

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République algérienne démocratique et populaire

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique

جامعة 8 ماي 1945

Université du 8 mai 1945

Faculté des sciences de la nature et de la vie, sciences de la terre et de l'univers



Mémoire en vue de l'obtention du diplôme de Master 2

Domaine : sciences de la nature et de la vie.

Filière : sciences biologiques.

Spécialité / Option : immunologie appliquée.

Département : de biologie.

Thème:

Aspects immunologiques de l'infection par le SARS-Cov-2

Présenté par :

- MECHTOUF Aymen
- DAHMOUNE Idriss

Devant le jury composé de :

Président:	M ^r BOUDEN Ismail	M.C.B	Université de Guelma
Examineur:	M ^r OUMEDDOUR Abdelkader	M.C.A	Université de Guelma
Encadreur :	M ^{me} BENDJEDDOU Dalila	Professeur	Université de Guelma

Juillet 2021

Remerciements

On tient à exprimer toute notre reconnaissance à notre directrice de mémoire, Madame Dalila BENDJEDDOU. On la remercie de nous avoir encadrés, orientés, aidés et conseillés.

On adresse nos sincères remerciements à tous les médecins intervenants et toutes les personnes qui par leurs paroles, leurs écrits, leurs conseils et leurs critiques ont guidé nos réflexions et ont accepté de nous rencontrer et de répondre à nos questions durant nos recherches.

On remercie nos très chers parents, qui ont toujours été là pour nous. On remercie nos frères, pour leurs encouragements.

Enfin, on remercie madame BOULKEROUA Souad, qui a toujours été là pour nous. Son soutien inconditionnel et son encouragement, ont été d'une grande aide.

À tous ces intervenants, on présente nos remerciements, notre respect et notre gratitude.

Dédicace

On dédie ce projet :

A nos très chers parents,

Qui n'ont jamais cessé, de formuler des prières à nos égards, de nous soutenir et de nous épauler pour qu'on puisse atteindre nos objectifs.

A nos frères,

Pour leurs soutiens moraux et leurs conseils précieux tout au long de nos études.

A toute nos familles.

Résumé

La pandémie COVID-19 a révélé à la fois les failles et les incroyables ressources de notre système de défense anti-infectieuse. Ce système complexe à la fois et rigoureux, produit toute sorte de cellules et des anticorps pour tuer les agents pathogènes. Ce mémoire fournit un aperçu de l'aspect immunitaire du corps humain contre la COVID-19. Il illustre le processus, le fonctionnement et le mécanisme de lutte contre ce virus, ainsi que des informations sur la manière de diagnostiquer la maladie, les traitements COVID-19 et les données expérimentales les plus récentes. Une étude de l'immun-clinique de l'infection par le SARS-CoV-2 est également discutée.

75 cas de COVID-19 ont été étudiés. Il s'avère que le groupage sanguin joue un rôle crucial, et les femmes sont plus vulnérables de contracter la maladie que les hommes. En revanche la tranche d'âge infectée varie face au COVID-19, les personnes âgées sont de loin le groupe le plus fragile. Enfin, les maladies antérieures sont des facteurs de risques d'excellence.

Mot-clé:

COVID-19, SARS-Cov-2, réponse immunitaire, physiopathologie, diagnostic, traitements.

Abstract

Abstract

The COVID-19 pandemic has revealed both the flaws and the incredible resources of our anti-infective defence system. This complex and rigorous system produces all kinds of cells and antibodies to kill pathogens. This dissertation provides an overview of the immune aspect of the human body against COVID-19. It illustrates the process, function and mechanism of fighting this virus, as well as information on how to diagnose the disease, COVID-19 treatments and the most recent experimental data. A review of the immunoclinical aspects of SARS-CoV-2 infection is also discussed.

75 cases of COVID-19 have been studied. It turns out that blood typing plays a crucial role, and women are more vulnerable to contracting the disease than men. On the other hand, the infected age group varies in the face of COVID-19; the elderly are by far the most fragile group. Finally, previous illnesses are excellent risk factors.

Keyword:

COVID-19, SRAS-Cov-2, immune response, pathophysiology, diagnosis, treatments.

لقد كشف جائحة COVID-19 عن العيوب والموارد المذهلة لنظامنا الدفاعي ضد العدوى. ينتج هذا النظام المعقد والصارم جميع أنواع الخلايا والأجسام المضادة لقتل العوامل الممرضة. تقدم هذه المذكرة لمحة عامة عن الجانب المناعي لجسم الإنسان ضد COVID-19. يوضح عملية ووظيفة وآلية مكافحة هذا الفيروس، بالإضافة إلى معلومات حول كيفية تشخيص المرض وأنواع علاج COVID-19 وأحدث البيانات التجريبية. كما تمت دراسة ومناقشة المناعة السريرية لعدوى SARS-CoV-2.

تمت دراسة 75 حالة من حالات COVID-19. اتضح أن الزمر الدموية تلعب دورًا مهمًا ، وأن النساء أكثر عرضة للإصابة بالمرض من الرجال. من ناحية أخرى ، تختلف الفئة العمرية المصابة في مواجهة COVID-19 ، فكلما كان السن هم إلى حد بعيد المجموعة الأكثر هشاشة. أخيرًا ، تعتبر الأمراض السابقة عوامل خطر بامتياز.

كلمات مفتاحية:

الاستجابة المناعية ، الفيزيولوجيا المرضية ، التشخيص ، العلاجات ، SARS-CoV-2 ، COVID-19.

Liste des acronymes

Liste des acronymes

Les abréviations	Dénomination
ACE-2	Enzyme de conversion de l'angiotensine 2
ARN	Acide ribonucléique
ARNss	ARN simple brin
CD	Cellule dendritique
CV	Cardiovasculaire
Cov	Coronavirus
COVID-19	Maladie liée au coronavirus 2019
FGF	Facteur de croissance des fibroblastes
HIF	Facteur induit par l'hypoxie
IL	Interleukine
ICAM	Molécule d'adhésion intercellulaire
IFN	Interféron
ISG	Gène stimulé par l'interféron
MERS	Syndrome respiratoire du Moyen-Orient
MAPK	Protéine kinase activé par mitogène
Nsp	Protéine non structurale
NF-kB	Facteur nucléaire kappa B
NK	Cellule Tueur naturelle
ORF	Cadre de lecture ouvert

Liste des acronymes

pp	Polyprotéine
PDGF	Facteur de croissance dérivé des plaquettes
PCR	Polymérase chaine réaction
RBD	Domaine récepteur-grippant
RBD-S	Domaine récepteur-grippant de la protéine S
ROS	Dérivé réactif de l'oxygène
RT-PCR	Transcription inverse polymérase chaine réaction
RT-LAMP	Transcription inverse amplification isotherme à boucle
sHLH	Lymphohistiocytose hémophagocytaire secondaire
SDRA	Syndrome de détresse respiratoire aiguë
SARS	Syndrome respiratoire aigu sévère
TNF	Facteur de nécrose tumorale
TLR	Récepteur de type Toll
TMPRSS-2	Protéase transmembranaire à sérine 2
TDM	Tomodensitométrie thoracique
TDR	Test de diagnostic rapide
TROD	Test rapide d'orientation de diagnostic
VEGF	Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire

Liste des figures

Liste des figures

Figure 01.....	page 06
Figure 02.....	page 07
Figure 03.....	page 08
Figure 04.....	page 09
Figure 05.....	page 10
Figure 06.....	page 12
Figure 07.....	page 17
Figure 08.....	page 21
Figure 09.....	page 22
Figure 10.....	page 22
Figure 11.....	page 24
Figure 12.....	page 25
Figure 13.....	page 27
Figure 14.....	page 29
Figure 15.....	page 31
Figure 16.....	page 34
Figure 17.....	page 36
Figure 18.....	page 37
Figure 19.....	page 39
Figure 20.....	page 41
Figure 21.....	page 44
Figure 22.....	page 46

Liste des figures

Figure 23.....	page 49
Figure 24.....	page 52
Figure 25.....	page 53
Figure 26.....	page 56
Figure 27.....	page 59
Figure 28.....	page 60
Figure 29.....	page 61
Figure 30.....	page 63
Figure 31.....	page 65
Figure 32.....	page 67
Figure 33.....	page 68
Figure 34.....	page 69
Figure 35.....	page 70
Figure 37.....	page 71
Figure 38.....	page 72
Figure 39.....	page 73
Figure 40.....	page 76
Figure 41.....	page 77
Figure 42.....	page 87
Figure 43.....	page 93
Figure 44.....	page 94
Figure 45.....	page 96
Figure 46.....	page 97

Liste des figures

Figure 47.....	page 100
Figure 48.....	page 101
Figure 49.....	page 102
Figure 50.....	page 101
Figure 51.....	page 101
Figure 52.....	page 102
Figure 53.....	page 104

Liste des tableaux

Liste des tableaux

Tableau 01.....	page 19
Tableau 02	page 66
Tableau 03.....	page 88
tableau 04.....	page 99
Tableau 05.....	page 100
Tableau 06.....	page 102

Table des matières

Table des matières

Remerciements.....	I
Dédicace.....	II
Résumé.....	III
Abstract.....	IV
ملخص.....	V
Liste des acronymes.....	VI
Liste des figures.....	VIII
Liste des tableaux.....	XI
Table des matières.....	XII

Introduction générale	page 01
-----------------------------	---------

ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

Chapitre I : Virologie du SARS-cov2.....	page 03
1) Historique (Origine et famille).....	page 04
2) Génome du SARS-CoV2.....	page 05
2.1) Génomique du SARS-CoV2.....	page 05
2.2) Mutations et variabilités du SARS-CoV2.....	page 11
3) Structure du SARS-CoV2.....	page 11

Chapitre II : Physiopathologie et aspect immunitaire.....	page 16
1) Physiopathologie de l'infection par le SARS-cov2.....	page 17
1.1) Contamination (mode de transmission).....	page 17
1.2) Durée de vie du virus.....	page 18
1.3) Mode de réplication.....	page 19
1.4) La physiopathologie.....	page 20

Table des matières

1.5) L'influence du groupage sanguin sur l'attraction d'une infection COVID-19.....	page 27
2) Aspect immunologique de l'infection.....	page 30
2.1) L'aspect inné de l'infection par le SARS- Cov2.....	page 30
2.1.1) IFN-I est un élément clé de la réponse innée.....	page 32
2.1.2) Une réponse IFN-I insuffisante et l'infection par le SARS-CoV-2.....	page 32
2.1.3) Le mécanisme moléculaire du SARS-CoV-2 antagonistes de l'IFN-I.....	page 33
2.1.4) Bloquer l'action d'un composant clé de l'immunité innée.....	page 35
2.2) Des profils immunitaires influençant la sévérité de la maladie.....	page 36
2.2.1) La thrombose et à la coagulopathie dans le COVID-19.....	page 38
2.2.2) Tempête de cytokines inflammatoires et lésions pulmonaires.....	page 39
2.3) L'aspect spécifique (adaptatif) de l'infection par le SARS-Cov2.....	page 42
2.3.1) L'aspect cellulaire de l'infection par le SARS-Cov2.....	page 42
2.3.2) L'aspect humoral de l'infection du SARS-Cov2.....	page 43
2.3.3) Cellules T régulatrices (Tregs).....	page 44
2.3.4) Réponses des cellules T cytotoxiques TCD8.....	page 45
2.3.5) Cellules T mémoires.....	page 46
Chapitre III : Etat de l'art de la COVID-19 : complications, diagnostic, thérapeutique.....	page 47
1) Personnes vulnérables à la COVID-19.....	page 49
1.1) Maladies antérieures et infection à la COVID-19.....	page 49
1.2) Diabète et infection à COVID-19.....	page 49
1.3) Aspects cardiologiques de l'infection par le COVID-19.....	page 51
1.4) Cancer et infection à COVID-19.....	page 53
1.5) L'asthme et infection COVID-19.....	page 55
1.6) Maladie rénale et infection COVID-19.....	page 56
1.7) Grossesse et infection COVID-19.....	page 57
2) Diagnostic du COVID-19.....	page 60
2-1) Test PCR (réaction en chaîne par polymérase).....	page 62
2-2) RT-LAMP.....	page 64

Table des matières

2-3) Test rapide antigénique (test à IgG/IgM).....	page 65
2-4) Tests immunologiques ou tests sérologiques.....	page 67
2-5) Le scanner.....	page 71
3) Thérapie de la COVID-19.....	page 74
3-1) Les médicaments antiviraux.....	page 75
3-2) Les interférons.....	page 78
3-3) Les antibiotiques.....	page 79
3-4) Les corticoïdes.....	page 80
3-5) Traitement immunologique.....	page 80
3-6) Thérapie plasmatique.....	page 81
3-7) Anticoagulant.....	page 81
3-8) Les compléments alimentaires.....	page 82
3-9) L'oxygénothérapie.....	page 82
3-10) Transplantation pulmonaire.....	page 83
4) Vaccin et vaccination COVID-19.....	page 83
4-1) Le vaccin Pfizer/BioNTech	page 84
4-2) Le vaccin Moderna.....	page 85
4-3) Le vaccin AstraZeneca.....	page 85
4-4) Le vaccin Sputnik V.....	page 86
4-5) Le vaccin Novavax.....	page 86
4-6) Le vaccin de Johnson & Johnson.....	page 86
4-7) Les vaccins chinois.....	page 87
4-8) L'efficacité des vaccins contre la COVID-19.....	page 87

PARTIE PRATIQUE

I. Matériel et méthode.....	page 92
1) Elaboration du questionnaire.....	page 93
2) Diffusion.....	page 93

Table des matières

II. Résultats	page 94
III. Discussion.....	page 105
Conclusions et perspective.....	page 112
Annexes.....	page 114
Références bibliographiques.....	page 120

Introduction Générale

Introduction Générale

Un système immunitaire est un ensemble de processus biologiques dont le but est de protéger l'organisme contre toute maladie, en identifiant et en éliminant les agents pathogènes causals des pathologies. Il détecte une grande variété d'agents (virus, bactéries, vers ou parasites) et les distingue des propres cellules et tissus sains pour son bon fonctionnement.

Ces microorganismes sont reconnus par une variété de cellules immunitaires telles que les macrophages et les cellules dendritiques, via des modèles moléculaires associés aux agents pathogènes (*pathogen associated molecular patterns* « PAMP ») se trouvant sur leur surface. Ces (PAMPs) interagissent avec des récepteurs de reconnaissance de formes complémentaires (*pattern recognition receptors* « PRR ») à la surface des cellules immunitaires.

La détection des agents pathogènes est compliquée, car ces derniers peuvent évoluer rapidement, produisant des adaptations qui évitent le système immunitaire et permettent aux agents pathogènes d'infecter avec succès leurs hôtes. Chaque jour, nous rencontrons un très grand nombre de bactéries, de virus et d'autres microorganismes pathogènes. Cependant, nous ne tombons pas malades tous les deux jours; ceci est dû à notre système immunitaire (une armée de cellules qui errent toujours dans notre corps, prête à conjurer toute attaque).

Le système immunitaire installe une résistance non spécifique et également une action spécifique pour neutraliser, tuer et éliminer ces agents. Cette activité complexe du système immunitaire peut entraîner des lésions tissulaires comme dans les cas des troubles allergiques et d'autres états d'hypersensibilité, et parfois par les conséquences de différents facteurs tels que l'état nutritionnel ou l'immunodéficience. A cette occasion, notre système immunitaire serait dans un état de faiblesse et incapable de nous protéger de toute ultime agression, cela ouvre l'opportunité aux divers pathogènes à envahir notre organisme.

La COVID-19 ou la maladie à coronavirus 2019, est une nouvelle infection respiratoire virale, hautement contagieuse, causée par le SARS-CoV-2. Ce virus appartient à la famille des Coronavirus qui peuvent infecter l'homme ou l'animal. Ces microorganismes dotés seulement d'un plan de travail (leur génome), procèdent à de nombreuses stratégies afin de parasiter l'hôte pour bénéficier de sa machinerie cellulaire et aboutir à son objectif de reproduction.

Introduction Générale

La COVID-19 apparaît le 16 novembre 2019 à Wuhan, en Chine centrale (**archive 1**), avant de se propager dans le monde. Le 11 mars, le directeur général de l'OMS qualifie la COVID-19 de pandémie, soulignant que c'est la première fois qu'une pandémie est causée par un coronavirus (**archive 2**).

En Algérie, cette maladie se propage à partir du 25 février 2020 lorsqu'un ressortissant italien est testé positif au SARS-CoV-2. À partir du 1^{er} mars 2020, un foyer de contagion se forme dans la wilaya de Blida, seize membres d'une même famille ont été contaminés par le coronavirus lors d'une fête de mariage à la suite de contacts avec des ressortissants algériens en France. D'autres cas de COVID-19 sont ensuite détectés. Depuis, l'épidémie s'est étendue à l'ensemble du territoire national avec une nette prédominance dans les wilayas du nord. Mais dans ce pays de 40,4 millions d'habitants il y a eu, au 4 juin 2021, un total de 130 361 malades, et un total de 3 504 décès (**Ministère de la Santé de la Population et de la Réforme Hospitalière d'Algérie**).

Dans ce contexte, la présente étude vise à mettre le point sur les différentes structures et origines du SARS-cov-2, la physiopathologie de l'infection par le SARS-cov-2 et l'aspect immunologique de cette dernière. Ensuite, l'étude se penchera sur la relation entre les maladies chroniques et l'infection par la COVID-19, les tests biologiques à effectuer afin de diagnostiquer la maladie, et en dernier lieu, les traitements utilisés et les vaccins mis sur le marché.

Cette partie théorique sera suivie par une enquête régionale touchant trois wilayas de l'est de l'Algérie (Skikda, Guelma, Béjaïa). A cet effet, un questionnaire a été établi auprès du personnel médical. Les informations obtenues seront analysées afin d'essayer de répondre à la problématique suivante : *Comment se passe-t-il la situation en Algérie concernant la pandémie COVID-19, en terme social, clinique et thérapeutique?*

Etude Bibliographiques

Chapitre I : Virologie de l'infection par le SARS-Cov-2

I.1. Historique

La maladie zoonotique où zoonose est dérivée de : (zoo- « animal », -nose « maladie» et -tique « relatif à »). C'est une maladie infectieuse causée par un agent pathogène (une bactérie, un virus, un parasite, etc.), qui se transmet du corps d'un animal à l'homme. La majorité des maladies actuelles telles que le virus Ebola, le Sida et le SARS-CoV-19 sont d'origine zoonotique [1].

Les coronavirus appartiennent à la famille des Corona viridae, qui comprend un groupe de virus à ARN simple brin, à détection positive et enveloppée. Les coronavirus infectent de nombreuses espèces d'animaux, y compris les humains. Ils sont décrits depuis plus de 50 ans. L'isolement de la souche prototype de coronavirus murin (JHM), par exemple, a été rapporté en 1949. Les mécanismes moléculaires de réplication ainsi que la pathogénèse de plusieurs coronavirus sont activement étudiés depuis les années 1970 (**Susan et Sonia, 2005**).

Certains des virus animaux, tels que le virus de la gastro-entérite transmissible porcine (TGEV), le coronavirus bovin (BCoV) et les virus de la bronchite infectieuse aviaire (IBV), sont d'une importance vétérinaire. Le virus de l'hépatite murine à coronavirus murin (MHV), est étudié comme modèle de maladie humaine (**Susan et Sonia, 2005**).

Les coronavirus sont classés en quatre genres (Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus et Deltacoronavirus), parmi lesquels les genres bêta-CoV contiennent la plupart des HCoV et sont subdivisés en quatre lignées (A, B, C et D) (**Shuo Su et al., 2016**).

À ce jour, sept CoV humains (HCoV) sont connus. Parmi eux, HCoV-229E et HCoV-NL63 sont des alpha-CoV. Les cinq autres bêta-CoV comprennent le HCoV-OC43, le HCoV-HKU1, le coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV), le coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV) et le SARS-CoV-2 (syndrome respiratoire aigu sévère à coronavirus-2) (**Jie Cui et al., 2019**).

La découverte du premier coronavirus humain (HCoV) remonte à 1965. Les chercheurs britanniques David Tyrrell et Malcolm Bynoe (Salisbury, Angleterre) isolent une souche virale, baptisée B814, à partir des prélèvements respiratoires d'un écolier présentant un rhume banal [2].

L'année suivante, en 1966, Hamre et Procknow, baptisé le HCoV 229 E. cultive un virus sur des cultures de cellules rénales embryonnaires humaines inoculées avec des prélèvements respiratoires d'étudiants en médecine enrhumés [2].

En 1967, une autre souche, baptisée qui est la HCoV OC43, est découverte aux Etats-Unis par Kenneth McIntosh et ses collègues des instituts nationaux de la santé (NIH, Bethesda, Maryland). Ce virus a été cultivé sur des cellules de trachée humaine [2].

Le SARS est la première maladie grave et transmissible à émerger en ce XXIe siècle. L'épidémie, partie de Chine fin 2002, a éclaté au niveau mondial en 2003 faisant plus de 8000 cas et près de 800 morts [4].

Le coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient ou (MERS-CoV), est le nom d'un variant de coronavirus hautement pathogène découvert en 2012 au Moyen-Orient, provoquant en particulier un symptôme de pneumonie aiguë, le syndrome respiratoire du Moyen-Orient [3]. Finalement la découverte du SARS-CoV-2 a eu lieu en décembre 2019.

I.2.Génome du SARS-CoV2

I.2.1. Génomique du SARS-CoV2

La génomique permet d'étudier le matériel génétique d'un organisme vivant (humain, plante, animal, microorganisme). Étonnamment, les virus possèdent aussi du matériel génétique (ADN ou ARN) et peuvent donc être étudiés grâce aux outils génomiques. L'étude du génome d'un virus, comme le SARS-CoV-2 responsable de la COVID-19, permet de mieux comprendre ses caractéristiques, ses vulnérabilités, son mode d'action ainsi que son évolution [5].

La publication rapide, le 10 janvier 2020, de la première séquence génomique s'est avérée indispensable aux efforts mondiaux de lutte contre la COVID-19 et ses répercussions. Ce séquençage a permis, non seulement d'amorcer le développement des vaccins et de médicaments antiviraux, mais il détermine en plus comment les cas sont liés entre eux, de sorte qu'on peut les utiliser pour retrouver l'origine du virus et déterminer également comment il se propage à l'échelle nationale et internationale [6].

Les coronavirus se distinguent par la longueur exceptionnelle de leurs génomes (plus de 29 800 nucléotides), les plus longs génomes de tous les virus à ARN. Les changements génétiques s'y trouvent facilement. En effet, les phénomènes de recombinaison (échanges de gènes), d'insertion ou de perte de séquences génétiques sont des événements fréquents chez les coronavirus. Ces recombinaisons génétiques peuvent jouer un rôle crucial dans la transmission du coronavirus entre deux espèces animales (à un autre animal ou à l'Homme). Un phénomène que l'on appelle le « passage de la barrière d'espèce » [7].

