336-1345.

Perrone, L.A. Belser, J.A. Wadford, D.A. Katz, J.M. Tumpey, T.M. (2013). Inducible nitric oxide contributes to viral pathogenesis following highly pathogenic influenza virus infection in mice, *J. Infect. Dis.* 207, 1576-158.

Peter J. Delves (2021). Composantes cellulaires du système immunitaire, University College, London, UK Dernière révision totale sept. 2021| Dernière modification du contenu sept. 2021. Site web :<https://www.msmanuals.com/fr/professional/immunologie-troubles-allergiques/biologie-du-syst%C3%A8me-immunitaire/composantes-cellulaires-du-syst%C3%A8me-immunitaire>.

Peterhans, E. (1979) Sendai virus stimulates chemiluminescence in mouse spleen cells, *Biochem Biophys. Res. Commun.*, 91, 383392, doi: 10.1016/0006291x(79)906302.

Polonikov A, (2020) Endogenous deficiency of glutathione as the most likely cause of serious manifestations and death in COVID-19 patients, *ACS Infect. Dis.* 6 (7) 1558–1562.

Prevention CfDCa. Interim clinical guidance for Management of Patients with confirmed 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infection. 2020.

Qin, S., Jiang, Y., Wei, X., Liu, X., Guan, J., Chen, Y., ... & Lin, X. (2021). Dynamic changes in monocytes subsets in COVID-19 patients. *Human Immunology*, 82(3), 170-176.

Rabi FA, Al Zoubi MS, Kasasbeh GA, Salameh DM, Al-Nasser AD (2020) SARSCoV-2 and coronavirus disease 2019: what we know so far. *Pathogens* 20:9(3).

Raucci, F., Mansour, A. A., Casillo, G. M., Saviano, A., Caso, F., Scarpa, R., Maione, F. (2020). Interleukin-17A (IL-17A), a key molecule of innate and adaptive immunity, and its potential involvement in COVID-19-related thrombotic and vascular mechanisms. *Autoimmunity reviews*, 19(7), 102572.

Rauch S, Jasny E, Schmidt KE, Petsch B. (2018) New vaccine technologies to combat outbreak situations. *Front Immunol.* 9:1963.

Reshi, M. L., Su, Y.C., and Hong, J.R. (2014) RNA viruses: ROS-mediated cell death, *Int. J. Cell. Biol.*, 2014, 467452, doi: 10.1155/2014/467452.

Rodriguez-Morales AJ, Bonilla-Aldana DK, Balbin-Ramon GJ, Rabaan AA, Sah R, Paniz-Mondolfi A, (2020). History is repeating itself: Probable zoonotic spillover as the cause of the 2019 novel Coronavirus Epidemic. *Infez Med* 28(1):3–5.

Ruan, Q., Yang, K., Wang, W., Jiang, L., & Song, J. (2020). Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive care medicine*, 46(5), 846-848.

Sa Ribero, M., Jouvenet, N., Dreux, M., & Nisole, S. (2020). Interplay between SARS-CoV-2 and the type I interferon response. *PLoS pathogens*, 16(7), e1008737.

Sacchi, A., Grassi, G., Bordoni, V., Lorenzini, P., Cimini, E., Casetti, R., ... & Agrati, C. (2020). Early expansion of myeloid-derived suppressor cells inhibits SARS-CoV-2 specific T-cell response and may predict fatal COVID-19 outcome. *Cell death & disease*, 11(10), 1-9.

Saichi, M., Ladjemi, M. Z., Korniotis, S., Rousseau, C., Ait Hamou, Z., Massenet-Regad, L., Soumelis, V. (2021). Single-cell RNA sequencing of blood antigen-presenting cells in severe COVID-19 reveals multi-process defects in antiviral immunity. *Nature Cell Biology*, 23(5), 538-551.

Schonrich, G., Raftery, M.J., & Samstag, Y. (2020). Devilishly radical NETwork in COVID-19: Oxidative stress, neutrophil extracellular traps (NETs), and T cell suppression. *Advances in biological regulation*, 77:100741.