Le génome des coronavirus est une molécule d'ARN monocaténaire linéaire non segmentée de polarité positive (**figures 01 et 02**). Sa taille d'environ 30 kb en fait le plus grand des génomes des virus à ARN infectant l'homme (**Vabret et Gouilh, 2019**).



Figure 01: Représentation schématique d'un génome de Betacoronavirus de groupe A (Hcov-oc43) (**Vabret et Gouilh, 2019**).

*Le génome du HCOV-OC43 comporte 31 728 nucléotides (nt). Les extrémités 5' (L = séquence leader, rectangle rouge) et 3' (queue polyA, cercle rouge) sont non codantes. Les 2 premiers tiers du génome sont constitués de 2 ORF chevauchantes, ORF1a et ORF1b, codant le complexe de réplication / transcription. Les gènes codant les protéines de structure sont toujours dans le même ordre : HE/S/E/M/N. Les ORF codant les protéines non structurales (en marron clair sur le schéma) sont en nombre et en position variable selon les espèces de coronavirus (**Vabret et Gouilh, 2019**).*

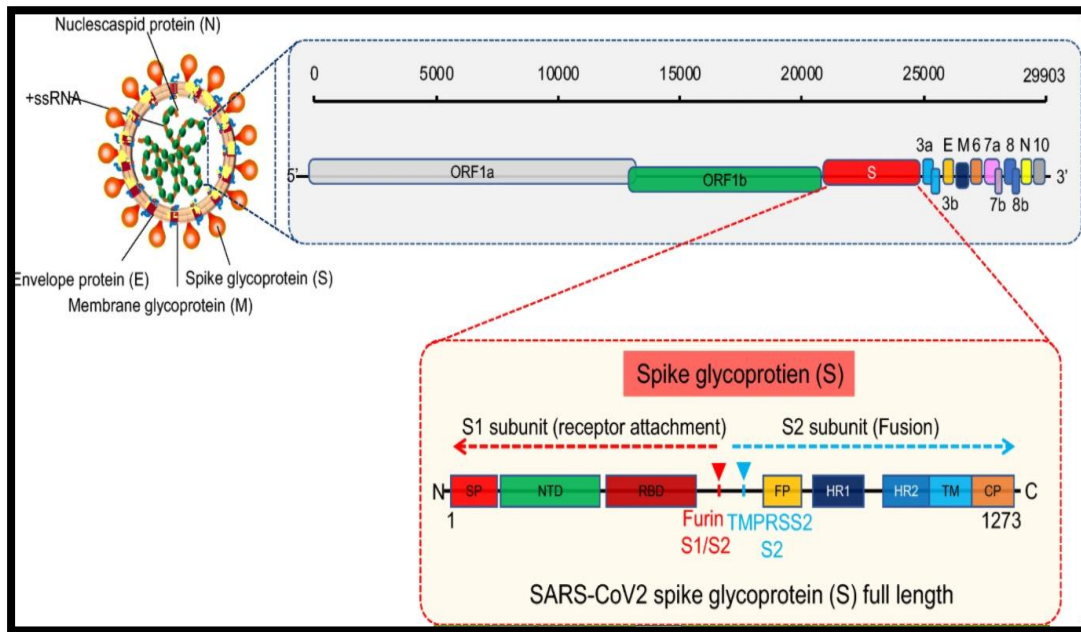


Figure 02: Représentation schématique de la structure du génome et du domaine fonctionnel du SRAS-CoV-2 de la protéine SARS-CoV-2 S (*Kumar et Al Khodor, 2020*).

Les protéines de surface virale, membrane d'enveloppe et pointe, sont incorporées dans une bicouche lipidique, tandis que l'ARN viral simple brin de sens positif (SS-ARN) est associé à la protéine de nucléocapside. Les protéines de pointe contiennent les sous-unités S1 et S2 et les sites de clivage pour la furine et le TMPRSS2. Les protéines de pointe assurent la médiation de l'attachement viral aux cellules hôtes après activation par l'enzyme TMPRSS2. SP, peptide signal; NTD, domaine N-terminal; RBD, domaine de liaison au récepteur, contient un motif de liaison centrale dans le sous-domaine externe; FP, peptide de fusion; HR, répétition heptade 1 et répétition heptade 2; TM, domaine transmembranaire; CP, domaine du cytoplasme.

Le génome du SARS-CoV2 contient vingt-neuf cadres de lecture ouverts (ORF). Parmi les vingt-neuf ORF, il y a seize protéines non structurales (nsps), quatre protéines structurales (E, M, N, S) et six ou sept protéines accessoires telles que ORF3a, ORF6, ORF7a, ORF7b, ORF8 et ORF10. La phylogénie basée sur la similitude de séquence en déduit que le SARS-Cov-2 forme une lignée distincte avec les coronavirus de type Bat-SARS qui appartiennent au genre Beta-coronavirus (β -CoVs), (**figure 03**) (*Hassan et al., 2020*).

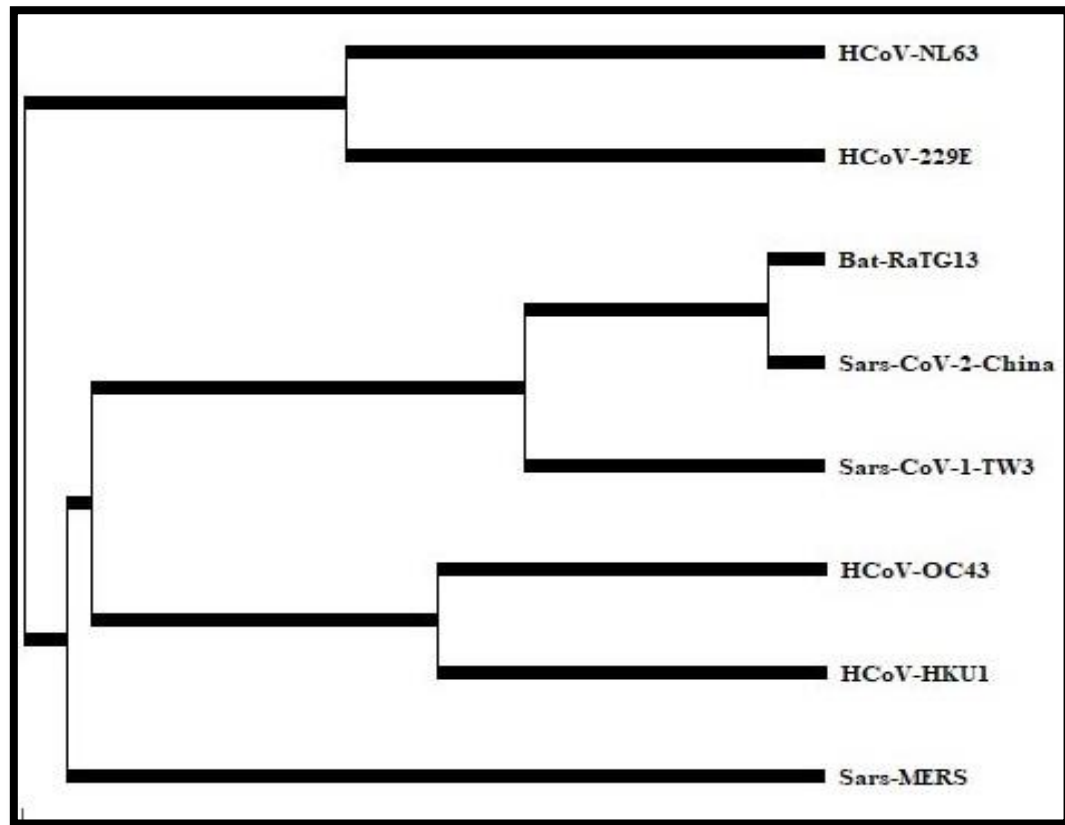


Figure 03 : Phylogénie (arbre des distances) des trente génomes basée sur des similitudes séquentielles des gènes ORF3a (**Hassan *et al.*, 2020**).

Les génomes du SARS-CoV2 ont une similitude séquentielle significative avec des pourcentages de 96,3%, 89% et 82% avec le CoV de chauve-souris, le CoV de type SARS et le SARS-CoV, respectivement, ce qui confirme l'origine zoonotique du SARS-CoV2. Il y a environ 380 changements d'acides aminés entre les différentes protéines des génomes du SARS-CoV et les protéines des génomes actuels du SARS-CoV2, comme rapporté jusqu'à présent (**Hassan *et al.*, 2020**).

Le gène ORF3a qui code pour une protéine de 274 acides aminés, est le deuxième plus grand ARN sous-génomique du génome du SARS-CoV. Le gène ORF3a code une protéine avec TRAF, canal ionique et domaine de liaison à la cavéoline. Une des caractéristiques importantes de la protéine ORF3a est la présence d'un domaine riche en cystéine comme observé dans les génomes du SARS-CoV. La protéine ORF3a est exprimée en abondance

dans les cellules infectées et transfectées, qui se localise dans les membranes intracellulaires et plasmiques (Hassan *et al.*, 2020).

L'ARN-géome (comme le cas du virus responsable de COVID-19), qui sert tel quel de messenger et fait fabriquer à la cellule infectée une ARN réplicase, une enzyme nouvelle induite par le virus, mais nécessaire à la multiplication virale. Les génomes d'ARN simple brin du SARS-CoV et du MERS-CoV codent pour deux grands gènes, les gènes ORF1a et ORF1b, qui codent pour 16 protéines non structurales (nsp1 – nsp16) qui sont hautement conservées dans tous les coronavirus [8].

Les gènes structuraux codent pour les protéines structurales, le Spike (S), l'enveloppe (E), la membrane (M) et la nucléocapside (N), qui sont des caractéristiques communes à tous les coronavirus (figure 04) [8].

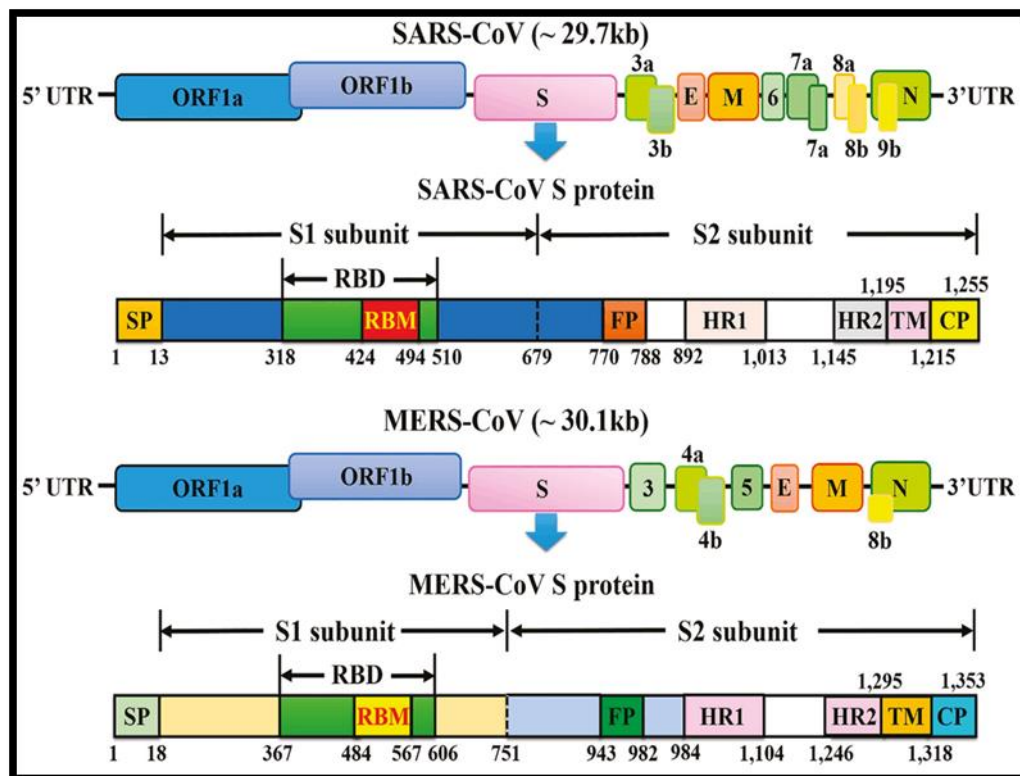


Figure 04 : Représentation schématique de l'organisation du génome et des domaines fonctionnels de la protéine S pour le SARS-CoV et le MERS-CoV [8].

SARS-CoV, coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère; *MERS-CoV*, coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient; CP, domaine du cytoplasme; FP, peptide de fusion; HR,

répétition de l'heptade; RBD, domaine de liaison au récepteur; RBM, motif de liaison au récepteur; SP, peptide signal; TM, domaine transmembranaire [8].

Le ARNss de SARS-CoV-2 est d'environ 30 kb et a des similitudes avec les génomes de SARS-CoV et MERS-CoV (**figure 05**). La traduction de cet ARNss entraîne la formation de deux polyprotéines, à savoir pp1a et pp1ab, qui sont ensuite découpées pour générer de nombreuses protéines non structurales (nsps). Les ORF restants codent pour diverses protéines structurales et accessoires qui aident à l'assemblage de la particule virale et à éviter la réponse immunitaire (**Shah et al., 2020**).

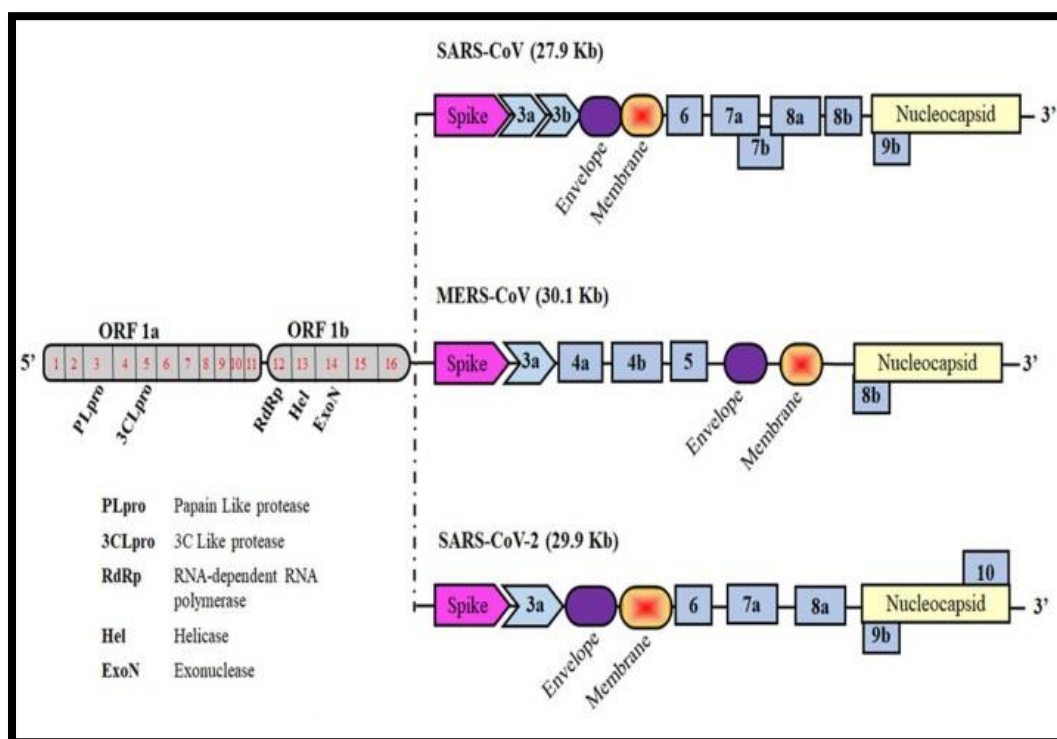


Figure 05 : Représentation schématique de la structure du coronavirus et comparaison génomique des coronavirus (**Shah et al., 2020**).

Les gènes accessoires (nuances de vert) sont propres à différents coronavirus en termes de nombre, d'organisation génomique, de séquence et de fonction. La structure de chaque protéine S est indiquée sous l'organisation du génome. La protéine S contient principalement les sous-unités S1 et S2. Les nombres de résidus dans chaque région représentent leurs positions dans la protéine S du SARS et du MERS, respectivement. Les sites de clivage S1 / S2 sont mis en évidence par des lignes pointillées [8].

I.2.2. Mutations et variabilités du SARS-CoV2

La variabilité revêt une importance primordiale, car elle définit le phénotype des souches, leur adaptation à l'hôte, leur tropisme, leur pathogénicité et leur capacité d'échappement au système immunitaire (**Lelièvre *et al.*, 2020**).

La variabilité dans la protéine S et, en particulier le RBD (recherche et dosage des anticorps anti S-RBD), est importante à analyser. De nombreuses mutations aboutissent à un changement d'acide aminé (**Lelièvre *et al.*, 2020**). Le SARS-CoV-2, est un virus susceptible de muter. Le taux de substitution/nucléotide/génome/an est estimé entre 8×10^{-4} et $8,1 \times 10^{-3}$. Ce taux est inférieur à celui observé pour le VIH ou le virus influenza, probablement en lien avec l'existence d'une activité correctrice (**Lelièvre *et al.*, 2020**).

La première fois que SARS-COV-2 a infecté un humain, son génome contenait une certaine séquence d'ARN (tandis que le génome humain est composé d'ADN). Lorsque le virus crée des répliques de lui-même, des erreurs aléatoires peuvent s'infiltrer dans la séquence d'ARN. Les effets de ces mutations peuvent s'avérer bénéfiques, nuisibles ou inconséquents pour le virus. Dans tous les cas, elles risquent d'engendrer de nouvelles souches. Les pressions qui varient d'un humain à l'autre ou même à l'intérieur d'un individu influencent la survie, la réplication et la transmission des différentes souches [9].

I.3. Structure du SARS-CoV-2

Le SARS-CoV-2 est un virus à ARN enveloppé, dont le génome (30 kilo bases) code pour 15 gènes dont 4 correspondant à des protéines de structure : une protéine de surface (protéine Spike ou S), une protéine de membrane (M), une protéine d'enveloppe (E) et une protéine de nucléocapside (N) (**figure 06**) [10]. Ce génome présente 79% d'homologie avec le SARS-CoV et 52% d'homologie avec le MERS-CoV. Le coronavirus dont il est le plus proche phylogénétiquement est RaTG13-CoV, un coronavirus qui infecte les chauves-souris (96% d'homologie) [10].

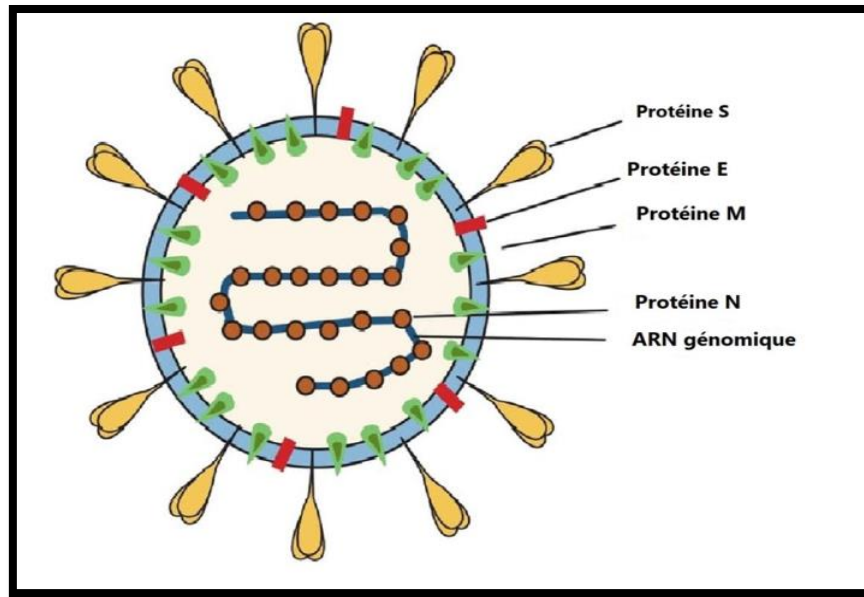


Figure 06: Structure de syndrome respiratoire aigu sévère coronavirus 2 (SARS-CoV2) (Torres-Aguilar, 2020).

La protéine S est responsable de la promotion de l'attachement de l'hôte et de la fusion de la membrane de la cellule virus-cible au cours de l'infection virale. Cette protéine a trois segments qui forment une structure en forme de couronne sur l'enveloppe, d'où le nom de famille dérive: corona est le latin pour couronne (Yamamoto *et al.*, 2020). Les parties sont constituées par une ancre transmembranaire à un seul passage, une courte queue intracellulaire et un grand ectodomaine, qui se compose d'une sous-unité de liaison au récepteur S1 et d'une sous-unité de fusion membranaire S2. La partie S1 se lie à un récepteur ACE2 et la sérine protéase TMPRSS2 sur la surface de la cellule hôte pour l'attachement viral, la partie S2 médie la fusion de l'hôte et des membranes virales, permettant aux génomes viraux d'entrer dans les cellules hôtes (figure 07) (Yamamoto *et al.*, 2020).

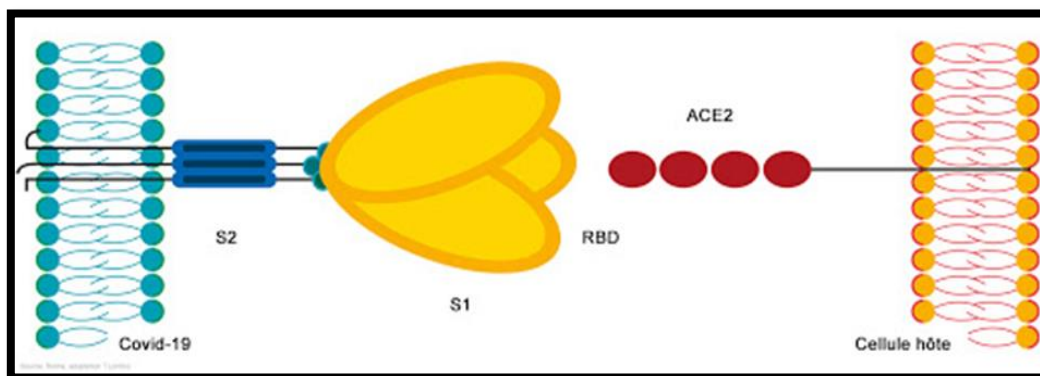


Figure 07: Structure de la protéine de pointe (protéine «Spike») du SARS-CoV-2 et sa liaison au récepteur de l'hôte [11].

Plus tôt cette année, le récepteur ACE2 a été reconnu comme le récepteur du SARS-CoV-2, présent dans plusieurs tissus humains, y compris les cellules épithéliales alvéolaires de type I et de type II dans le poumon, dans le tractus gastro-intestinal, dans la base couche cellulaire de l'épiderme et des follicules pileux. Également présent au niveau cellulaire dans le système nerveux central, ainsi que dans les reins et les testicules (**Yamamoto *et al.*, 2020**).

La protéine S du SARS-CoV-2 partage environ 76% d'acides aminés avec la protéine SARS-CoV et MERS, ce qui peut aider à expliquer son affinité de liaison relativement élevée avec le récepteur ACE2 humain. La protéine N est attachée au génome de l'ARN CoV et construit la nucléocapside, qui fait partie de la structure virale (**figure 06**) (**Yamamoto *et al.*, 2020**).

La protéine M est la protéine structurelle la plus abondante dans l'enveloppe virale. Elle interagit avec toutes les principales protéines structurelles dans le processus d'assemblage du CoV. L'interaction nécessaire des protéines S et M maintient la protéine S dans le complexe réticulum endoplasmique / Golgi pour l'intégration dans de nouveaux virions. La combinaison des protéines M et E consiste en la structure de l'enveloppe virale (**figure 06**) (**Yamamoto *et al.*, 2020**).

La protéine E est la plus petite des protéines structurelles (contenant de 76 à 109 acides aminés, d'une taille de 8,4 à 12 kDa), mais elle est la plus importante pour la réplication virale. Pendant la réplication, la protéine E est régulée à la hausse sur le réticulum endoplasmique de la cellule infectée, et seule une petite quantité est incorporée dans la nouvelle enveloppe du virion. Des études ont montré que les CoV recombinants, dépourvus de la protéine E, présentent des titrages viraux réduits et une maturation virale altérée [12].

La protéine CoV E a une courte terminaison aminée hydrophile composée de 7 à 12 acides aminés. Ceci est suivi par un grand domaine transmembranaire hydrophobe composé de 25 acides aminés et se terminant par une extrémité carboxyle hydrophile étendue qui constitue la majorité de la protéine. Le domaine transmembranaire a deux acides aminés neutres: la valine et la leucine, qui expliquent l'hydrophobicité de la protéine E (**Yamamoto *et al.*, 2020**). La protéine SARS-CoV E a un motif de liaison PDZ, situé dans les quatre derniers acides aminés de l'extrémité C. Lors de tests de co-immunoprécipitation et de pull-down, le domaine SARS-CoV E PDZ se lie à PALS1 dans les cellules de mammifères, une protéine associée à une jonction serrée cruciale pour l'établissement et le maintien de la

polarité épithéliale chez les mammifères. Ces fonctions et interactions présentent de multiples façons dont la protéine E intervient de manière critique dans la pathogenèse du SRAS-CoV (**figure 06**) (Yamamoto *et al.*, 2020).

***Chapitre II : Physiopathologie et Aspect
immunologique de l'infection par le
SARS-Cov-2***

II.1. Physiopathologie de l'infection par le SARS-Cov-2

II.1.1. Contamination

Une maladie est dite transmissible, lorsque le pathogène (virus, bactérie, champignons ou levures, prions, etc.) qui la provoque se propage, entre humains et/ou animaux. Les maladies transmissibles sont distinctes des maladies infectieuses (par ex. le tétanos n'est pas transmissible) ainsi que des maladies contagieuses excluant les maladies à vecteurs sont transmissibles (paludisme par ex.) [13].

Le SARS-CoV-2, le virus qui cause la COVID-19, se transmet principalement lors de contacts rapprochés entre les personnes, à moins de 2 mètres de distance, et prolongés durant plus de 15 minutes. Une part de cette transmission se fait par les aérosols dans l'air [14]. Le risque de transmission du SARS-CoV-2 est par ailleurs augmenté dans des espaces restreints, ventilés de façon inadéquate, à forte densité d'occupants et lorsque la durée d'exposition est prolongée. Dans ces conditions spécifiques, la distance maximale à laquelle on peut être infecté, demeure imprécise, mais il est peu probable que ce soit au-delà de quelques mètres (**figure 07**) [14].

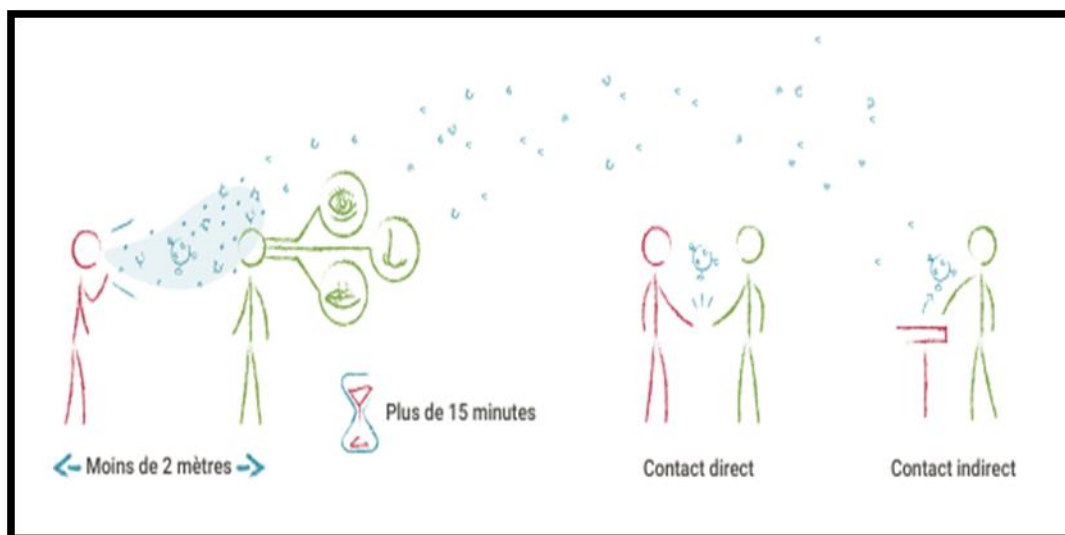


Figure 07 : Transmission de la COVID-19 principalement lors de contacts rapprochés [14].

Ces gouttelettes (aérosols), chargées de particules virales pourraient infecter un sujet susceptible soit par contact direct avec une muqueuse (transmission directe) soit par contact avec une surface infectée par les muqueuses nasales, buccales ou conjonctivales (transmission indirecte) (Bonny et al., 2020).

II.1.2. Durée de vie des coronavirus

Plastique, monnaie, bois..., nous nous demandons tous combien de temps peut survivre le coronavirus sur les différentes surfaces. Une étude publiée dans le New England Journal of Medicine permet de faire le point [15]. D'après cette étude, la durée de vie du coronavirus *sur du cuivre*, qui compose par exemple les pièces de monnaie, pourrait aller jusqu'à 4h. *Sur du carton*, cela pourrait aller jusqu'à 24h, tandis que *sur du plastique* ou de l'acier inoxydable, le virus de la COVID-19 pourrait subsister jusqu'à 2 ou 3 jours [15]. Par ailleurs, selon une autre étude publiée fin février par The Journal of Medical Infections, le virus pourrait être présent pendant 4 jours sur du bois, 5 jours *sur du métal et du papier* [15].

La présence du virus *sur les fruits et légumes* : Aucune donnée ne laisse penser que l'on peut tomber malade via la nourriture. Mais le risque n'est pas exclu. Le conseil des spécialistes est de laver à l'eau les fruits et légumes qui se consomment crus. Si possible, les éplucher. Le virus étant détruit à une température de 63 °C, la cuisson pendant 4 min (four, vapeur, peu importe) permet de l'inactiver [16]. *Sur le pain*: en cas de doute en revenant de la boulangerie, passer le pain au four à plus de 60 °C pendant quelques minutes [16].

Sur l'inox : 3 jours et *sur le verre* : 4 jours. Alors que *sur notre peau et nos cheveux*, il peut survivre quelques minutes à quelques heures. Il peut également survivre *sur nos vêtements*, jusqu'à 12 heures ! Le lavage à plus de 60 °C suffit à détruire ce virus [16].

Dans une étude de l'Agence Scientifique Nationale Australienne (CSIRO), des chercheurs ont estimé que le SARS-CoV-2, le virus responsable du COVID-19, serait capable de survivre jusqu'à 28 jours *sur de surfaces lisses*, tels que les écrans de Smartphone, ou des billets de banque. En revanche, *sur des surfaces poreuses* comme le coton, le virus a survécu moins longtemps, jusqu'à 14 jours (**Tableau 01**) [17].

Tableau 01 : Tableau récapitulatif de la durée de vie des coronavirus sur les différentes surfaces [15] [16] [17].

Matières ou surfaces	Durée de vie du virus
Du cuivre, par ex. pièces de monnaie.	Jusqu'à 4h.
Sur du carton.	Jusqu'à 24h.
Du plastique ou de l'acier inoxydable.	Jusqu'à 2 ou 3 jours.
Sur du bois.	4 jours.
Sur du métal et du papier.	5 jours.
Sur les fruits et légumes.	Aucune information.
Sur le pain.	Aucune information.
Sur l'inox.	3 jours.
Sur le verre.	4 jours.
Sur notre peau et nos cheveux.	Quelques minutes à quelques heures.
Sur nos vêtements.	Jusqu'à 12 heures.
Sur de surfaces lisses, ex.Smartphone.	Jusqu'à 28 jours.
Le coton.	Jusqu'à 14 jours.

II.1.3. Mode de réplication du virus

Le SARS-CoV-2 est un virus à ARN de grande taille. Son génome atteint 30 000 bases. Il code d'une part pour grand transcrit qui sera traduit en 16 protéines coupées par des protéases. Ces protéines serviront à la réplication du virus et à la formation de nouveaux brins d'ARN. À côté de ce grand transcrit, une partie du génome porte quatre gènes indépendants codant pour des protéines dont la protéine S (Spike) qui, associées en trimère. C'est cette même protéine qui se lie au récepteur dans le tissu pulmonaire (Seksik, 2020).

Les autres protéines correspondent aux protéines d'enveloppe (M, E et N). Le SARS-CoV-2 commence son cycle lorsque sa protéine S se lie au récepteur. Ce récepteur correspond à l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) (**Seksik, 2020**). Ce dernier s'exprime dans l'AT2 (Le récepteur de l'angiotensine II) pulmonaire, les cholangiocytes hépatiques, les colonocytes du côlon, les kératinocytes de l'œsophage, les EC de l'iléon, les EC du rectum, les cellules épithéliales de l'estomac et les tubules proximaux rénaux (**Qi et al., 2020**).

La période d'incubation du COVID-19 est rapide: ~ 5 à 6 jours contrairement à celle dans l'infection à SARS-CoV qui est de 2 à 11 jours (**Harrison et al., 2020**). Le cycle de multiplication du SARS-CoV-2 dans la cellule comporte les étapes d'attachement, de pénétration et décapsidation puis les synthèses des macromolécules (acides nucléiques et protéines) selon trois phases: précoce, immédiate et tardive. Ces synthèses vont permettre l'assemblage des nucléocapsides puis l'enveloppement et la libération des virions infectieux en même temps qu'une lyse de la cellule infectée. Il s'agit d'un cycle lytique [**18**].

II.1.4. La physiopathologie

Après la pénétration du virus dans l'organisme par les différentes voies de contamination, le SARS-CoV2 comme tout virus, détourne la machinerie cellulaire à sa faveur à fin de se multiplier. La cellule infectée commence alors à fabriquer des protéines qui maintiendront le système immunitaire à l'écart. L'infection se propage et les cellules contaminées libèrent des millions de copies du virus avant de, finalement, se décomposer et mourir progressivement (**figure 08**) [**19**].

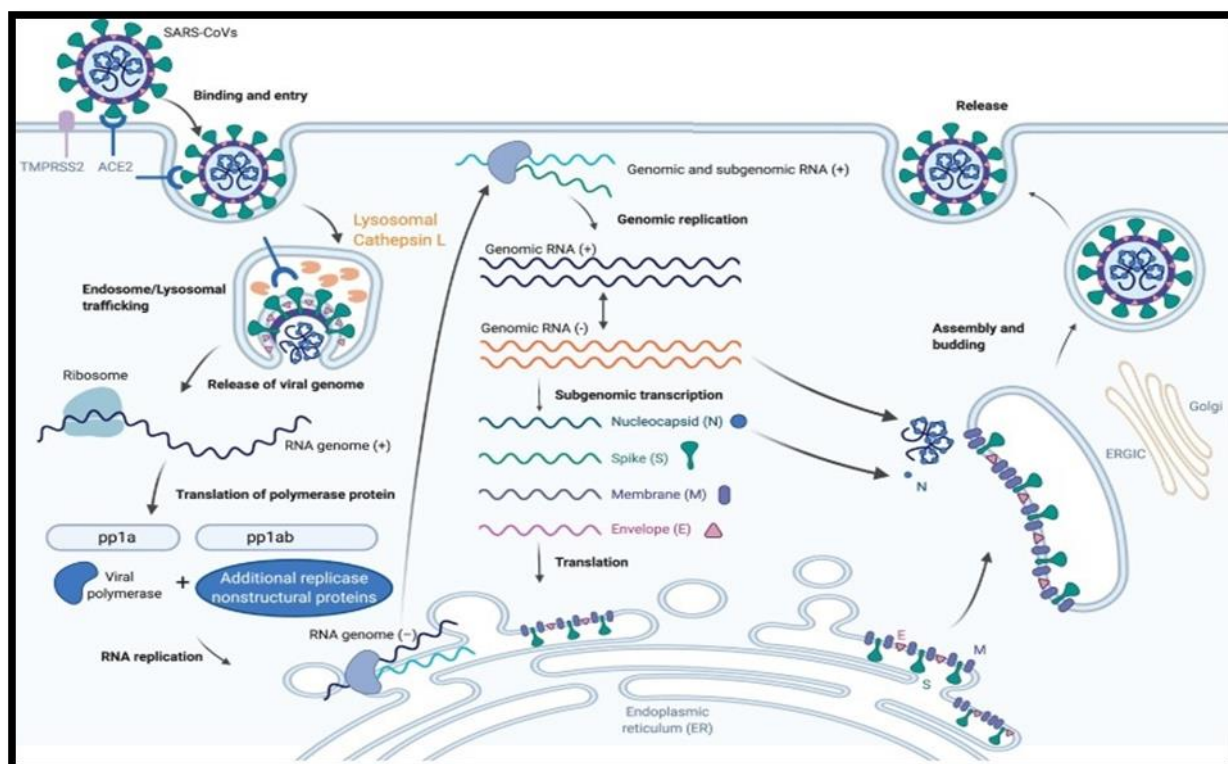


Figure 08 : Cycle de réplication du coronavirus 2 (SRAS-CoV-2) du syndrome respiratoire aigu sévère 2 (Harrison et al., 2020)

La TMPRSS2 (La protéase transmembranaire à sérine 2), facilite l'entrée virale à la surface de la membrane plasmique, tandis que la cathepsine L, active le pic de SARS-CoV-2 dans les endosomes et peut compenser l'entrée dans les cellules dépourvues de TMPRSS2. Une fois que le génome est libéré dans le cytosol hôte, ORF1a et ORF1b sont traduits en protéines de réplacase virale, qui sont clivées en *nsp*s individuels (via l'hôte et les protéases virales: PL pro); ceux-ci forment l'ARN polymérase ARN-dépendante (*nsp12* dérivée d'ORF1b). Ici, les composants de la réplacase, réorganisent le réticulum endoplasmique (ER) en vésicules à double membrane (DMV) qui facilitent la réplication virale des ARN génomiques et sous-génomiques (sgRNA); ces derniers sont traduits en protéines structurales accessoires et virales qui facilitent la formation de nouvelles particules virales.

D'un point de vue diagnostique, la COVID-19 présente certaines caractéristiques biologiques et radiologiques, qui peuvent être utiles pour évaluer la progression de la maladie. La COVID-19 présente initialement des symptômes de type 'grippal' et peut ensuite évoluer vers une inflammation systémique potentiellement mortelle et un dysfonctionnement multi-organique (figures 09 et 10) (Harrison et al., 2020).

La COVID-19 est principalement une maladie respiratoire. Elle peut toutefois se présenter comme une maladie inflammatoire, occasionner des thromboses et provoquer des atteintes neurologiques, digestives, cardiaques, hépatiques, oculaires, et cutanées. L'étendue des manifestations cliniques de la COVID-19 va, de l'absence de symptômes à des symptômes légers, modérés ou graves et au décès (**Bergeron-Caron et Valiquette 2021**).

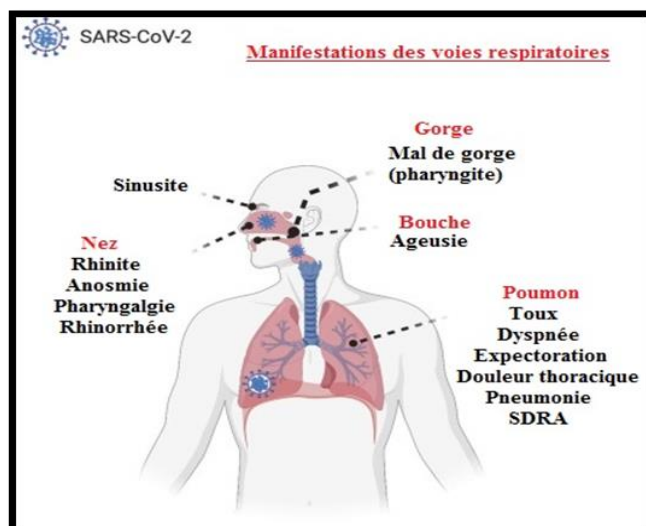


Figure 09 : Symptômes cliniques des manifestations des voies respiratoires de la maladie infectieuse à coronavirus 2019 (COVID-19) (**Harrison et al., 2020**).

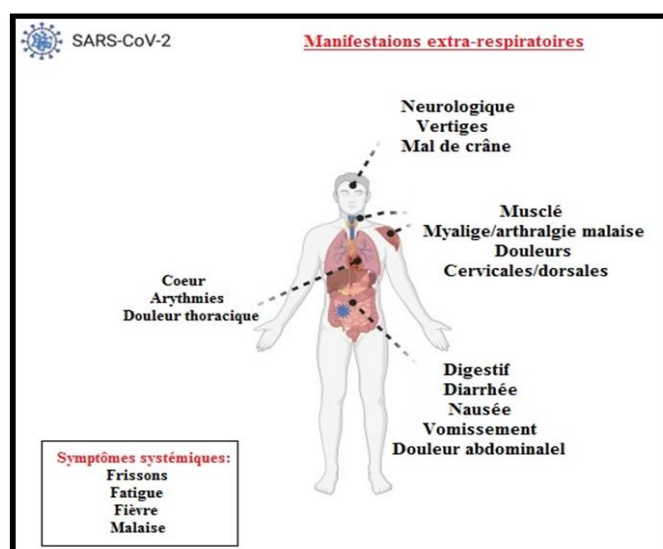


Figure 10 : Symptômes cliniques des manifestations extra-respiratoires de la maladie infectieuse à coronavirus 2019 (COVID-19) (**Harrison et al., 2020**).

Une revue rapide de l'INSPQ mentionne que 15 % à 30 % des personnes infectées restent complètement asymptomatiques. Selon les études, une grande variabilité de proportion de cas asymptomatiques est toutefois rapportée (**Bergeron-Caron et Valiquette 2021**). Les personnes âgées (âgées de plus de 60 ans) et les personnes souffrant de problèmes de santé chroniques sous-jacents, sont plus sensibles aux maladies graves (18,5%) que les enfants et les jeunes adultes en bonne santé (6%) (**Kumar et Al Khodor, 2020**).

Wang Allen et ces collaborateurs ont noté «une augmentation de la proportion de cellules épithéliales alvéolaires exprimant ACE2 et TMPRSS2 chez l'adulte par rapport aux poumons jeunes». Les chercheurs ont observé des différences marquées, en particulier dans les cellules AE, avec le pourcentage de cellules ACE2 + AEII augmentant avec l'âge des échantillons à partir de l'âge de 3 ans jusqu'aux échantillons de ceux âgés de 30 ans. Des résultats similaires ont été observés pour le TMPRSS2 + cellules (**figure 11**). Ce qui explique les raisons pour lesquelles les enfants pourraient être plus résistants aux issues graves après une exposition au SRAS-CoV-2 (**Steinman et al., 2020**).

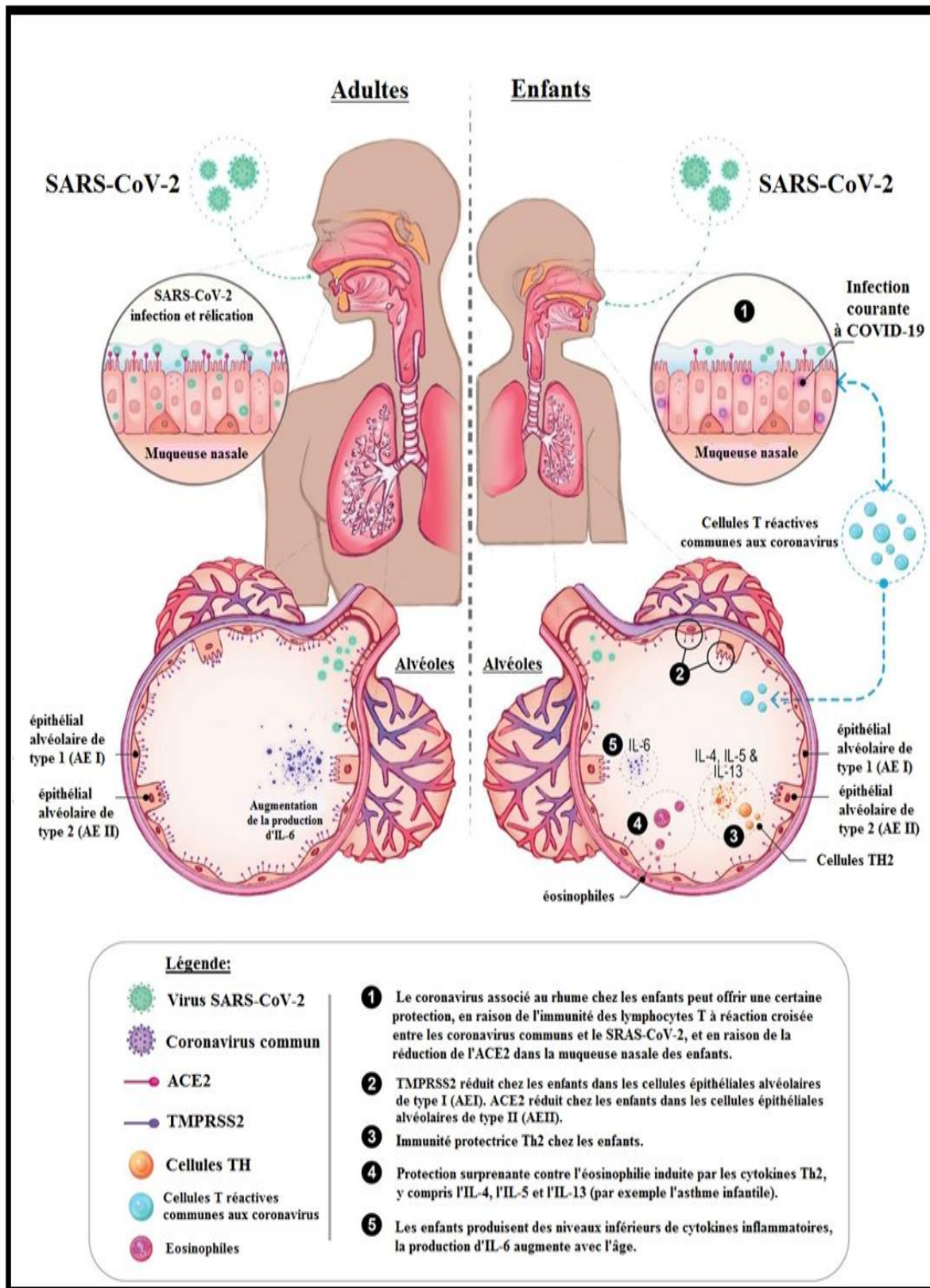


Figure 11 : Cinq indices pour lesquels les enfants ont réduit la sensibilité au COVID-19 (Steinman *et al.*, 2020).