Second Interim Analysis of Clinical Trial Data Showed a 91.4% Efficacy for the Sputnik V Vaccine on Day 28 After the First Dose; Vaccine Efficacy is Over 95% 42 Days After the First Dose. *Sputnik V*, 2020. <https://sputnikvacine.com/newsr>

oom/press-releases/second-interim-analysis-of-clinical-trial-data-shows-91-4-percent-efficacy-for-the-sputnik-v-vaccine-on-d/.

Severa, M., Diotti, R. A., Etna, M. P., Rizzo, F., Fiore, S., Ricci, D., Coccia, E. M. (2021). Differential plasmacytoid dendritic cell phenotype and type I Interferon response in asymptomatic and severe COVID-19 infection. *PLoS pathogens*, 17(9), e1009878.

Shen, C., Wang, Z., Zhao, F., Yang, Y., Li, J., Yuan, J., ... & Liu, L. (2020). Treatment of 5 critically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma. *Jama*, 323(16), 1582-1589.

Shulla A, Heald-Sargent T, Subramanya G, Zhao J, Perlman S, Gallagher T (2011) A transmembrane serine protease is linked to the severe acute respiratory syndrome coronavirus receptor and activates virus entry. *J Virol* 85:873–882

Silverstein, N. J., Wang, Y., Manickas-Hill, Z., Carbone, C., Dauphin, A., Boribong, B. P., ... & COVID, M. (2021). Innate lymphoid cells and disease tolerance in SARS-CoV-2 infection. *medRxiv*.

Singh SP, Pritam M, Pandey B, Yadav TP. (2021). Microstructure, pathophysiology, and potential therapeutics of COVID-19: A comprehensive review. *J Med Virol*. 93(1):275- 99.

Sivori, S., Vacca, P., Del Zotto, G., Munari, E., Mingari, M. C., & Moretta, L. (2019). Human NK cells: surface receptors, inhibitory checkpoints, and translational applications. *Cellular & molecular immunology*, 16(5), 430-441.

Smith TRF, Patel A, Ramos S, Elwood D, Zhu X, Yan J, Gary EN, Walker SN, Schultheis K, Purwar M, et al.,(2020). Immunogenicity of a DNA vaccine candidate for COVID-19. *Nat Commun*. 11(1):2601.

Snelgrove, R. J., Edwards, L., Rae, A. J., and Hussell, T. (2006) An absence of reactive oxygen species improves the resolution of lung influenza infection, *Eur. J. Immunol.*, 36, 1364-1373, doi: 10.1002/eji.200635977.

Song, J. W., Zhang, C., Fan, X., Meng, F. P., Xu, Z., & Xia, P. (2020) Immunological and inflammatory profiles in mild and severe cases of COVID-19. *Nat Commun*. 11 (1): 3410.

Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, (2020). Coronavirus disease 2019 case surveillance- United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 69:759.

Strengthening the immune system and reducing inflammation and oxidative stress through (2020).

Suleyman G, Fadel RA, Malette KM, (2020). Clinical characteristics and morbidity associated with coronavirus disease 2019 in a series of patients in metropolitan Detroit. *JAMA Network Open* 3:e2012270.

Sun J, Zhu A, Li H, Zheng K, Zhuang Z, Chen Z, (2020). Isolation of infectious SARS-CoV-2 from urine of a COVID-19 patient. *Emerg Microbes Infect.* 9:991-3.

Tan, B.L. Norhaizan, M.E. Liew W.-P.-P, H. Sulaiman, Rahman, (2018). Antioxidant and oxidative stress: a mutual interplay in age-related diseases, *Front. Pharmacol.* 9 1162.

Tang NL, Chan PK, Wong CK, (2005) Early enhanced expression of interferon-inducible protein-10 (CXCL-10) and other chemokines predicts adverse outcome in severe acute respiratory syndrome. *Clin Chem* 51:2333–40.