Au cours de la pandémie de COVID-19, les patients avec antécédent de cancer et maladies cardiovasculaires, ont un risque augmenté d'acquies l'infection et de présenter des événements sévères avec un pronostic plus sombre. Ces patients sont aussi plus à risque de cardiotoxicité du COVID-19 : myocardite, insuffisance cardiaque, agression myocardique, fibrillation artérielle, arrêt cardiaque [20]. Chez quelques patients, ou après demande de règlement avec de certains médicaments, il y a un phénomène caractérisé par les dégâts multiorganères sévères provoqués par la surproduction de cytokine. Il peut être fatal dans certaines situations, sinon managé correctement et est appelé le syndrome de tempête de cytokine [21].

Cependant, l'étude actuelle a pris une autre route, regardant la possibilité d'intervenir au deuxième niveau, c.-à-d., Mettant en sommeil la production des espèces réactives de l'oxygène (ROS) qui marque avec l'inflammation, les dégâts d'organe dus aux blessures oxydantes aux lipides de membrane, ADN et oxydation de protéine, induisant l'apoptose de cellules. Des niveaux plus élevés de ROS sont également liés à des niveaux plus élevés d'infection virale et de réplication (figure 12) [21].

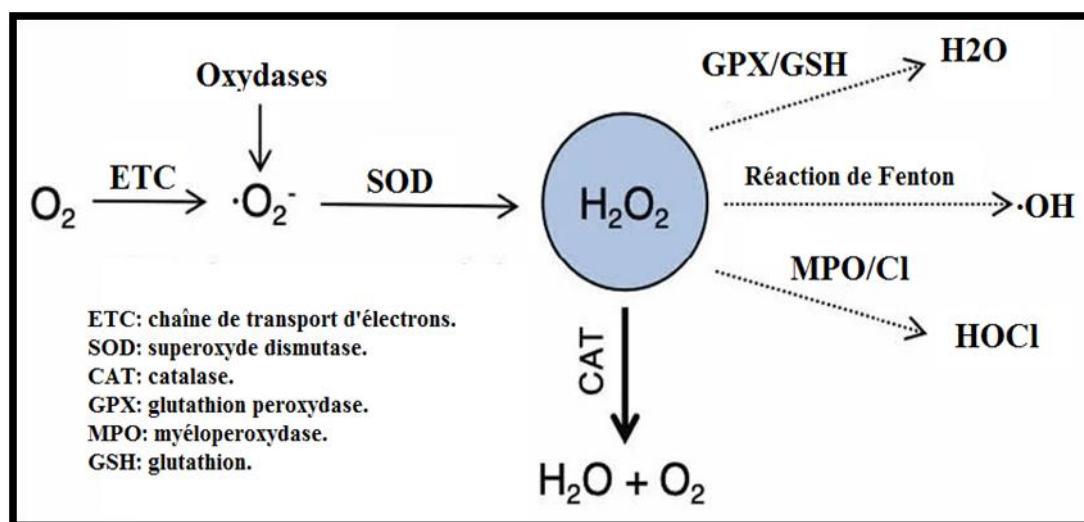


Figure 12 : Les processus réactionnels du ROS, proposant l'élimination de H₂O₂ est la clavette à réduire à un minimum la formation du ROS en aval [21].

Des chercheurs d'Université de Paris, Université de Sorbonne, de l'Inserm et du CNRS, ont émis une hypothèse originale, selon laquelle une altération des défenses

antioxydants associée à une proportion anormalement élevée de neutrophiles (globules blancs) expliquerait l'évolution de la maladie vers ses formes les plus graves. Ces cellules sanguines s'activent et produisent des radicaux libres (espèces réactives de l'oxygène) (Laforge *et al.*, 2020).

Les mécanismes physiopathologiques exacts conduisant au phénotype pro-thrombotique, sont pour le moment inconnus (figure 13). Il est pour l'heure difficile de dire s'ils sont spécifiques du SARS-CoV-2 ou simplement la conséquence de l'hyper-inflammation. Si l'on reprend la triade de Virchow décrivant les mécanismes de la thrombose veineuse, trois facteurs peuvent être mis en jeu: l'hypercoagulabilité, l'agression endothéliale et la stase veineuse (Bonny *et al.*, 2020).

L'infection par le SARS-CoV-2 engendre une atteinte pulmonaire, principalement décrite comme du dommage alvéolaire diffus. Une hypoxémie survient en cas d'atteinte sévère. En réponse à l'hypoxémie, il existe une induction de la voie de signalisation des HIF 1 et 2 (hypoxiainducible transcription factors), qui concoure à activer la coagulation, à supprimer la fibrinolyse et à inhiber les anticoagulants circulants naturels (Bonny *et al.*, 2020).

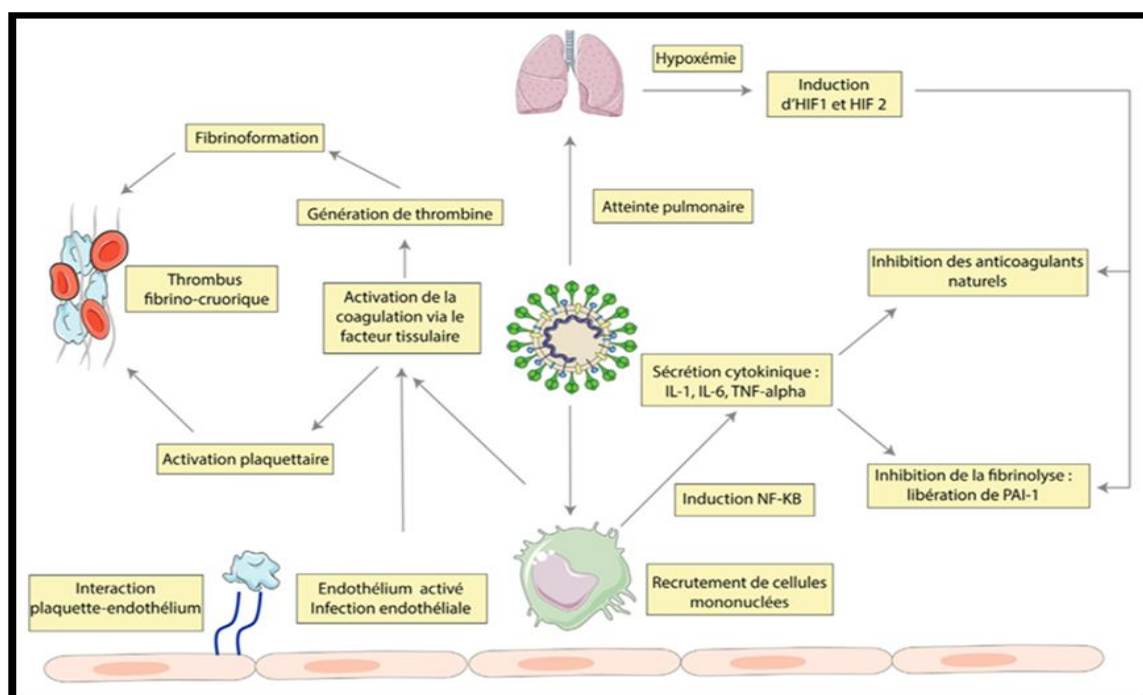


Figure 13 : Mécanismes proposés de la coagulopathie de la COVID-19 (Bonny *et al.*, 2020).

Dans le même temps, l'infection engendre un recrutement de cellules mononuclées, Au niveau de la barrière alvéolo-capillaire : celles-ci, à la suite de l'induction de la voie NF-KB, vont sécréter des cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL-1 et IL-6) qui vont favoriser la libération de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène (PAI-1) et l'inhibition des anticoagulants naturels. Aussi, elles favorisent l'activation de la coagulation par la génération de facteur tissulaire. Cette activation est soutenue par l'activation plaquettaire. L'activation de l'endothélium, secondaire à une atteinte virale spécifique et/ou une activation du complément, favorise la coagulation et l'interaction avec les plaquettes circulantes. Finalement, la fibrine, les globules rouges et les plaquettes s'agrègent, réalisant un thrombus fibrino-cruorique (Bonny *et al.*, 2020).

II.1.5. L'influence du groupage sanguin sur l'attraction d'une infection COVID

Dès les débuts de la pandémie de COVID-19, les scientifiques se sont intéressés au lien entre le groupe sanguin des individus et le risque de développer la maladie. En un an, une quarantaine d'études ont été publiées sur le sujet, s'appuyant sur des méthodes diverses et s'intéressant à des populations variées dans plusieurs pays [22].

Avec ses collègues des hôpitaux de Wuhan et de Shenzhen, Wang Xinghuan a examiné le cas de 2.173 patients porteurs du SARS-CoV-2, et calculé que les personnes de groupe sanguin A, présentent un taux de mortalité supérieur de 20 % à celui des autres groupes. À l'inverse, les patients de groupe O ont un taux de mortalité inférieur de 33 %. Même en prenant en compte l'âge et le sexe, ces différences demeurent [23]. Cette inégalité s'explique par l'action des anticorps [24].

Les personnes peuvent être réparties en 4 groupes sanguins selon la présence ou non de deux antigènes, A et B, à la surface des globules rouges et selon le ou les anticorps systématiquement présents dans le plasma correspondant aux antigènes absents. En fonction de si elles possèdent l'antigène A (et des anticorps anti-B), l'antigène B (et des anticorps anti-A), les deux ou aucun des deux, les personnes sont donc réparties dans le groupe sanguin A, B, AB ou O [22].

Une étude française menée par les chercheurs de l'INSERM et de l'université de Nantes, dirigée par l'immunologue Jacques Le Pendu est publiée dans la revue *Viruses*, les anticorps naturels anti-A et anti-B pourraient être partiellement protecteurs contre les virions (particules infectieuses d'un virus formées d'un acide nucléique et de protéines), du SARS-CoV-2 portant des antigènes de groupes sanguins provenant d'individus non-O. Deuxièmement, les individus O sont moins exposés à la thrombose et au dysfonctionnement vasculaire que les individus non-O et pourraient donc être moins exposés en cas de dysfonctionnement pulmonaire sévère (**figure 14**) [25].

En résumé : les personnes du groupe O (particulièrement celles du groupe O+) auraient moins de risques d'être contaminées à la COVID-19 : pour autant, on ne peut pas dire qu'elles soient immunisées à la COVID-19 ou qu'elles ne peuvent pas avoir une forme grave. Les personnes du groupe A auraient un sur-risque de contracter le SARS-CoV-2 par rapport aux personnes de groupe AB ou B. Les personnes de groupe O ou B passeraient moins de temps en soins intensifs en cas de contamination à la COVID-19. Aucun groupe ne présente une IMMUNITÉ face à la COVID-19 : tous doivent respecter les gestes barrières et les précautions recommandées par les autorités sanitaires [25].

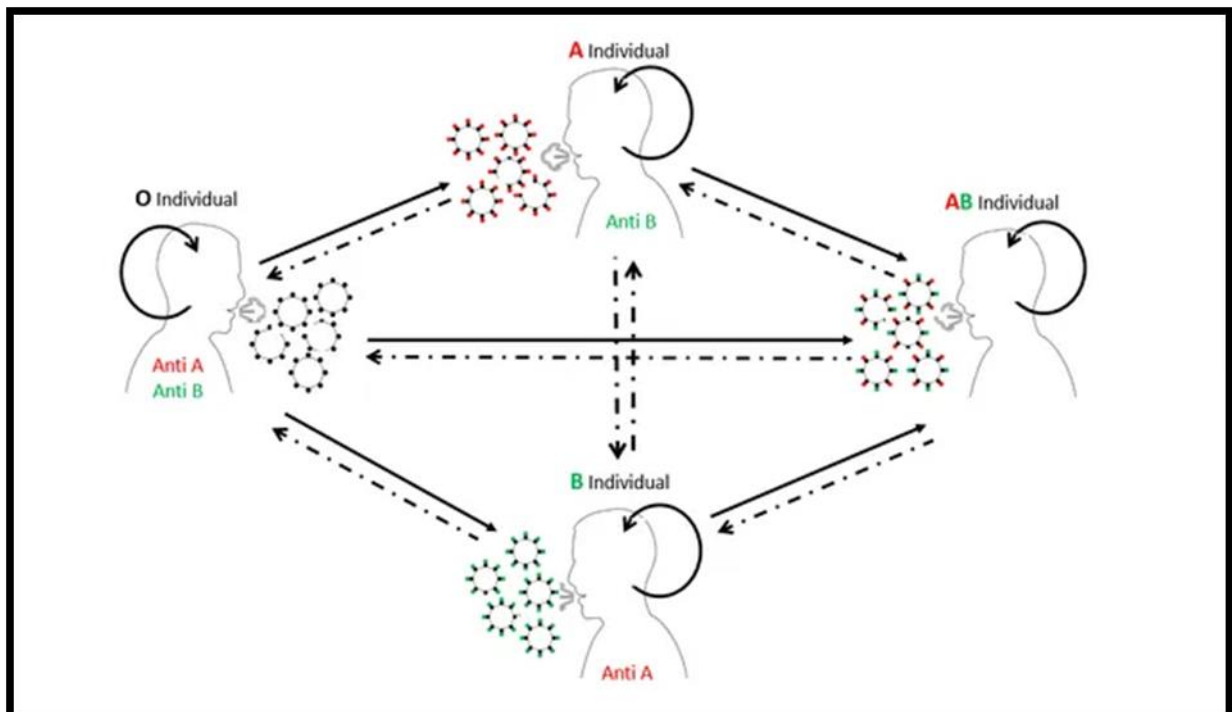


Figure 14 : Schéma probable de transmission du virus en présence d'un effet des groupes sanguins ABO [24].

Les virions produits par les individus du groupe O sont dépourvus d'antigènes A ou B et peuvent être entièrement transmis quel que soit le groupe sanguin du receveur (flèches pleines). Les virus produits par les individus des groupes sanguins A et B sont décorés par les groupes sanguins A ou B (spicules rouges et vertes, respectivement) et les virus produits par les individus du groupe sanguin AB sont décorés à la fois par les antigènes A et B. La transmission de tels virus sera diminuée par la présence soit d'anti-A et/ou d'anti-B du destinataire (flèches pointillées). La transmission entre individus d'un même sous-type sera toujours maximale (flèches circulaires). En présence d'anticorps anti-A et anti-B en forte quantité, les transmissions représentées par des flèches en pointillés seraient complètement supprimées, ce qui limiterait ou ralentirait fortement l'épidémie.

II.2. Aspect immunologique de l'infection par le SARS-CoV2

Comme on a déjà cité dans la physiopathologie, l'entrée du SARS-CoV-2 dans les cellules hôtes humaines repose sur le récepteur ACE2 (l'enzyme de conversion de l'angiotensine de surface 2), qui est exprimé dans l'alvéolaire sécrétant un surfactant de type II (cellules des poumons). Après l'attachement de la protéine Spike(S), du coronavirus 19 avec le récepteur ACE2, ceci va déclencher une cascade de phénomènes complexes, pathologiques d'une part, et de défenses immunitaires de notre organisme, d'une autre part.

II.2.1. L'aspect inné de l'infection par le SARS-Cov2

La réponse innée de l'hôte est justifiée par plusieurs types de cellules effectrices, telles que les monocytes / macrophages, les cellules épithéliales, les neutrophiles et les CD. En tant que première ligne de défense, ces cellules innées jouent un rôle essentiel dans la limitation des symptômes cliniques et de la gravité de la maladie COVID-19 (**Wang et Gui 2020**). Les symptômes les plus courants du COVID-19 sont : la fièvre, la fatigue et les symptômes respiratoires, y compris la toux, les maux de gorge et l'essoufflement (**Catanzaro et al., 2020**).

Un certain nombre d'études, explorant les réponses immunitaires contre le SARS-CoV-2, a révélé que les réponses immunitaires sont perturbées en raison d'une activation aberrante de monocytes/macrophages, élévation des cytokines pro - inflammatoires et de la production de neutrophiles pro-inflammatoires accrues, encore laissant les initiateurs sous-jacents largement voilés (**figure 15**). Le SARS-CoV-2 est reconnu par les cellules immunitaires innées via des récepteurs de reconnaissance de formes (PRR), y compris les TLR, RIG-I, MDA5 et NLR. Les cellules immunitaires innées sont activées et produisent de l'interféron de type I (IFN) pour exercer une fonction antivirale. Les antigènes du SARS-CoV-2 sont traités par les cellules présentatrices d'antigène et présentés aux cellules T amorce, ainsi les cellules T activées commencent à éliminer le virus ou les cellules infectées (**Wang et Gui 2020**).

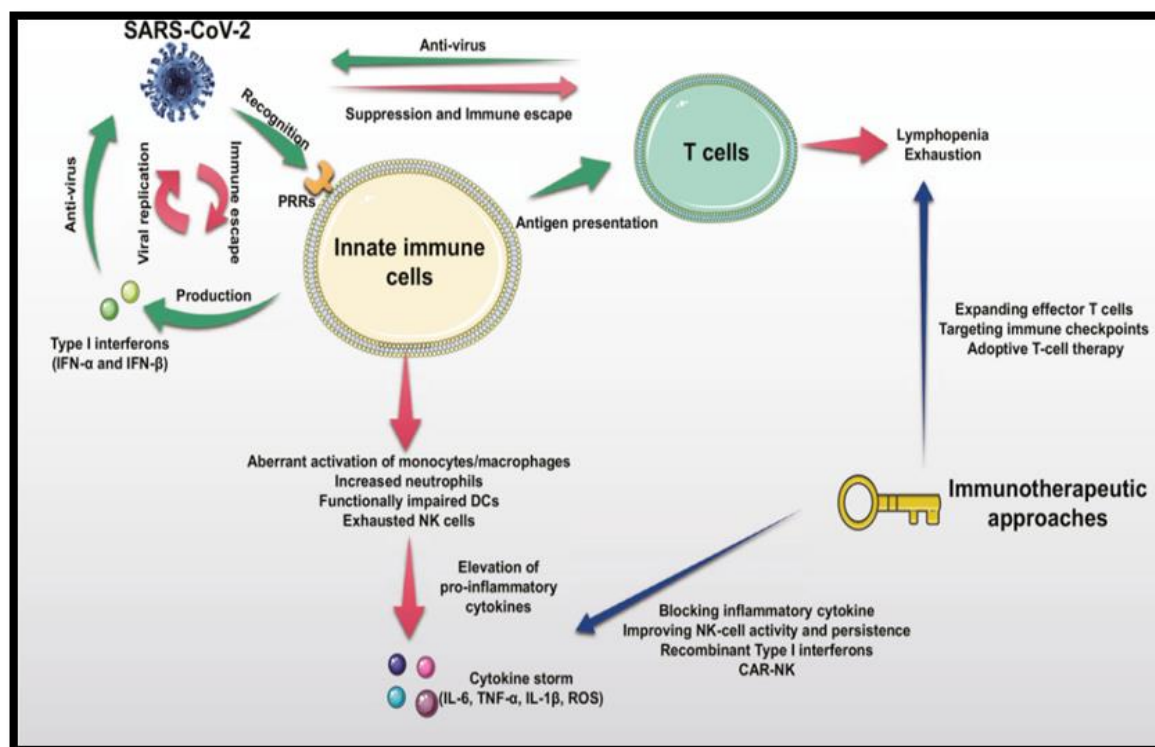


Figure 15 : L'interaction des cellules immunitaires innées avec le SARS-CoV2 et ses conséquences (Wang et Gui 2020).

Cependant, le SARS-CoV-2 peut échapper à une telle reconnaissance immunitaire innée facilitant leur réplication via diverses stratégies (possession de faible contenu d'îlots CpG génomiques, blindage ARN, masquage d'épitopes antigéniques clés potentiels, neutralisation de la signalisation NF- κ B et IFN de type I). La charge toujours croissante du SARS-CoV-2 déclenche finalement une réponse immunitaire incontrôlée caractérisée par une activation aberrante des monocytes / macrophages, une augmentation des neutrophiles et une élévation des cytokines pro-inflammatoires (IL-6, TNF- α , IL-1 β) qui conduisent à une tempête de cytokines ou à un syndrome de libération de cytokines. De plus, l'infection par le SARS-CoV-2 supprime l'activité des lymphocytes T via l'induction d'une lymphopénie sévère et l'épuisement des lymphocytes T (Wang et Gui 2020).

II.2.1.1. IFN-I est un élément clé de la réponse innée

La réponse innée et l'induction de l'IFN-I constituent la première ligne de défense contre l'infection virale. L'IFN-I comprend l'IFN- α , l'IFN- β et d'autres sous-types d'IFN. L'expression de l'IFN- α / β peut être induite par la liaison du virus aux récepteurs de surface cellulaire, après reconnaissance par des récepteurs de reconnaissance de formes, y compris le gène 1 inductible par l'acide rétinoïque (RIG-1) / la signalisation antivirale mitochondriale (MAVS) / la kinase de liaison au réservoir 1 (TBK1) / facteur de régulation de l'interféron 3 (IRF3), récepteur de type Toll 3 / TBK1 / IRF3 et GMP-AMP synthase cyclique / stimulateur de gènes d'interféron / voies de signalisation TBK1 / IRF3, phosphorylation de l'IRF3 et translocation nucléaire (McNab et al., 2015). L'IFN- α / β initie alors l'activation du transducteur Janus kinase/signal et l'activateur de la voie de transcription, ce qui entraîne l'expression de gènes stimulés par l'IFN (ISG) pour accomplir leur fonction antivirale. Un état anormal de réponse innée à l'IFN a été mis en évidence chez les patients infectés par le SARS-CoV-2, entraînant un degré de suppression différent par rapport au SARS (Wei et al. 2020).

II.2.1.2. Une réponse IFN-I insuffisante et l'infection par le SARS-CoV-2

Une étude récente a montré que la gravité de la maladie COVID-19 était associée à des niveaux innés d'IFN-I restreints, ainsi qu'à une expression réduite de l'ISG (Gène stimulé par l'interféron). Les taux plasmatiques d'IFN- α 2 chez les patients critiques atteints de COVID-19, étaient remarquablement inférieurs à ceux des patients atteints d'une maladie légère à modérée, et l'IFN- β était indétectable chez tous les patients atteints d'une maladie légère à critique. Cela suggère que la réduction des réponses IFN-I à l'infection par le SARS-CoV-2 pourrait être liée à la pathogénicité et à la progression du COVID-19. Le blocage de la production d'IFN- α par le SARS-CoV-2 pourrait être l'une des raisons pour lesquelles les patients atteints de COVID-19 évoluent vers un état sévère ou critique. Une autre étude clinique a montré que la réponse innée de l'IFN était réprimée, se présentant comme une absence prolongée d'IFN-I, chez environ 20% des patients atteints de COVID-19 gravement

malades, et les patients sans production d'IFN- α avaient un pronostic plus sombre (**Trouillet-Assant *et al.*, 2020**).

Cependant, les niveaux d'ISG ont augmenté après la stimulation IFN- α , indiquant que les voies de signalisation d'IFN en aval n'étaient pas altérées chez les patients COVID-19. L'IFN exogène pourrait ainsi compléter les faibles taux d'IFN-I inhibés par le virus et normaliser la réponse innée de l'IFN chez les patients atteints de COVID-19 (**Hadjadj *et al.*, 2020**)

II.2.1.3. Le mécanisme moléculaire du SARS-CoV-2 antagonistes de l'IFN-I

Les virus ont développé différents mécanismes moléculaires pour surmonter l'expression et la signalisation de l'IFN-I induites par le virus, leur permettant de survivre à la réponse immunitaire innée. Les virus peuvent coder pour des protéines qui ciblent des protéines kinases intermédiaires impliquées dans les réponses antivirales inductibles par l'IFN-I. SARS-CoV-2 et SARS-CoV sont tous homologues (**Lu *et al.*, 2020**). Le génome du SARS-CoV-2 comprend 12 cadres de lecture ouverts fonctionnels putatifs (ORF) et 16 protéines non structurales putatives (nsp), sans différence notable avec le SARS-CoV (**Chan *et al.*, 2020**). Le mécanisme par lequel le SARS-CoV-2 inhibe l'IFN-I pour interférer avec la réponse immunitaire innée, est en grande partie préservé. Les preuves suggèrent que SARS-CoV-2 utilise plusieurs gènes virulents conservés pour antagoniser la réponse IFN, y compris ORF9b, Nsp13 (hélicase), ORF3b et Nsp1. SARS-CoV-2 ORF9b associés à Tom70, supprime indirectement l'adaptateur de la signalisation d'IFN (MAVS). Nsp13 bloque l'expression induite par l'IFN en interagissant avec l'intermédiaire de signalisation IFN TBK1. Nsp15 réprime l'expression IFN en interagissant avec TBK1 et l'anneau activateur IRF3. SARS-CoV-2 ORF3b peut bloquer l'étape finale de la voie de signalisation d'induction d'IFN (phosphorylation IRF3 et translocation nucléaire) (**Gordon *et al.*, 2020**).

SARS-CoV-2 ORF3b code pour une nouvelle protéine courte, montrant une suppression plus puissante de l'induction de l'IFN que SARS-CoV ORF3b, comme le montre ORF3b isolé de deux cas graves de COVID-19 (**Konno *et al.*, 2020**). Nsp1 bloque efficacement la voie induisant l'IFN dépendante de RIG-1 et réponses antivirales innées de l'IFN via l'association avec des ribosomes pour inhiber la traduction de RIG-1 et des ISG. D'autres études sont nécessaires pour comparer les fonctions d'antagonisation et de

stimulation de l'IFN d'autres protéines ORF du SARS-CoV-2 avec les fonctions de leurs orthologues dans le SARS-CoV. Le SARS-CoV-2 pourrait héberger d'autres mécanismes moléculaires pour interférer avec l'induction et la signalisation de l'IFN et avec les ISG antiviraux (**figure 16**) (**Thoms *et al.*, 2020**).

L'activation de l'inflammasome dans les macrophages, les cellules épithéliales et peut-être même les cellules endothéliales, libèrent des cytokines pro-inflammatoires, l'interleukine l'IL-1 β et l'IL-18, qui contribuent à l'inflammation pathogène responsable de la gravité des symptômes du COVID-19. De plus, la détection de l'ARN viral par le récepteur toll-like : TLR 3, TLR7, TLR8 et TLR9 active la voie NF- κ B et un nombre élevé de cytokines pro-inflammatoires avec un rôle majeur dans l'initiation de l'inflammation induite par le virus (**Azkur *et al.*, 2020**).

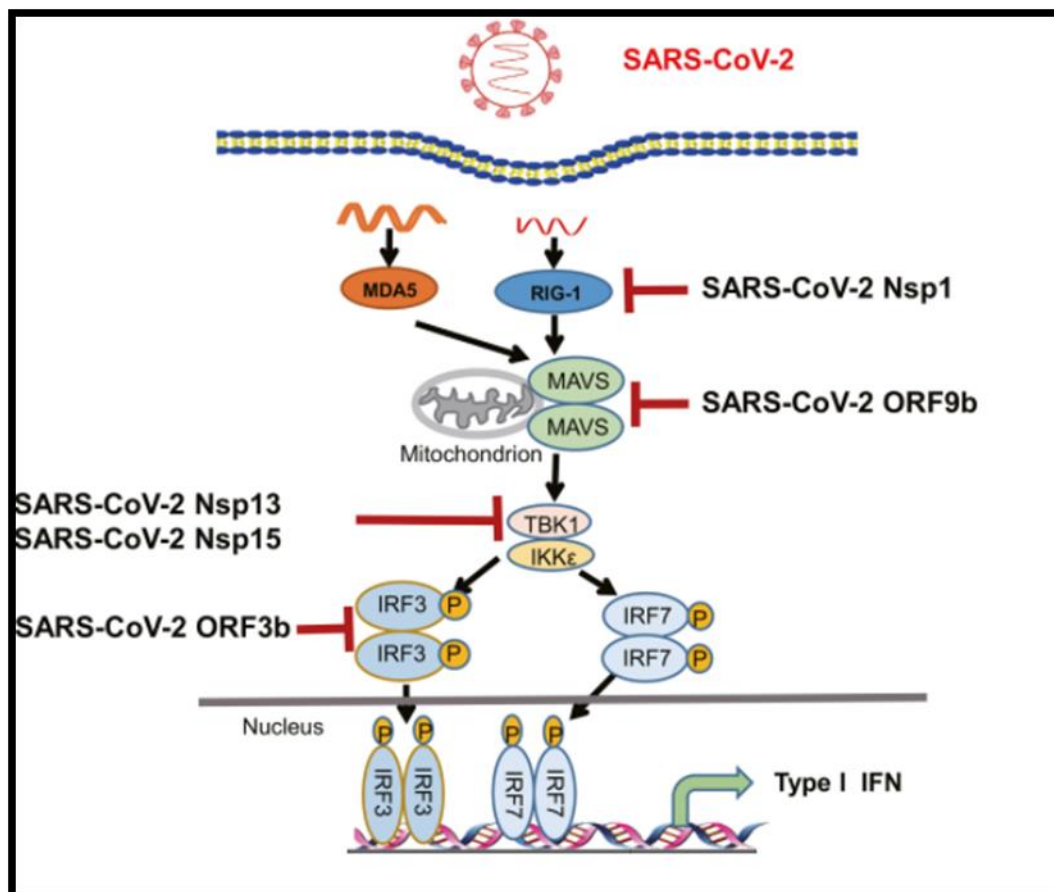


Figure 16 : La cascade d'induction de synthèse d'IFN de type I (**Lin et Shen 2020**).

Le SARS-CoV-2 code pour plusieurs protéines différentes qui ciblent différentes protéines kinases intermédiaires de la réponse antivirale inductible par l'IFN-I. MDA5, facteur de différenciation du mélanome 5; RIG-1, gène 1 inductible par l'acide rétinoïque; MAVS, signalisation antivirale mitochondriale; TBK1, kinase 1 de liaison à TANK, IKKε, IκB kinase ε; IRF, facteur de régulation de l'interféron; IFN, interféron.

II.2.1.4. Bloquer l'action d'un composant clé de l'immunité innée

Une équipe de chercheurs français s'est focalisée sur une molécule appartenant à ce que l'on appelle le « système du complément », un composant de l'immunité innée qui joue un rôle clé dans la défense de l'organisme contre les agents pathogènes. L'activation exagérée du complément est par ailleurs impliquée dans de nombreuses maladies inflammatoires et immunitaires. Une des conséquences de l'activation du système du complément est la libération d'une petite protéine (peptide) appelée C5a qui exerce son effet biologique lorsqu'elle se lie à un récepteur spécifique, le C5aR1, présent à la surface de certains globules blancs. C'est sur C5a que les chercheurs marseillais ont concentré leur attention. En effet, la production de C5a induit l'attraction et l'activation de certaines cellules de la lignée des globules blancs (cellules myéloïdes). Dans la mesure où on observe dans la COVID-19 une atteinte des cellules qui tapissent l'intérieur des vaisseaux sanguins, l'endothélium vasculaire (les spécialistes parlent d'endothélite ou d'atteinte endothéliale), les immunologistes ont recherché des cellules exprimant C5aR1 à ce niveau et ont observé la présence de macrophages exprimant le récepteur de C5a autour des artères pulmonaires et dans les caillots sanguins (thrombus). Il est ainsi possible que C5a participe à l'atteinte inflammatoire vasculaire (vascularite) associée à la COVID-19. L'ensemble de ces données plaide en faveur de l'hypothèse selon laquelle la production de C5a entraîne l'infiltration de cellules myéloïdes dans les poumons et contribue à la libération locale de cytokines inflammatoires (**figure 17**) [26].

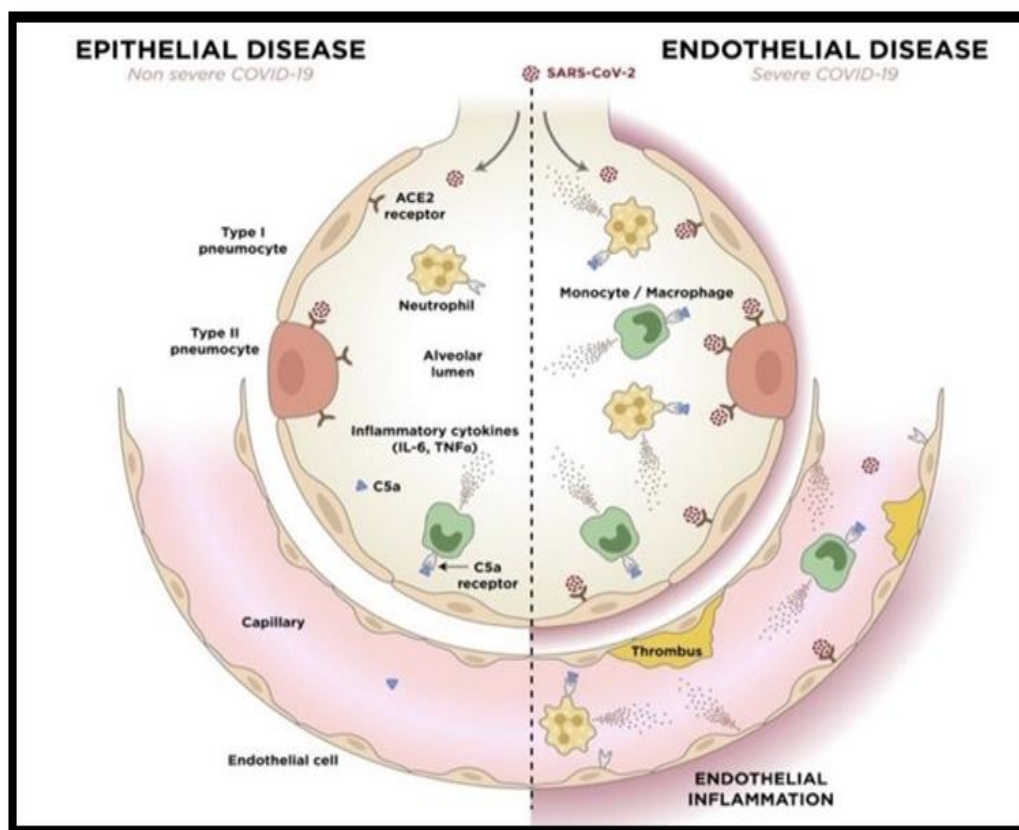


Figure 17 : Illustration d'une alvéole pulmonaire [26].

II.2.2. Des profils immunitaires influençant la sévérité de la maladie

L'infection par le SARS-CoV-2 active la réponse immunitaire innée et adaptative, soutenant ainsi la résolution du COVID-19. Alors qu'une réponse immunitaire rapide et bien coordonnée, représente la première ligne de défense contre l'infection virale. Une réponse inflammatoire innée excessive et une défense immunitaire adaptative dérégulée de l'hôte, peuvent provoquer des lésions tissulaires nuisibles à la fois au site d'entrée du virus et au niveau systémique. On a émis l'hypothèse que la réponse pro-inflammatoire excessive de l'hôte, induisait une pathologie immunitaire entraînant une évolution rapide de la lésion pulmonaire aiguë (ALI) et un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) survenant chez les patients infectés par le SARS-CoV-2 (figure 18) (Catanzaro *et al.*, 2020).

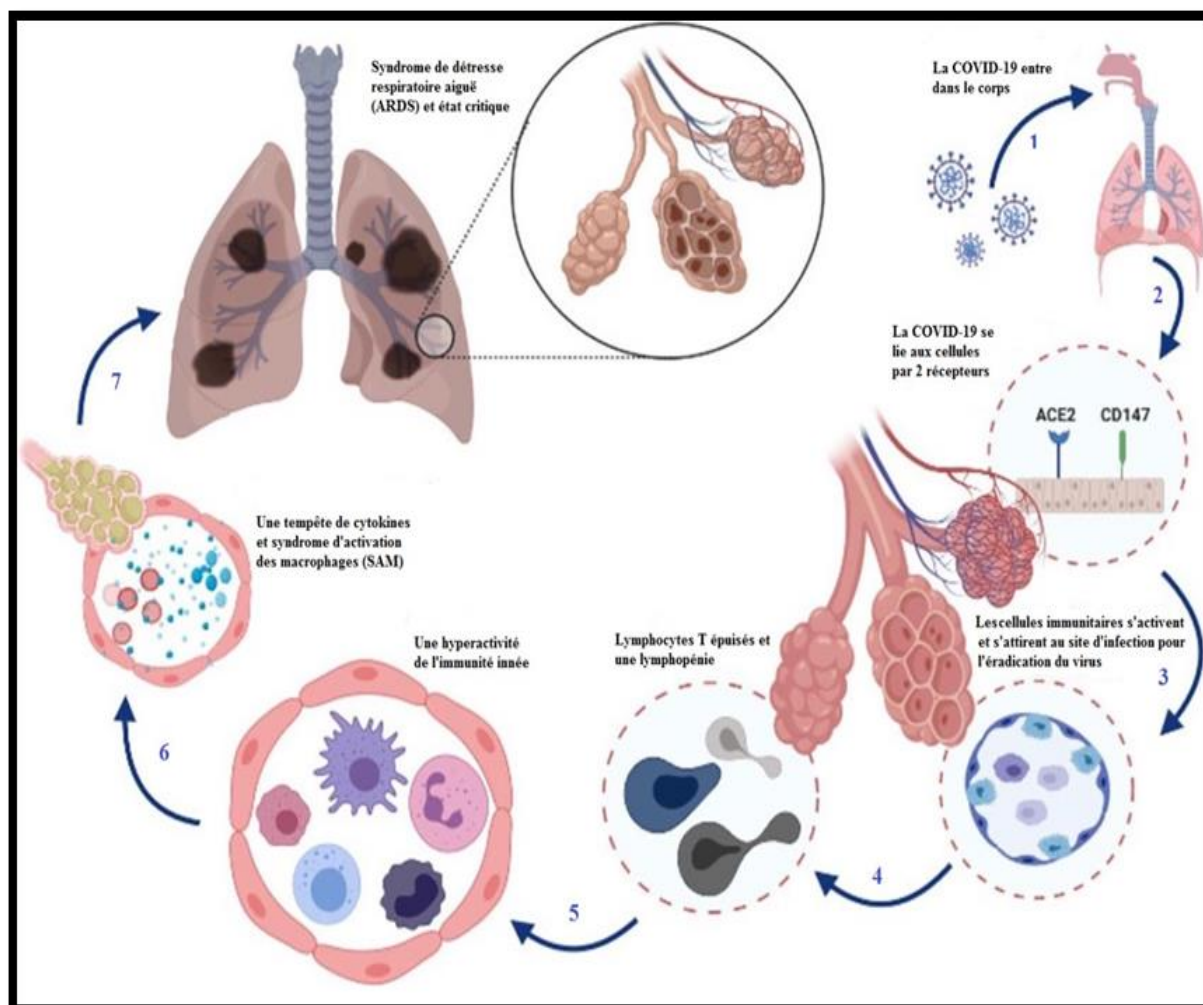


Figure 18 : Le cycle d'infection du SARS-CoV-2 (Yazdanpanah *et al.*, 2020).

Les chercheurs ont également examiné si les taux de certaines cytokines étaient associés par la suite à une forme sévère de la COVID-19. Leur analyse a permis d'identifier quatre « signatures » immunitaires distinctes, dénommées A, B, C, D. Il s'avère que les patients présentant une forme modérée de la maladie présentaient de faibles taux de marqueurs inflammatoires (molécules produites dans le sang en cas d'inflammation) et une signature immunitaire de type A. Ce groupe de patients (groupe 1) est caractérisé par la production de facteurs de croissance, des molécules notamment produites dans la cicatrisation des tissus et la réparation tissulaire. Deux autres groupes de patients (groupe 2 et 3) ont été identifiés. Il s'agit de patients présentant des taux élevés de marqueurs immunologiques dans le plasma sanguin. On note parmi eux une forte proportion de cas avec troubles de la

coagulation et une mortalité importante, surtout dans le groupe 3. Les patients appartenant au groupe 2 présentent une signature immunitaire de type C et D. Ceux, faisant partie du groupe 3 ont, par rapport aux autres groupes de patients, une expression plus élevée de marqueurs correspondant aux signatures immunitaires B, C et D [26].

II.2.2.1. La thrombose et à la coagulopathie dans le COVID-19

La réplication et la dissémination du SRAS-CoV-2 dans la circulation systémique, conduisent à des manifestations extra-pulmonaires, qui jouent un rôle clé dans la progression de la maladie (Goshua *et al.*, 2020). Une précédente étude de cohorte prospective allemande rapporte une incidence élevée de thrombose veineuse profonde (58%) et de lésions alvéolaires diffuses (67%). Ces manifestations sont associées à un état inflammatoire accru et à un état hypercoagulable, entraînant des taux plus élevés de thrombose veineuse et artérielle (Wichmann *et al.*, 2020). De plus, une augmentation des taux d'hémorragie sévère est rapportée chez les patients gravement malades après un traitement préventif ou thérapeutique d'anticoagulant et antiplaquettaire (Chan et Weitz, 2020). Les évolutions physiopathologiques potentielles sous-jacentes à l'infection par le SARS-CoV-2 ont été résumées comme suit: infection, hypercoagulation et thrombose, coagulopathie (tendance hémorragique) et défaillance de plusieurs organes. La prolifération et la dissémination virales dans le tissu pulmonaire conduisent à une lésion des cellules endothéliales et l'activation des plaquettes et du système immunitaire (Liu *et al.*, 2021).

Un dysfonctionnement endothélial [régulation à la hausse du récepteur 1 du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF-1) et une régulation à la baisse de l'E-cadhérine] déclenche la réponse inflammatoire et l'activation des plaquettes pour sceller l'endothélium endommagé. L'activation des plaquettes a été médiée par l'activation de la voie de la protéine kinase activée par un mitogène (MAPK) et la génération de thrombose, qui induisent en outre la formation de pièges extracellulaires (NET) neutrophiles, contribuant au microthrombus avec la fibrine. De plus, la défense immunitaire et la tempête de cytokines participent également à ce processus au moyen de l'immunothrombose. Ce processus est caractérisé par une régulation positive du facteur de nécrose tumorale α (TNF- α), de la protéine chimiotactique monocyttaire 1 (MCP-1), de la molécule d'adhésion cellulaire intercellulaire-1 (ICAM-1), de la caspase-1, de l'interleukine-6 (IL-6), IL-8, Protéine C-réactive (CRP),

interféron (IFN), C5a, procalcitonine (PCT), etc. (Liu *et al.*, 2021). La coagulopathie (tendance hémorragique) était associée à un dysfonctionnement endothélial, à une déplétion des facteurs de coagulation (y compris le fibrinogène et autres), et à la consommation de plaquettes. Enfin, tous ces changements dans le COVID-19 entraînent la progression de l'insuffisance d'organes multiples (MOF), y compris le cerveau, le cœur, les poumons, le foie et les reins (figure 19) (Liu *et al.*, 2021).