Tang, F., Du, Q., & Liu, Y. J. (2010). Plasmacytoid dendritic cells in antiviral immunity and autoimmunity. *Science China Life Sciences*, 53(2), 172-182.

Tipnis SR, Hooper NM, Hyde R, Karran E, Christie G, Turner AJ (2000) A human homolog of angiotensin-converting enzyme. Cloning and functional expression as a captopril-insensitive carboxypeptidase. *J Biol Chem* 275: 33238–33243

To KK, Tsang OT, Leung WS, (2020). Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: An observational cohort study. *Lanc Infect Dis* 20:565-574.

To, E. E., Broughton, B. R. S., Hendricks, K. S., Vlahos, R., and Selemidis, S. (2014) Influenza A virus and TLR7 activation potentiate NOX2 oxidase-dependent ROS production in macrophages, *Free Radic. Res.*, 48, 940-947, doi: 10.3109/10715762.2014.927579.

To, K. K. W., Tsang, O. T. Y., Leung, W. S., Tam, A. R., Wu, T. C., Lung, D. C., Yuen, K. Y. (2020). Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *The Lancet infectious diseases*, 20(5), 565-574.

Toor, D., Jain, A., Kalhan, S., Manocha, H., Sharma, V. K., Jain, P., Prakash, H. (2020). Tempering Macrophage plasticity for controlling SARS-CoV-2 infection for managing COVID-19 disease. *Frontiers in Pharmacology*, 1419.

Transmission du SARS-CoV-2 – Implications pour les précautions visant à prévenir l’infection : Document d’information scientifique. Organisation Mondiale de la Santé (OMS). 2020

Turecek, P. L., Peck, R. C., Rangarajan, S., Reilly-Stitt, C., Laffan, M. A., Kazmi, R., Mumford, A. D. (2021). Recombinant ADAMTS13 reduces abnormally up-regulated von Willebrand factor in plasma from patients with severe COVID-19. *Thrombosis Research*, 201, 100-112.

Turrens, J. F. (2003) Mitochondrial formation of reactive oxygen species, *J. Physiol.*, 552, 335344, doi: 10.1113/jphysiol.2003.049478.

Update 49 – Immune response to SARS-CoV-2 & viral infections [Internet]. [Cité 3 mars 2022]. Disponible sur : <https://www.who.int/publications/m/item/update-49-immune-response-to-sars-cov-2-viral-infections>

Van der Hoek L, Pyrc K, Jebbink MF, (2004) Identification of a new human coronavirus. *Nat Med* 10:368–73

Verma AA, Hora T, Jung HY, (2021). Characteristics and outcomes of hospital admissions for COVID-19 and influenza in the Toronto area. *CMAJ* 193:E410-8.

Violi F, A. Oliva, R. Cangemi, G. Ceccarelli, P. Pignatelli, R. Carnevale, V. Cammisotto, M. Lichtner, F. Alessandri, M. De Angelis, (2020), Nox2 activation in Covid-19, *Redox Biol.* 36, 101655.

Vlahos, R., Stambas, J., Bozinovski, S., Broughton, B. R. S., Drummond, G. R., and Selemidis, S. (2011) Inhibition of Nox2 oxidase activity ameliorates influenza A Virus-induced lung inflammation, *PLoS Pathog.*, 7, e1001271, doi: 10.1371/journal.ppat.1001271.

Vorobjeva, N., Prikhodko, A., Galkin, I., Pletjushkina, O., Zinovkin, R., (2017) Mitochondrial reactive oxygen species are involved in chemoattractant induced oxidative burst and degranulation of human neutrophils in vitro, *Eur. J. Cell. Biol.*, 96, 254-265, doi: 10.1016/j.ejcb.2017.03.003.

Walker KF , O’Donoghue K , Grace N , 2020. Maternal transmission of Sars-CoV-2 to the neonate, and possible routes for such transmission: A systematic review and critical analysis . *BJOG* doi: 10.1111/1471-0528.16362

Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veerler D (2020) Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell* 181(2):281–292 e6

Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. (2020). A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet*, 395(10223):470–3.

Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, (2020). Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China. *Jama*.

Wang D, Yin Y, Hu C, Liu X, Zhang X, Zhou S, (2020). Clinical course and outcome of 107 patients infected with the novel coronavirus, SARS-CoV-2, discharged from two hospitals in Wuhan, China. *Crit Care* 24:1–9.

Wang J.Z , Zhang, R.-Y. Bai, J. (2020) An anti-oxidative therapy for ameliorating cardiac injuries of critically ill COVID-19-infected patients, *Int. J. Cardiol.* 312 137e138.

Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, (2020). Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA*. 323(18):1843-1844.

Wang, D., Hu, B., Hu, C., Zhu, F., Liu, X., Zhang, J., Peng, Z. (2020). Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China. *Jama*, 323(11), 1061-1069.

Wang, F., Hou, H., Yao, Y., Wu, S., Huang, M., Ran, X., Sun, Z. (2020). Systemically comparing host immunity between survived and deceased COVID-19 patients. *Cellular & Molecular Immunology*, 17(8), 875-877.

Wang, F., Nie, J., Wang, H., Zhao, Q., Xiong, Y., Deng, L., Zhang, Y. (2020). Characteristics of peripheral lymphocyte subset alteration in COVID-19 pneumonia. *The Journal of infectious diseases*, 221(11), 1762-1769.

Wang, J., Li, Q., Yin, Y., Zhang, Y., Cao, Y., Lin, X., Qiu, Y. (2020). Excessive neutrophils and neutrophil extracellular traps in COVID-19. *Frontiers in immunology*, 2063.

Wang, Y., Zhao, M., Liu, S., Guo, J., Lu, Y., Cheng, J., & Liu, J. (2020). Macrophage-derived extracellular vesicles: diverse mediators of pathology and therapeutics in multiple diseases. *Cell death & disease*, 11(10), 1-18.

Wei WE, Li Z, Chiew C J, (2020). Presymptomatic transmission of SARS-CoV-2-Singapore. *Morb Mortal Wkly Rep*, 69:411–415.

Wilk, A. J., Rustagi, A., Zhao, N. Q., Roque, J., Martínez-Colón, G. J., McKechnie, J. L., Blish, C. A. (2020). A single-cell atlas of the peripheral immune response in patients with severe COVID-19. *Nature medicine*, 26(7), 1070-1076.

Wilkins, C., & Gale Jr, M. (2010). Recognition of viruses by cytoplasmic sensors. *Current opinion in immunology*, 22(1), 41-47.

Wölfel, R., Corman, V. M., Guggemos, W., Seilmaier, M., Zange, S., Müller, M. A., ... & Wendtner, C. (2020). Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*, 581(7809), 465-469.

World-Health-Organization. Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines. Geneva: World-Health-Organization; 2020c. (OMS)

Wu Y, Guo C, Tang L. (2020). Prolonged presence of SARSCoV-2 viral RNA in faecal samples. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 5:434–435.

Wu Z, McGoogan JM. (2020). Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the chinese center for disease control and prevention. *JAMA*, 323:1239.

Xia, H., Cao, Z., Xie, X., Zhang, X., Chen, J. Y. C., Wang, H., Shi, P. Y. (2020). Evasion of type I interferon by SARS-CoV-2. *Cell reports*, 33(1), 108234.

Xiao F, Sun J, Xu Y, Li F, Huang X, Li H, (2020) Infectious SARS-CoV-2 in Feces of Patient with Severe COVID-19. *Emerg Infect Dis*. 26(8).

Xu, G., Qi, F., Li, H., Yang, Q., Wang, H., Wang, X., Zhang, Z. (2020). The differential immune responses to COVID-19 in peripheral and lung revealed by single-cell RNA sequencing. *Cell discovery*, 6(1), 1-14.

Yang X, Yu Y, Xu J, (2020). Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: A single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*, 8:475.