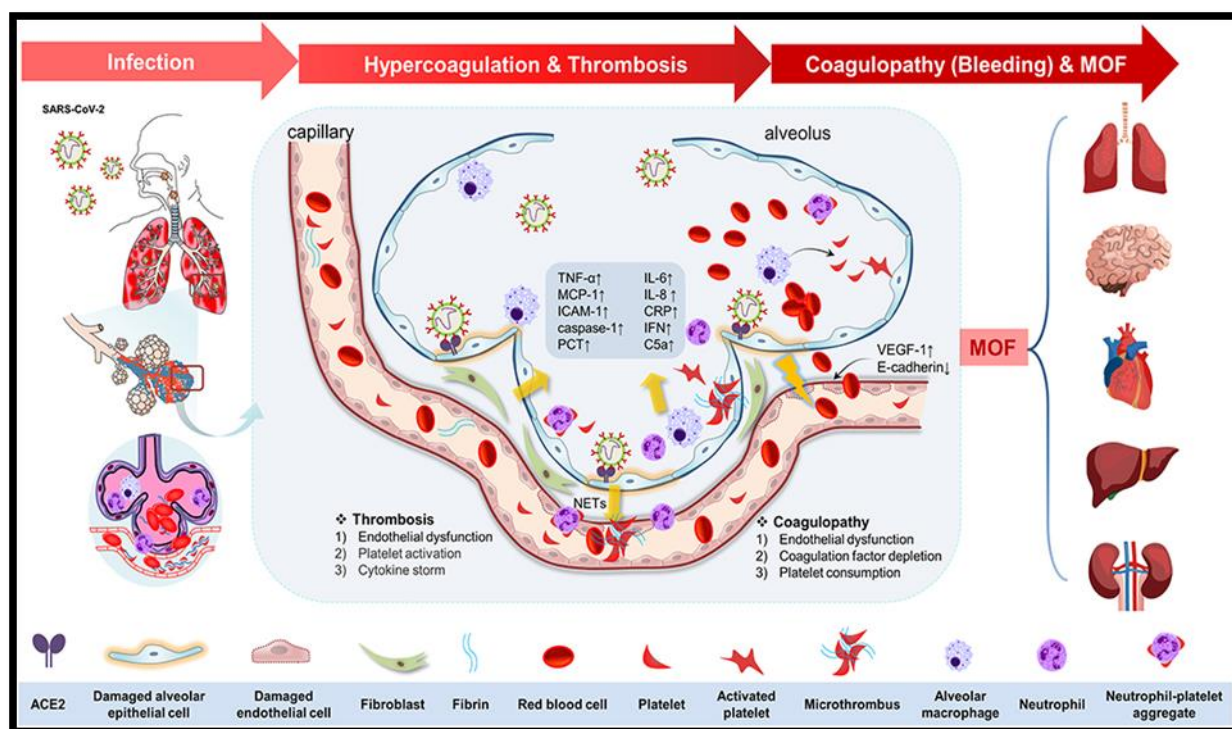


Figure 19 : les mécanismes impliqués dans la pathogenèse de la thrombose et de la coagulopathie chez les patients atteints de COVID-19 (Liu *et al.*, 2021).

II.2.2.2. Tempête de cytokines inflammatoires et lésions pulmonaires

La libération massive de cytokines et de chimiokines, appelée «tempête de cytokines», reflète clairement une dérégulation incontrôlée généralisée de la défense immunitaire de l'hôte. L'accumulation de preuves cliniques chez des patients sévères atteints de COVID-19 suggère que des changements importants dans les taux sériques de plusieurs cytokines jouent un rôle central dans la pathogenèse du COVID-19. Une telle hypercytokinémie, la soi-disant «tempête de cytokines», a été proposée comme l'un des principaux facteurs clés qui déclenchent les processus pathologiques menant à la fuite de plasma, à la perméabilité vasculaire et à la coagulation vasculaire disséminée, observée chez les patients COVID-19, et en tenant compte des symptômes respiratoires potentiellement mortels (**Catanzaro et al., 2020**).

Huang et ses collaborateurs ont constaté que les concentrations plasmatiques d'IL-1 β , IL-1ra, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, FGF basique, G-CSF, GM-CSF, IFN- γ , IP-10, MCP-1, MIP-1 α , MIP-1 β , PDGF, TNF α et VEGF étaient plus élevés à la fois chez les patients en USI (unité de soins intensifs) et les patients non en USI que chez les adultes en bonne santé. De plus, lors de la comparaison des patients en USI et non en USI, les concentrations plasmatiques d'IL-2, IL-7, IL-10, G-CSF, IP-10, MCP-1, MIP-1 α et TNF α étaient plus élevées chez les patients en USI que patients non-USI, indiquant ainsi que la tempête de cytokines pourrait être corrélée à la gravité de la maladie (**Catanzaro et al., 2020**).

Les preuves de la littérature indiquent que la tempête de cytokines observée dans COVID-19 ressemble à celle qui se produit dans le syndrome de libération des cytokines (SRC), une forme de syndrome de réponse inflammatoire systémique, et dans la lymphohistiocytose hémophagocytaire secondaire (sHLH), un syndrome hyper-inflammatoire caractérisé par une hyper-cytokinémie fulminante et mortelle avec une défaillance multiorganique, principalement induite par des infections virales (**figure 20**) (**Catanzaro et al., 2020**).

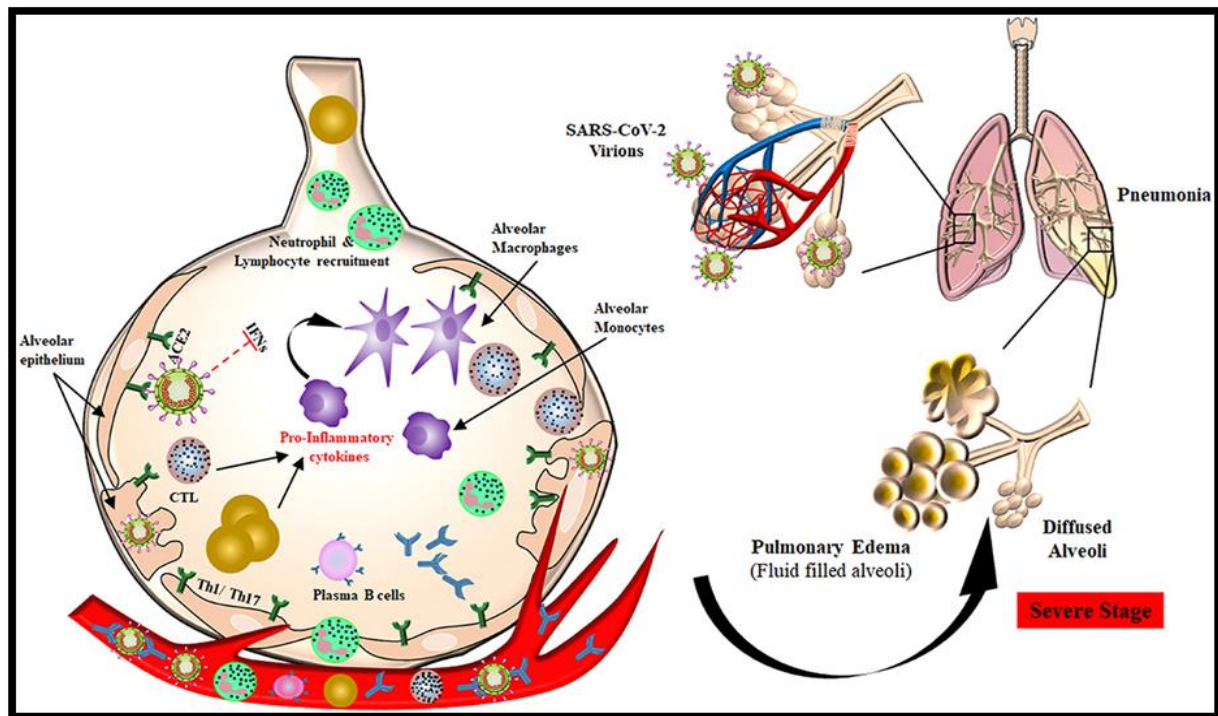


Figure 20 : Réponses immunitaires plausibles de l'hôte lors d'une infection au COVID-19
(Shah *et al.*, 2020).

L'infection par le virus SARS-CoV-2 commence par la voie naso-orale, suivie d'une pénétration dans les cellules exprimant le récepteur ACE2 dans le poumon, telles que les cellules alvéolaires de type 2. Ces virus atténuent les réponses anti-virales de l'IFN en évitant les cellules immunitaires innées à la suite d'une répllication virale incontrôlée. L'infiltration de monocytes /macrophages, de neutrophiles et de plusieurs autres cellules immunitaires adaptatives conduit à une augmentation des cytokines pro-inflammatoires. Dans le sous-ensemble de cellules T auxiliaires, la stimulation des cellules Th1 / Th17 avec des épitopes viraux peut conduire à des réponses inflammatoires aggravées. Cette réponse inflammatoire entraîne des «tempêtes de cytokines» qui conduisent à des immunopathologies telles que l'œdème pulmonaire et la pneumonie. Les cellules T cytotoxiques recrutées sur le site de l'infection tentent de tuer les cellules infectées par le virus dans les poumons (Shah *et al.*, 2020).

II.2.3. L'aspect spécifique (adaptatif) de l'infection par le SARS-Cov2

II.2.3.1. L'aspect cellulaire de l'infection par le SARS-Cov2

Lors d'une infection virale, les cellules T reconnaissent également les antigènes viraux présentés par le CMH de classe I (CMH; complexe majeur d'histocompatibilité de classe I), qui à son tour favorise la libération de cytokines et l'activité cytotoxique des cellules T CD8+ (**Liu *et al.*, 2010**). Mais dans certains autres cas, le CMH de classe II présente également des peptides SARS-CoV aux cellules T CD4+. En raison du polymorphisme génétique du HLA (HLA : Human Leukocyte Antigen) (**Keicho *et al.*, 2009**).

La plupart des épitopes de lymphocytes T présentés par le complexe CMH sont dérivés de protéines structurales telles que les protéines S et N du coronavirus chez les humains et les modèles animaux (**Zhao *et al.*, 2010**). Les cellules T peuvent être stimulées par 14 épitopes, dont la plupart sont localisés sur ORF3 et la protéine S chez les patients atteints du SARS. Dans une vaste étude de cohorte au cours d'une infection par le SARS-CoV, la protéine S était le seul épitope immuno-dominant pour l'activation des lymphocytes T CD8 + (**Ka-fai Li *et al.*, 2008**). Ces épitopes de lymphocytes T ont été testés dans des modèles animaux en évaluant la pathologie pulmonaire et la réponse des lymphocytes T lors d'une infection chez des souris BALB/c et C57BL/6 (**Zhao *et al.*, 2010**).

Dans une étude récente, des échantillons de 20 patients en convalescence COVID-19 ont été analysés pour vérifier le développement d'une réponse immunitaire adaptative pendant l'infection. Les résultats ont mis en évidence que les cellules T auxiliaires provoquaient une réponse immunitaire robuste contre les protéines S, M et N. L'effet de la réponse immunitaire adaptative sur l'immunité humorale a également été comparé, où une forte réponse des lymphocytes T CD4+ contre le SARS-CoV-2 a finalement entraîné une augmentation du titre d'anticorps IgG et IgA spécifiques anti-S-RBD. En plus des cellules T CD4+, les épitopes immunogènes sur les protéines S, M et N étaient également capables d'activer TCD8+. Cependant, une telle réponse des lymphocytes T n'était pas spécifique aux seuls patients guéris, mais était également présente chez 40 à 60% des individus qui n'étaient pas exposés au SARS-CoV-2. Une analyse plus approfondie a montré qu'ils avaient des cellules T CD4+ réactives croisées préexistantes, qui auraient pu être générées en réponse à une infection antérieure à coronavirus. Par conséquent, ces lymphocytes T pourraient

conférer à ces individus une immunité protectrice contre le SARS-CoV-2 dans une certaine mesure (Grifoni *et al.*, 2020).

II.2.3.2. L'aspect humoral de l'infection du SARS-Cov2

La réponse humorale contre le SARS-CoV-2 s'est avérée similaire à celle contre d'autres infections à coronavirus, impliquant la production caractéristique d'IgG et d'IgM. Au début de l'infection par le SARS-CoV, les cellules B provoquent une réponse précoce contre la protéine N, tandis que les anticorps contre la protéine S peuvent être détectés 4 à 8 jours après l'apparition des premiers symptômes (Tan *et al.*, 2004). Bien que la protéine N soit plus petite que la protéine S, elle est hautement immunogène et l'absence de sites de glycosylation sur elle entraîne la production d'anticorps neutralisants N-spécifiques à un stade précoce de l'infection aiguë (Meyer *et al.*, 2014). Des anticorps IgA, IgG et IgM spécifiques au SARS-CoV ont été détectés après l'apparition des symptômes à différents moments chez les patients infectés. Un niveau persistant d'IgG a été détecté pendant une période plus longue, tandis que les niveaux d'IgM ont commencé à baisser après 3 mois (Li et Chen Xuejuan 2003).

Dans une étude de cas observationnelle de 16 patients atteints du SARS-CoV-2, des IgG anti-S-RBD ont été détectés chez tous les sujets, tandis que des IgG anti-N et des IgM anti-S-RBD ont été détectés chez 15 patients et des IgM anti-N chez 14 patients (To *et al.*, 2020). Une étude de cinétique temporelle basée sur ELISA pour détecter la réponse immunitaire humorale spécifique du COVID-19, a montré que les patients produisaient des anticorps IgM et IgG, qui ne présentaient pas de réaction croisée avec d'autres coronavirus humains à l'exception du SARS-CoV. Les anticorps IgM et IgA ont été détectés 5 jours après l'apparition des premiers symptômes, tandis que les IgG ont été détectés après 14 jours (Guo *et al.*, 2020). Une étude de cas sur des patients pédiatriques, rapporte que 5 enfants sur 6 ont présenté une réponse humorale protectrice, avec des anticorps neutralisants IgG et IgM ciblant les protéines N et S-RBD du SARS-CoV-2. Ces études proposent que l'ELISA à base d'IgM peut être utilisée pour le diagnostic précoce des patients avec des techniques de qPCR pour améliorer la sensibilité et la spécificité de la technique (figure 21) (Zhang *et al.*, 2020).

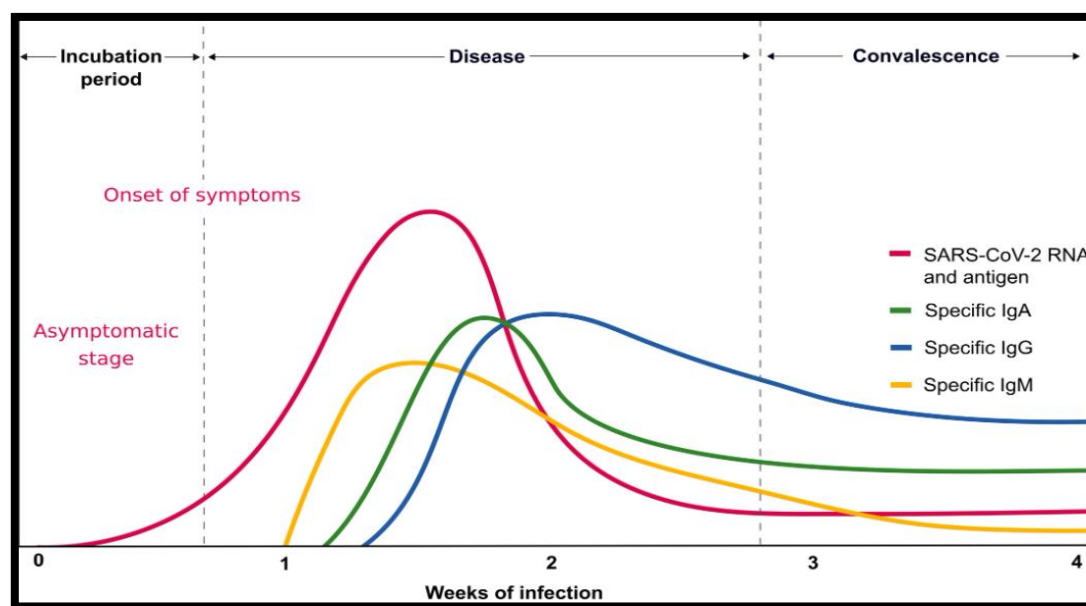


Figure 21 : Graphe de la réponse anticorps spécifique au SARS-CoV-2 (Azkur *et al.*, 2020).

La période d'incubation de la COVID-19 est relativement longue et a été signalée à 5-10 jours. Une réponse IgM spécifique est la réponse anticorps précoce qui commence et atteint son maximum en 7 jours. L'IgM continue tant que la phase aiguë de la maladie se poursuit. Les anticorps IgA et IgG spécifiques se développent plusieurs jours après les IgM et ne diminuent pas à des niveaux indétectables et sont supposés continuer à vie en tant qu'anticorps protecteurs. Cette recherche nécessite un consensus international sur l'utilisation de la méthodologie correcte et des antigènes du SARS-CoV-2.

II.2.3.3. Cellules T régulatrices (Tregs)

Les cellules Treg peuvent jouer un rôle crucial dans la muqueuse des voies respiratoires en supprimant les cellules effectrices et les mécanismes d'endommagement des tissus. Dans les infections virales respiratoires, les cellules Treg peuvent limiter l'immunopathologie pulmonaire. Les mécanismes moléculaires impliqués dans la régulation de la réponse spécifique à l'antigène des cellules Treg dans la COVID-19 reste flou, et des études supplémentaires sont nécessaires pour exploiter leur applicabilité dans le cadre clinique. Une diminution du nombre de cellules Treg circulantes (CD3⁺ CD4⁺ CD25⁺

CD127 low+) dans le cadre de la lymphopénie a été rapportée dans la COVID-19 (**Azkur et al., 2020**).

II.2.3.4. Réponses des cellules T cytotoxiques TCD8

Les lymphocytes T cytotoxiques et les cellules NK, chez les patients infectés par le SARS-CoV-2, sont essentiels pour monter une réponse antivirale appropriée. La convention classique est que, le récepteur des lymphocytes T des lymphocytes T cytotoxiques CD8, reconnaît les peptides viraux présentés par les molécules du CMH de classe I, des cellules infectées par le virus et est cytotoxique pour les cellules infectées via de multiples mécanismes, notamment la perforine et la granzyme (**figure 22**). Les cellules T CD8 sont essentielles pour la médiation de la clairance après de nombreuses infections virales aiguës dans les poumons. De plus, les cellules T CD8 à mémoire sont capables de fournir une protection contre les infections secondaires. Par conséquent, l'induction combinée de lymphocytes T CD8 spécifiques du virus et d'anticorps peut fournir une immunité protectrice optimale. Dans la COVID-19, ces cellules sont fortement affectées par la lymphopénie observée et leur nombre est diminué. Dans le cadre de la lymphopénie, les patients atteints de COVID-19 présentent un épuisement fonctionnel des lymphocytes cytotoxiques associé à une infection par le SARS-CoV-2. Le nombre total de lymphocytes T, NK et CD8+ était nettement diminué chez les patients infectés par le SARS-CoV-2. Ces données suggèrent qu'une dégradation de l'immunité antivirale peut jouer un rôle dans la pathogenèse et la gravité de la COVID-19. Il a été suggéré que le virus favorise une activation excessive initiale au début de la maladie et est suivie d'un épuisement ultérieur des cellules T CD8 + (**Azkur et al., 2020**).

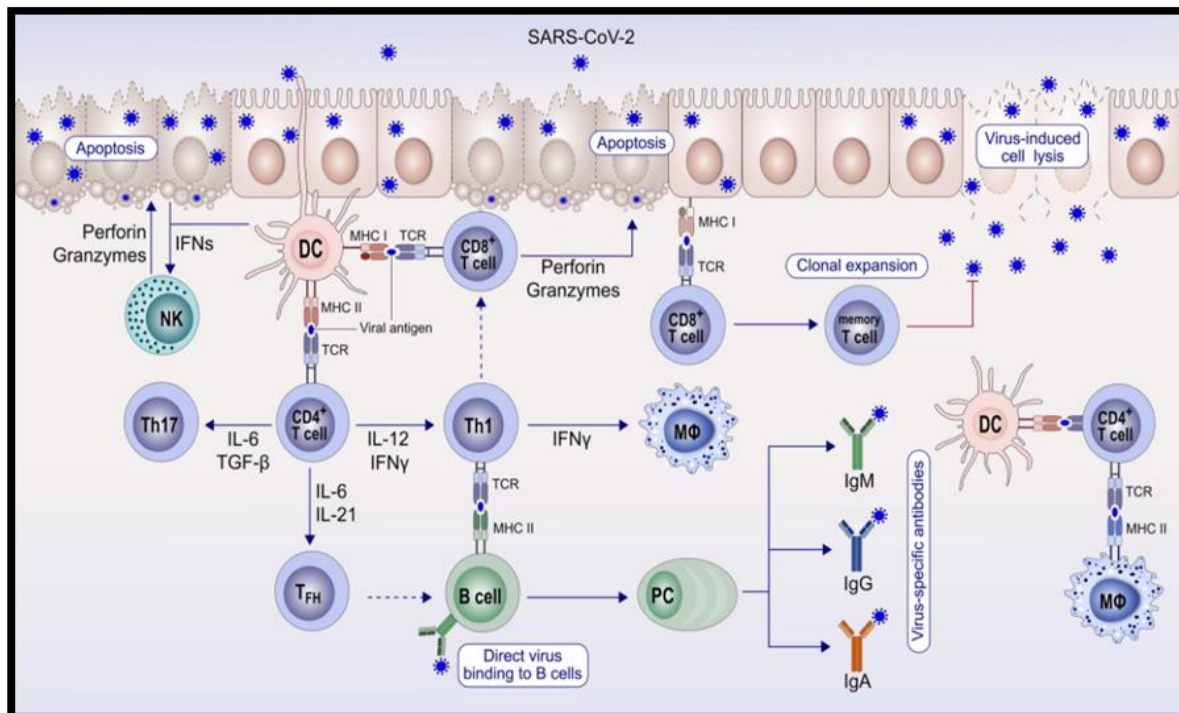


Figure 22 : La réponse immunitaire contre le SARS-Cov2 (Azkur *et al.*, 2020).

Une fois l'épithélium infecté par le SARS-CoV-2, le virus qui se réplique peut provoquer une lyse cellulaire et des dommages directs à l'épithélium. L'épithélium présente des antigènes viraux aux cellules T CD8+. Avec leur perforine et leurs granzymes, les cellules T CD8+ et les cellules tueuses naturelles (NK) peuvent montrer une cytotoxicité pour les cellules épithéliales infectées par le virus et induire l'apoptose. Les cellules dendritiques sous-épithéliales (DC) reconnaissent les antigènes du virus et les présentent aux lymphocytes T CD4 et induisent la différenciation de ces lymphocytes T vers la mémoire Th1, Th17 et la mémoire T auxiliaire folliculaire (TFH). TFH aide les cellules B à se développer en cellules plasmiques (PC) et favorise la production d'anticorps spécifiques aux virus des isotopes IgM, IgA et IgG. Les macrophages tissulaires (MΦ) et les DC présentent également des antigènes viraux aux cellules T CD4+.

II.2.3.5. Cellules T mémoires

Après la clairance virale / antigénique, la plupart des lymphocytes T effecteurs subissent une apoptose en phase de contraction. Par la suite, un pool de cellules T mémoire est généré qui sont programmés pour lutter contre la réinfection. Les cellules T mémoire CD4+, lors de la re-stimulation, déclenchent les cellules B et d'autres cellules immunitaires

par la production de cytokines, tandis que les cellules T mémoire cytotoxiques aident à détruire les cellules infectées lors d'une infection ultérieure (**Stockinger et al., 2006**).

Des études de cas chez des patients atteints du SARS guéris ont montré que les lymphocytes T mémoire CD4+ et CD8+ étaient efficaces pour déclencher une réponse immunitaire de 3 mois à 6 ans sans la présence d'antigènes. Dans une étude de cas de 23 patients atteints de SARS-CoV récupérés, les patients ont montré de très basses fréquences de cellules B mémoire, tandis que les cellules T mémoire ont suscité une réponse contre la protéine S chez 60% des individus guéris (**Tang et al., 2011**). Compte tenu du sous-ensemble de lymphocytes T mémoire, les lymphocytes T auxiliaires N-spécifiques avaient plus de marqueurs de mémoire centrale (CD45RA -, CCR7 +, CD62L-) tandis que la population de lymphocytes T CD8+ avait la mémoire effectrice (CD45RA+, CCR7-, CD62L-) phénotype à l'état d'équilibre (**Peng et al., 2006**). L'étude suggère qu'un vaccin efficace ou des épitopes de cellules T pourraient être utilisés pour cibler une population particulière pour une clairance virale rapide. Dans des rapports récents, des sujets COVID-19 ont montré une réduction des populations de cellules T régulatrices et de cellules T mémoire, ce qui peut aggraver la réponse inflammatoire conduisant à une tempête de cytokines et donc augmenter les lésions tissulaires et la défaillance des organes (**Qin et al., 2020**).

Dans un modèle murin, l'utilisation de cellules T mémoire CD4+ comme vaccin par voie intranasale, mais pas sous-cutanée, a conféré une réponse protectrice contre le coronavirus humain. La cellule T mémoire CD4+ infusée, lors d'une re-stimulation, produit de l'IFN- γ et recrute des cellules TCD8+ pour une clairance rapide en réponse au peptide SARS-S366 (**Zhao et al., 2016**). Récemment, un modèle de souris exprimant ACE-2 humain a été développé par la technologie CRISPR / Cas9 qui récapitule les symptômes humains lors d'une infection par le SARS-CoV-2 par la voie intra-nasale. Cet outil sera bénéfique pour évaluer l'efficacité des vaccins contre la COVID-19 et également pour étudier sa transmission et sa pathogénèse (**Sun et al., 2020**).

***Chapitre III : Etat de l'art de la COVID-19 :
complications, diagnostic, thérapeutique.***

III.1. Personnes vulnérables à la COVID-19

L'ensemble de la population est susceptible de contracter la maladie COVID-19, mais certaines sont plus à risque de formes graves. Du fait de leur âge, de leur état de santé ou encore de leur terrain génétique, certaines personnes ont plus de risque d'être hospitalisées, voire de décéder suite à une forme grave de l'infection à coronavirus. S'il n'est pas toujours possible de prédire qui sont les personnes chez les quelles la COVID-19 guérira spontanément et celles qui devront être hospitalisées en raison d'une forme grave de la maladie, c'est parce que cette évolution dépend notamment de la manière dont le système immunitaire va répondre à l'infection par le SARS-CoV-2.

Si l'âge a une influence majeure dans la survenue des décès liés à la pandémie de COVID-19, La présence de certaines comorbidités peut être un facteur de risque de formes graves. On souligne que la quasi-totalité des affections chroniques est associée à des risques accrus d'hospitalisation et de décès pour COVID-19 [27].

III.1.1. Maladies antérieures et infection à la COVID-19**III.1.1.1. Diabète et infection à COVID-19**

Le diabète est une maladie chronique qui survient lorsque le pancréas ne produit pas assez d'insuline ou lorsque l'organisme n'est pas capable d'utiliser efficacement l'insuline qu'il produit. Il en résulte une concentration accrue de glucose dans le sang (hyperglycémie) [28], ou bien une hypoglycémie se produit lorsque le taux de glucose (sucre), dans le sang est trop bas. La concentration de glucose sanguin de l'organisme se maintient normalement entre 4,0 mmol/L et 8,0 mmol/L (approximativement 70 mg/dL et 140 mg/dL) [29]. Chez les diabétiques, l'élévation permanente de la glycémie peut altérer leur système immunitaire et les rendre plus vulnérables aux maladies infectieuses et à leurs complications. Ainsi, ils deviennent des personnes à risque de développer une forme grave d'infection COVID-19 [30].

Les données épidémiologiques disponibles montrent que les patients âgés et ceux connus pour des maladies chroniques, telles que le diabète, hypertension, maladies coronariennes, maladies cérébrovasculaires, semblent être plus à risque d'atteinte sévère du

COVID-19 (**Kosinski et al., 2020**). Parmi les patients hospitalisés dans une étude initiale chinoise, 48% présentaient une comorbidité et en particulier un diabète ou une maladie cardiovasculaire (MCV). Les patients ayant un diabète représentaient 10 à 20% des personnes hospitalisées, 22% de celles admises en réanimation et 31% des décès [31].

Une des hypothèses physiopathologiques, est l'augmentation de l'expression de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE 2) chez les patients diabétiques, tant de type 1 que de type 2. Cet enzyme, exprimé dans les poumons, l'intestin, les reins et les vaisseaux sanguins, serait préférentiellement liée par le SARS-CoV-2 et pourrait expliquer une atteinte plus grave dans certains groupes de patients. De plus, l'hyperglycémie, qu'elle soit aiguë ou chronique, est connue pour altérer la réponse du système immunitaire, menant à une réponse pro-inflammatoire exagérée, état qui a été objectivé chez des patients sévèrement atteints du COVID-19. Par ailleurs, cette relation entre diabète et formes sévères du COVID-19 est également due à une association statistique : les formes les plus sévères ou les décès sont majoritairement vues chez les patients de plus de 65 ans, population dans laquelle la prévalence du diabète est élevée. Rappelons à ce titre qu'environ un quart des personnes de plus de 75 ans présentent un diabète de type 2 (**figure 23**) (**Kosinski et al., 2020**).

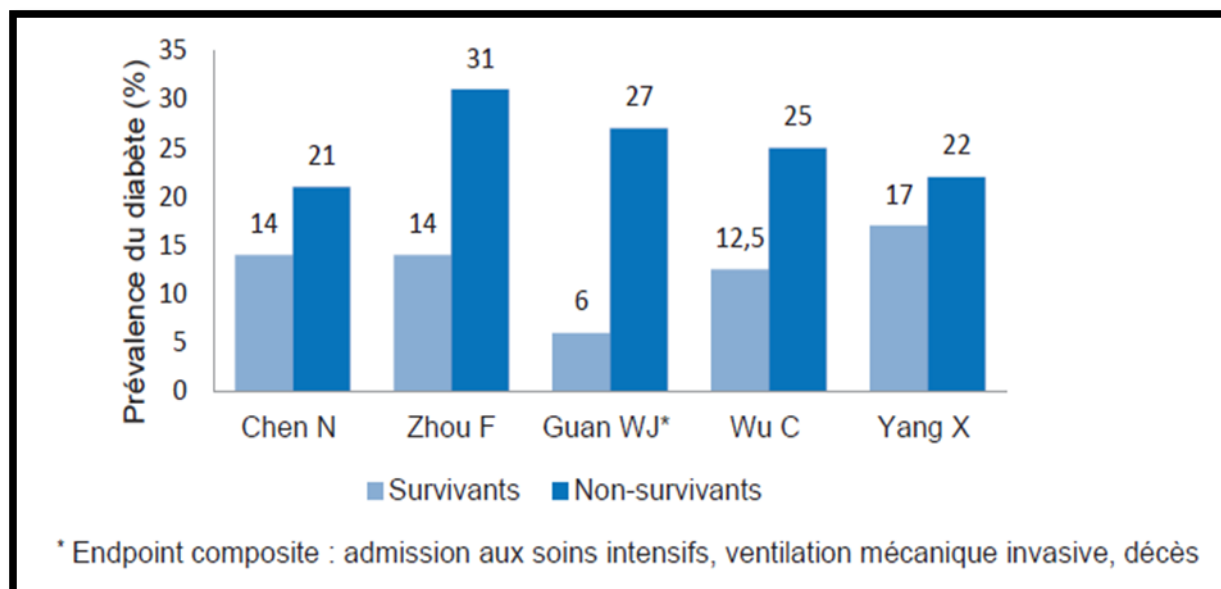


Figure 23 : Prévalence du diabète chez les patients survivant versus non-survivant au COVID-19 (**Orioli et al., 2020**).

Alors que le diabète apparaît comme un facteur de mauvais pronostic du COVID-19, celui-ci a également un impact négatif sur la maladie diabétique. Le premier aspect concerne le déséquilibre glycémique favorisé par l'infection et, par conséquent, le risque de complications telles que l'acidocétose et le coma hyperosmolaire. Etant donné les effets néfastes de l'hyperglycémie (même transitoire) sur l'immunité innée, un contrôle glycémique strict doit faire partie de la prise en charge des patients diabétiques hospitalisés pour COVID-19. Une étude chinoise a montré que maintenir la glycémie entre 70 mg/dL et 180 mg/dL chez des patients diabétiques de type 2 atteints de COVID-19 était associé à une réduction de la mortalité (de toutes causes) ainsi qu'à une diminution de l'incidence de l'ARDS, de l'insuffisance rénale aiguë et de l'atteinte cardiaque aiguë (**Orioli et al., 2020**).

III.1.1.2. Aspects cardiologiques de l'infection par le COVID-19

Les maladies cardiovasculaires constituent un ensemble de troubles affectant le cœur et les vaisseaux sanguins, qui comprennent: les cardiopathies coronariennes (touchant les vaisseaux sanguins qui alimentent le muscle cardiaque) ; les maladies cérébrovasculaires (touchant les vaisseaux sanguins qui alimentent le cerveau) ; les artériopathies périphériques (touchant les vaisseaux sanguins qui alimentent les bras et les jambes) ; les cardiopathies rhumatismales, affectant le muscle et les valves cardiaques et résultant d'un rhumatisme articulaire aigu, causé par une bactérie streptocoque ; les malformations cardiaques congénitales (malformations de la structure du cœur déjà présentes à la naissance) ; les thromboses veineuses profondes et les embolies pulmonaires (obstruction des veines des jambes par un caillot sanguin, susceptible de se libérer et de migrer vers le cœur ou les poumons) [31].

Plusieurs études confirment des observations antérieures suggérant que les maladies cardiovasculaires sous-jacentes sont des facteurs de risque indépendants de décès à l'hôpital chez les patients hospitalisés atteints de COVID-19. En effet, une équipe américaine a montré que sur les 8910 patients atteints de COVID-19 hospitalisés à la Brigham and Women's Hospital Heart and Vascular Center, un total de 515 sont décédés à l'hôpital (5,8 %) avec entre autre comme facteurs de surmortalité indépendants : la maladie coronarienne (rapport de cotes, 2,70 ; IC 95 %, 2,08 à 3,51), l'insuffisance cardiaque (rapport de cotes, 2,48 ; IC à 95

%, 1,62 à 3,79) et l'arythmie cardiaque (rapport de cotes, 1,95 ; IC à 95 %, 1,33 à 2,86) (**Tran Van Nhoa et Pardo, 2020**).

En effet, il a été démontré que le SARS-CoV-2 s'installe chez l'hôte en utilisant l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) comme récepteur cellulaire. L'ACE2 est une mono-carboxy-peptidase liée à la membrane présente de manière omniprésente chez l'homme et exprimée principalement dans les cellules cardiaques, intestinales, rénales et pulmonaires alvéolaires. L'entrée du SRAS-CoV-2 dans les cellules humaines est facilitée par l'interaction d'une protéine de la pointe virale avec ce récepteur ACE2. Ce dernier est contre-régulatrice de l'activité de l'angiotensine. Elle est générée par l'ACE1 et protège contre l'activation excessive du système rénine-angiotensine-aldostérone. L'angiotensine II est catalysée par l'ACE2 en angiotensine qui exerce des effets vasodilatateurs, anti-inflammatoires, antifibrotiques et anti-croissance, possiblement responsable de l'orage cytokinique retrouvé chez certains patients atteints par le SARS-CoV-2 (**Tran Van Nhoa et Pardo, 2020**).

Les taux les plus élevés de décès sont sans surprise enregistrés chez les patients les plus vulnérables, dont les cardiaques. Ceci a déjà été observé précédemment pour les virus respiratoires comme en 2013 lors de l'infection par l'influenza H7N9 où plus de 60% des patients sévèrement atteints présentaient au moins une comorbidité ou une maladie cardiaque chronique. L'infection par d'autres beta-coronavirus comme le MERS-COV était aussi plus susceptible de se produire chez les patients présentant une maladie (CV) préexistante. Une estimation précise du nombre de patients cardiaques atteints du COVID-19 reste toutefois, une entreprise périlleuse compte tenu de l'absence de dépistage à grande échelle au sein de la population générale, dans les hôpitaux ou les maisons de retraite et de soins (**Scavée et al., 2020**). Une première analyse réalisée rétrospectivement sur les premiers patients chinois indique que l'HTA, le diabète touchaient respectivement 15 et 20% d'entre eux. La prévalence des maladies CV était chez cette quarantaine de patients chinois d'environ 15% (**figure 24**) (**Scavée et al., 2020**).

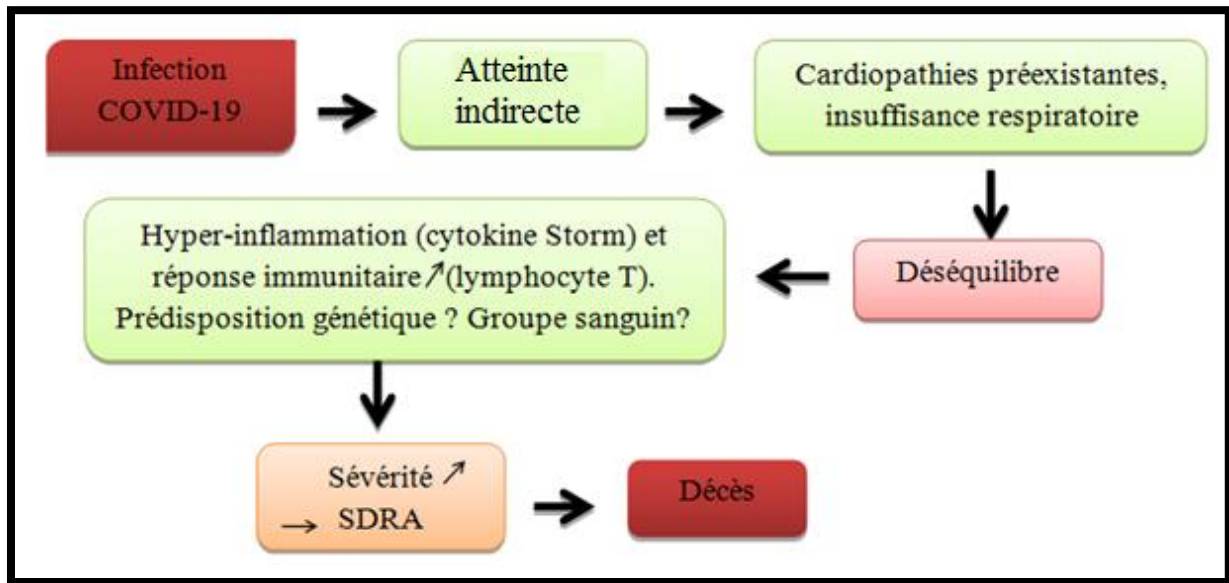


Figure 24 : Diagramme des conséquences indirectes d'une atteinte virale à COVID-19 (Scavée *et al.*, 2020).

III.1.1.3. Cancer et infection à COVID-19

Avec l'apparition de la nouvelle maladie virale infectieuse causée par le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-Cov-2), les patients atteints de tumeurs étaient plus vulnérables à l'infection en raison d'un mauvais état de santé, de maladies chroniques concomitantes et de conditions immunosuppressives provoquées à la fois par les thérapies anticancéreuses et antitumorales (Allegra *et al.*, 2020). Ces patients étaient considérés comme plus sensibles à l'infection par le SARS-CoV-2 que les personnes sans cancer, non seulement en raison de l'âge, étant donné que l'incidence du cancer est fortement liée à l'âge avancé, mais aussi en raison de la forte prévalence des facteurs de risque de cancer également associés au COVID-19 en particulier, les anomalies de la tomodensitométrie thoracique (TDM) et le tabagisme, ainsi que les troubles métaboliques associés au cancer tels que le diabète et l'hypertension, ainsi que les effets secondaires de la chimiothérapie qui pourraient aggraver la COVID-19, y compris l'hypertension artérielle, la cardiomyopathie, l'immunosuppression systémique et la sénescence cellulaire accélérée. Une étude portant sur 84 246 personnes consécutives testées pour le SARS-CoV-2 de la région de Vénétie en Italie

a révélé que 5,7 % avaient déjà reçu un diagnostic de cancer et, parmi les personnes positives pour le SARS-CoV-2, 7,8 % avaient un diagnostic de cancer (**Derosa et al., 2020**).

Le type de cancer, la stadification et les thérapies spécifiques sont des facteurs de risque supplémentaires de COVID-19 sévère dans cette population de patients. Les patientes atteintes d'un cancer hématologique, du poumon ou du sein sont plus vulnérables que celles atteintes d'autres cancers. Dans l'étude Veneto, les cancers du sein et hématologiques étaient associés à un risque plus élevé d'hospitalisation et de décès. À la lumière de ces données intrigantes, il est important d'élucider la possible relation de cause à effet entre les états graves de la COVID-19 et pré-existences des conditions pro-inflammatoires et immunosuppresseurs liés au cancer (**Derosa et al., 2020**). Les données actuelles restent insuffisantes, pour expliquer une corrélation irréfutable entre les tumeurs et l'infection par le SARS-CoV2. Cependant, certaines considérations et hypothèses peuvent être formulées sur le sujet (**figure 25**) (**Allegra et al., 2020**).

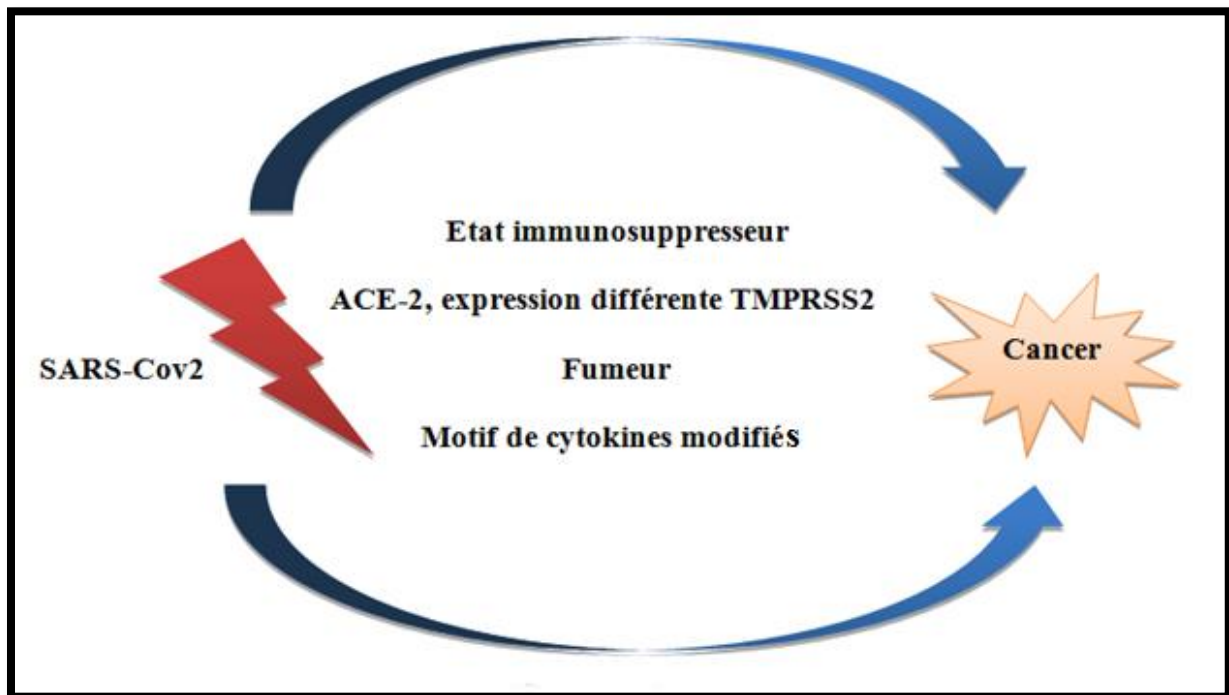


Figure 25 : Physiopathologie de l'infection par la COVID-19 chez les patients cancéreux
(**Allegra et al., 2020**).

III.1.1.4. L'asthme et infection COVID-19

La COVID-19 peut affecter les voies respiratoires : le nez, la gorge, et les poumons et peut mener à la maladie respiratoire aiguë et à la pneumonie. Parmi ceux avec l'asthme, il peut mener aux crises sévères du manque du souffle. Les études préliminaires ont prouvé que ceux avec l'asthme et d'autres affections pulmonaires à long terme sont plus en danger des maladies sévères et potentiellement mortelles associées par COVID-19 [31].

Les asthmatiques et notamment, les cas sévères sont une population à risque d'infections respiratoires virales sévères pouvant entraîner des exacerbations de l'asthme. Dans la pandémie actuelle de COVID-19, il y a une pénurie de données concernant les effets de la maladie chez les patients souffrant d'allergies et d'asthme. Parmi les patients atteints de maladies respiratoires chroniques, les asthmatiques, bien qu'ils fassent partie d'un groupe classé à haut risque, ne semblent pas être affectés de manière significative et ont un bon pronostic (**Chabati et Gharnaout, 2020**). La majorité des exacerbations d'asthme sont, en effet, liées à des infections virales hors situation d'absence de traitement anti-inflammatoire.

Le rôle potentiel de l'inflammation T2 dans la diminution des capacités de défense antivirale de l'épithélium bronchique est évoqué pour expliquer cette susceptibilité. L'élévation de nombreuses cytokines et chimiokines a été observée chez les patients infectés par SARS-CoV-2. Cette dernière peut donc déclencher une série de réponses immunitaires et produire un choc cytokinique à l'origine de l'état critique des patients infectés par SARS-CoV-2. Les autopsies des victimes du SARS-CoV-2 ont par ailleurs confirmé que la réponse inflammatoire dans les voies respiratoires inférieures entraînait des lésions pulmonaires avec formation d'œdème et d'importants exsudats protéiques (**Chabati et Gharnaout, 2020**).