Yang Y, Peng F, Wang R, Guan K, Jiang T, Xu G, (2020). SARS pandemic and the 2020 novel coronavirus epidemic in China. *J Autoimmun* 2003; 102434.

Yang, Y., Bazhin, A. V., Werner, J., and Karakhanova, S. (2013) Reactive oxygen species in the immune system, *Int. Rev. Immunol.*, 32, 249-270, doi: 10.3109/08830185.2012.755176.

Ye, Q., Wang, B., & Mao, J. (2020). The pathogenesis and treatment of the Cytokine Storm in COVID-19. *Journal of infection*, 80(6), 607-613.

Ye, S., Lowther, S., and Stambas, J. (2015) Inhibition of reactive oxygen species production ameliorates inflammation induced by influenza A viruses via upregulation of SOCS1 and SOCS3, *J. Virol.*, 89, 2672-2683, doi: 10.1128/JVI.03529-14.

Zhang Y, Chen C, Zhu S, Shu C, Wang D, Song J, (2020). Isolation of 2019-nCoV from a stool specimen of a laboratory-confirmed case of the coronavirus disease 2019 (COVID-19). *China CDC Weekly*. 2:123-4.

Zhang, D., Guo, R., Lei, L., Liu, H., Wang, Y., Wang, Y., Hu, J. (2021). Frontline Science: COVID-19 infection induces readily detectable morphologic and inflammation-related phenotypic changes in peripheral blood monocytes. *Journal of leukocyte biology*, 109(1), 13-22.

Zhang, Z., Xu, D., Li, Y., Jin, L., Shi, M., Wang, M., Wang, F. S. (2005). Longitudinal alteration of circulating dendritic cell subsets and its correlation with steroid treatment in patients with severe acute respiratory syndrome. *Clinical Immunology*, 116(3), 225-235.

Zhao, J., Yuan, Q., Wang, H., Liu, W., Liao, X., Su, Y., Zhang, Z. (2020). Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with novel coronavirus disease 2019. *Clinical infectious diseases*, 71(16), 2027-2034.

Zheng S, Fan J, Yu F, Feng B, Lou B, Zou Q, (2020). Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January-March 2020: retrospective cohort study. *BMJ*, m1443.

Zheng, M., Gao, Y., Wang, G., Song, G., Liu, S., Sun, D., Tian, Z. (2020). Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cellular & molecular immunology*, 17(5), 533-535.

Zhou F, Yu T, Du R, (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *The Lancet*, 395:1054-62.

Zhou LK, Zhou Z, Jiang XM, Zheng Y, Chen X, Fu Z, Xiao G, Zhang CY, Zhang LK, Yi Y. (2020) Absorbed plant MIR2911 in honeysuckle decoction inhibits SARS-CoV-2 replication and accelerates the negative conversion of infected patients. *Cell Discov*. 6:54.

Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L, Zhang W, (2020). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 579(7798):270-3.

Zhou, J., Nefedova, Y., Lei, A., Gabrilovich, D. (2018, February). Neutrophils and PMN-MDSC: Their biological role and interaction with stromal cells. In *Seminars in immunology* (Vol. 35, pp. 19-28). Academic Press.

Références bibliographiques

Zhou, R., To, K. K. W., Wong, Y. C., Liu, L., Zhou, B., Li, X., Chen, Z. (2020). Acute SARS-CoV-2 infection impairs dendritic cell and T cell responses. *Immunity*, 53(4), 864-877.

Zhou, R., Yazdi, A. S., Menu, P., and Tschopp, J. (2011) A role for mitochondria in NLRP3 inflammasome activation, *Nature*, 469, 221225, doi: 10.1038/nature09663.

Zhou, Z., Ren, L., Zhang, L., Zhong, J., Xiao, Y., Jia, Z., Wang, J. (2020). Heightened innate immune responses in the respiratory tract of COVID-19 patients. *Cell host & microbe*, 27(6), 883-890.

Zuo, Y., Yalavarthi, S., Shi, H., Gockman, K., Zuo, M., Madison, J. A. Knight, J. S. (2020). Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI insight*, 5(11).