Les données dont nous disposons révèlent que les asthmatiques ne semblent pas présenter un plus grand risque d'infection par la COVID-19, mais il convient de prendre en considération les conditions sous-jacentes pouvant aggraver l'évolution de la maladie de COVID-19, en cas d'infection, notamment si une corticothérapie orale est prescrite. Les patients doivent conserver toujours leur médicament ayant permis le contrôle des symptômes de l'asthme et ne doivent en aucun cas l'arrêter (**Chabati et Gharnaout, 2020**).

III.1.1.5. Maladie rénale et infection COVID-19

Au cours de la pandémie de COVID-19, un grand nombre de spécialistes se questionnent sur les interactions du virus avec différents tissus et organes au-delà de l'atteinte pulmonaire. Pour diverses raisons, l'effervescence a aussi gagné le néphrologue. En néphrologie, le secteur le plus touché est la dialyse. Ce secteur se distingue par la nécessité de fonctionner sans réduction de son activité. Dans un contexte épidémique, l'organisation des centres de dialyse est donc critique. Des patients fragiles brisent en effet trois fois par semaine le confinement relatif qui a été sollicité, dans des conditions de transport et de soins qu'il fallait repenser (**Kissling et Pruijm, 2020**). Les données et les études sur les personnes avec antécédents rénaux sont très limitées, c'est pour cela, on va voir les caractéristiques, des atteintes rénales au cours d'une COVID-19, de ce fait en déduite comment la maladie évolue chez ces malades.

La pathogenèse de l'atteinte rénale spécifique au cours du COVID-19, si elle est avérée, soulève des questions. En 2003 lors de l'épidémie de SARS-CoV, comme actuellement avec la COVID-19, les biopsies rénales réalisées dans ce contexte n'ont pas révélé de lésions spécifiques (notamment glomérulaires) attribuables au virus, mais une nécrose tubulaire aiguë. Ces lésions, observées presque uniquement sur des autopsies, s'inscrivent dans le cadre d'une défaillance multiorganique qui pourrait expliquer des lésions tubulaires ischémiques, voire potentiellement septiques ou toxiques (**Kissling et Pruijm, 2020**).

En faveur de la singularité de l'IRA associée au COVID-19, nombre de cliniciens font l'observation d'épisodes plus tardifs dans l'évolution de la maladie et qui surviennent parfois en l'absence d'altérations hémodynamiques marquées. Ceci fait supposer une toxicité directe du virus pour le rein, laquelle pourrait sensibiliser les cellules tubulaires aux agressions plus classiques. Dans ce sens, les récepteurs ACE-2, qui correspondent à la porte d'entrée du virus dans les cellules respiratoires (notamment les pneumocytes), semblent être également la clé pour l'entrée du virus dans les cellules rénales. Celles-ci expriment en effet aussi ce récepteur (**figure 26**). Ainsi, des particules virales ont été mises en évidence dans des échantillons de biopsie rénale, même si la PCR (virémie dans le tissu rénal) a été le plus souvent négative. À ce jour, la question de la signification d'une répllication virale dans le rein n'est pas résolue (**Kissling et Pruijm, 2020**).

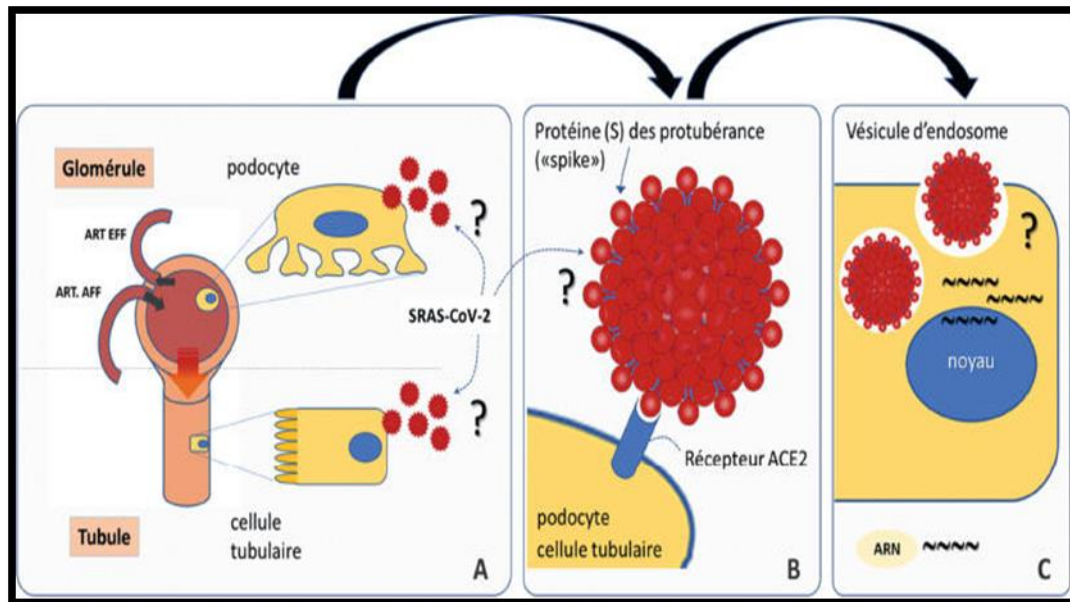


Figure 26: Hypothèse d'une atteinte cytopathique du rein par le SARS-CoV-2 (**Kissling et Pruijm, 2020**).

A : Schéma d'un néphron, avec glomérule (section supérieure) et tubule (section inférieure) et les cellules respectives (podocyte et cellule tubulaire) potentiellement cibles du SARS-CoV-2.

Postulat : B : Fixation du virus sur le récepteur ACE-2 (exprimé sur les cellules tubulaires et les podocytes), par l'intermédiaire de la protéine S (Spike) portée par les protubérances.

C : Le couple Protéine S – Récepteur ACE2 est internalisé par une vésicule d'endosome. L'ARN est libéré.

III.1.2. Grossesse et infection COVID-19

Face à la pandémie mondiale de coronavirus, les femmes enceintes font partie de la catégorie des personnes dites fragiles, car elles subissent des changements immunologiques et physiologiques pouvant les rendre plus sensibles et plus à risque de complications aux infections virales respiratoires [32]. Du côté du système immunitaire, la grossesse nécessite un état d'immunodépression afin de ne pas rejeter le fœtus qui est assimilé à un « corps étranger » par l'organisme de la maman. La femme enceinte est donc plus sensible aux infections [33]. Cela a été le cas avec de précédents épisodes d'infections à coronavirus

(SARS-CoV à l'origine de l'épidémie de SARS en 2003 ou le MERS-Cov) ou d'autres infections virales respiratoires comme la grippe ou la coqueluche [34].

Plusieurs publications ont décrit l'évolution clinique des femmes enceintes infectées par la COVID-19. Liu et ses collaborateurs ont rapporté une série de 15 femmes enceintes au 3ème trimestre présentant une pneumonie à COVID-19 : Les plaintes cliniques principales étaient la fièvre (86%) et la toux (60%). À la biologie, une lymphopénie était présente dans 80% des cas. Toutes les patientes ont bénéficié d'un scan thoracique à faible dose (entre 0.01 et 0.66 mGy) avec tablier abdominal de plomb qui a montré des images d'opacités en verre dépoli, avec une distribution périphérique qui semblent être pathognomoniques de la pneumonie à COVID. Toutes les patientes ont été mises sous oxygène et aucune n'a eu recours à une ventilation mécanique. Elles n'ont pas reçu de traitement antiviral ni de l'hydroxy-chloroquine mais seulement un support antibiotique pour éviter une surinfection bactérienne. En ce qui concerne l'accouchement, 73% (11/15) ont eu une césarienne et aucun nouveau-né n'a été infecté (**Hubinont et al., 2020**).

Les chercheurs de l'Imperial college de Londres (Grande-Bretagne), ont suivi 4000 femmes enceintes ayant des symptômes de COVID-19, ou une maladie confirmée par test PCR, la moitié d'entre elles suivies par des médecins britanniques et l'autre moitié par des médecins américains. Dans les données britanniques, 12% des femmes avec une COVID-19 suspectées ou confirmées, ont accouché prématurément alors que la moyenne nationale est de 7,5 %. Dans les données américaines, 15,7 % des femmes ont accouché prématurément alors que la moyenne nationale est de 10 %. Les chercheurs supposent que certains médecins pourraient avoir décidé de provoquer certains accouchements en raison de craintes sur les effets de l'infection au COVID-19 sur la mère et le bébé [32]. Selon les conclusions de cette étude, publiée dans la revue *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, toutes les femmes suivies, ayant accouché entre janvier-août 2020, ont donné naissance à un bébé en bonne santé. Il n'y a pas eu non plus d'augmentation du risque de mort-naissance ou d'insuffisance pondérale à la naissance. Toutefois, les conclusions de l'étude suggèrent qu'il y a un risque plus élevé de naissance prématurée [35].

A ce jour, aucune étude n'a rapporté de preuve de la présence de virus dans le lait maternel des femmes infectées. Concernant le nouveau coronavirus, les tests effectués sur le lait de 6 femmes infectées ont tous été négatifs. En extrapolant au virus du SARS, le test du lait maternel d'une femme ayant guéri du SARS-Cov n'a pas révélé la présence de virus, mais

des anticorps contre le virus. A l'inverse, 6 autres cas ne présentaient ni trace de virus, ni d'anticorps. A ce jour, selon la publication la plus récente de l'American Journal of Obstetrics and Gynecology, les mères qui sont en bonne santé, qui ne sont plus susceptibles d'être infectieuses, sont donc encouragées à allaiter [32].

Les données disponibles sur l'allaitement et la COVID-19 sont très peu nombreuses, mais aucun cas de transmission de l'infection via l'allaitement maternel n'a été décrit. Le risque de contamination de l'enfant semble essentiellement lié à la promiscuité avec sa mère infectée. Sur une vingtaine de prélèvements, le virus n'a été retrouvé dans le lait que dans un cas, positif vingt-quatre heures après la naissance, puis négatif au troisième jour (**Coulm et Henquell, 2020**).

Une étude statistique parue dans *Jama Pediatrics* a estimé le risque relatif d'apparition de complication chez les femmes enceintes positives au SARS-CoV-2 en comparaison à celles qui ne sont pas infectées. Une partie de cette étude (44 %) des femmes infectées ont contracté des formes asymptomatiques. Les symptômes de la COVID-19 comme la toux ou la fièvre augmentent également le risque relatif de complications pour la mère (RR : 2,56) et pour le nouveau-né (RR : 4,97). Parmi le groupe des participantes atteintes de la COVID-19, onze sont décédées dont quatre de prééclampsie, cinq d'une détérioration de leur détresse respiratoire après l'accouchement, et deux des suites de la fièvre, de la toux et de problèmes respiratoires. Les femmes enceintes positives au SARS-CoV-2 sont donc plus vulnérables face aux complications de la grossesse [36]. Les femmes enceintes positives au SARS-CoV-2 présentent une inflammation robuste au niveau du placenta avec l'activation des cellules immunitaires et des gènes stimulés par les interférons [37]. Lu-Culligan et ses collaborateurs trouvent que l'infection maternelle par le SARS-CoV-2, et la grossesse à terme et l'accouchement sont associés à une activation immunitaire à l'interface materno-foetale même en l'absence de virus détectable dans le placenta (**figure 27**) (**Lu-Culligan et al., 2021**).

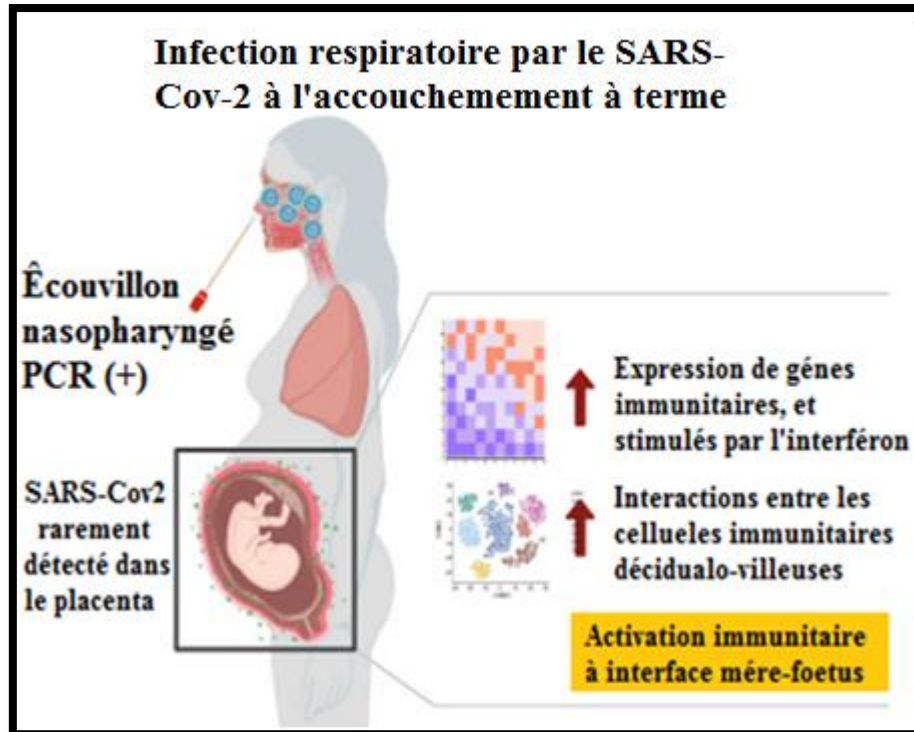


Figure 27: La COVID-19 chez les femmes enceintes et les effets indésirables sur le fœtus
(Lu-Culligan *et al.*, 2021).

III.2. Diagnostic du COVID-19

La lutte contre la pandémie de coronavirus dépend fortement de la rapidité avec laquelle une personne potentiellement exposée peut être testée et mise en quarantaine. Cependant, les techniques de diagnostic actuelles varient en termes de fiabilité et de pertinence, de sorte qu'il est nécessaire de comprendre quel test est le plus approprié pour une circonstance donnée pour éviter les faux rapports [38]. Une infrastructure de test robuste et réactive est essentielle à notre succès dans l'arrêt de la propagation du SARS-CoV-2, le virus qui cause la COVID-19. De nombreuses catégories de tests sont utilisées pour détecter le SARS-CoV-2, et leurs caractéristiques de performance varient. La sélection et l'interprétation des tests SARS-CoV-2 doivent être basées sur le contexte dans lequel ils sont utilisés, y

compris la prévalence du SARS-CoV-2 dans la population testée et l’état (signes, symptômes, contacts) de la personne testée [39]. Comme *Oguzhan Gunduz* a dit: “*Un diagnostic rapide et un isolement rapide sont les facteurs clés de la prévention de la pandémie*”

Les valeurs de diagnostic prédictives positives et négatives dépendent fortement de la prévalence du virus, du stade de l’épidémie dans le pays ou la région où les tests sont effectués et celui de la maladie chez un individu. Le moment où les tests sont effectués chez un individu, par rapport à l’apparition des symptômes, est un facteur essentiel à prendre en compte lors de la comparaison des outils de diagnostic (**figure 28**). En effet, les charges virales dans les voies respiratoires supérieures sont les plus élevées la veille et les premiers jours de l’apparition des symptômes, tandis que la tomodensitométrie thoracique et la sérologie semblent avoir des performances accrues plus tard dans la maladie. Il est essentiel de connaître les avantages et les limites de chaque outil, afin d’utiliser les tests et d’interpréter les résultats de manière adéquate (*Gala et al., 2020*).

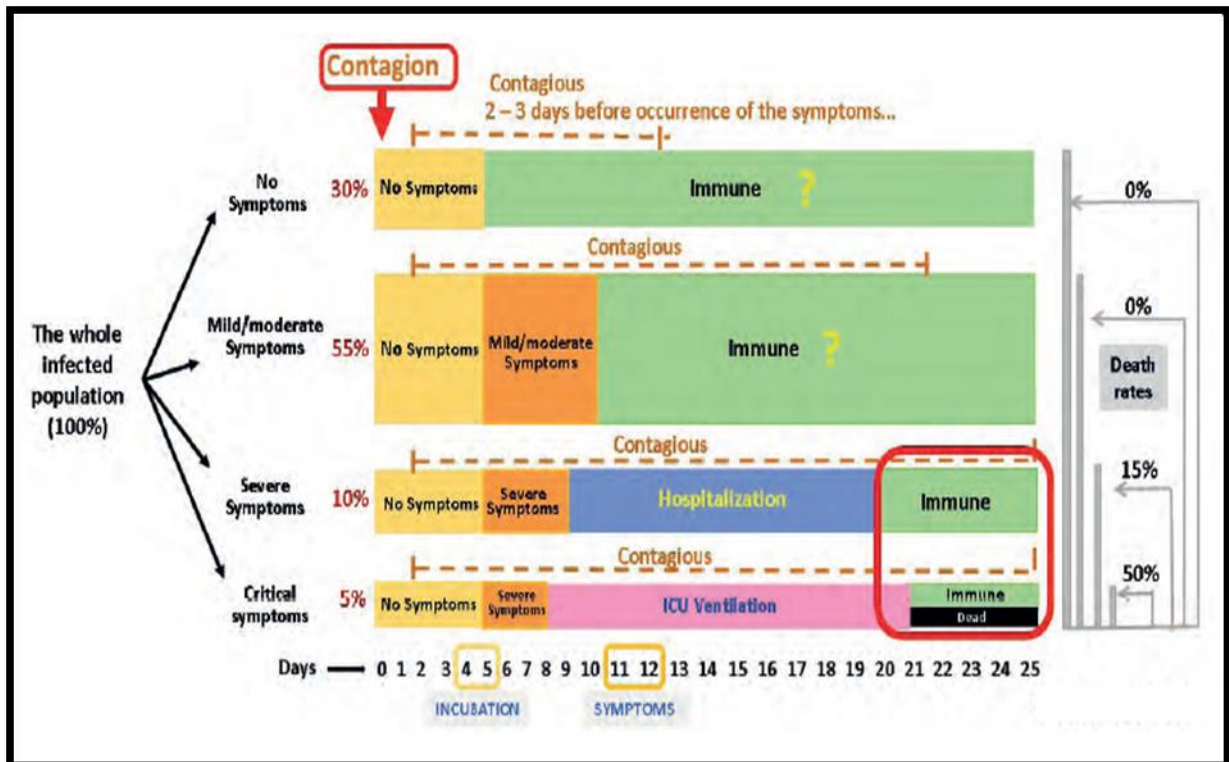


Figure 28: Distribution des cas asymptomatiques et symptomatiques dans une cohorte de patients infectés par le SARS-Cov2 [40].

Nous trouvons quelques résultats préliminaires des proportions de cas positifs pour le SARS-CoV-2 par rapport à l'ampleur du tableau clinique. Il est important de noter la durée pendant laquelle les patients restent contagieux, même s'ils se sont rétablis des symptômes et possèdent une immunité contre le virus. À titre d'observation, la population totale de la figure est en fait la population positive au coronavirus.

III.2.1. Test PCR (réaction en chaîne par polymérase)

Les tests PCR, ou tests de dépistage virologique, sont utilisés pour le diagnostic de l'infection COVID-19. Ils identifient la présence de gènes propres au SARS-CoV-2. Ils sont spécifiques et très fiables, si le prélèvement est bien réalisé. Actuellement, le dépistage de l'infection par le coronavirus repose sur la réalisation d'un test PCR (réaction en chaîne par polymérase), qui met en évidence ou non de l'ARN (acide ribonucléique) du virus dans un prélèvement nasopharyngé à l'aide d'un écouvillon inséré profondément dans les fosses nasales. Ce test permet de préciser à un instant T si la personne est porteuse ou non de gènes du virus dans cette partie du corps [41].

Il est conseillé de le faire entre 2 jours avant et 7 jours après l'arrivée des symptômes. C'est à ce moment-là que le virus est le plus important dans le corps et donc que les résultats seront les plus pertinents (**figure 29**). En général ces résultats arrivent après 24h mais dans la réalité c'est plus 48h. C'est le test à faire si vous êtes malade, mais aussi si vous êtes cas contact. Également si vous avez plus de 65 ans ou que vous présentez une comorbidité comme une maladie chronique ou de l'obésité [42].

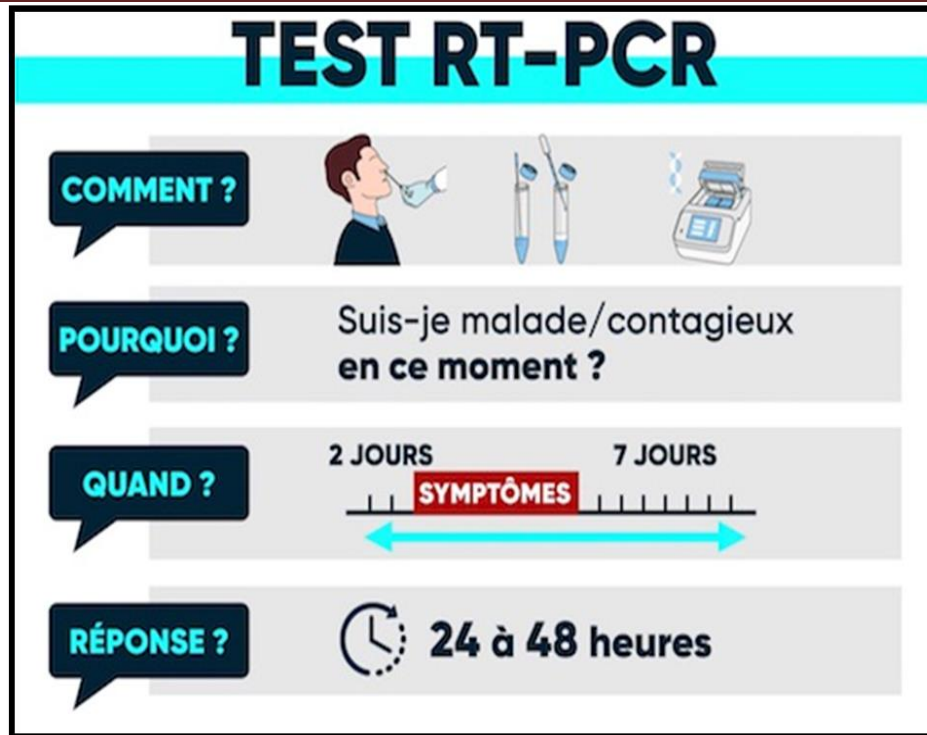


Figure 29: Le déroulement d'un Test RT-PCR [42].

La plupart des tests du COVID-19 sont aujourd'hui effectués sur du matériel génétique viral issu de prélèvements dans le nez ou le pharynx. Ils sont fondés sur un outil de biologie moléculaire désigné par le sigle RT-PCR. La PCR est une méthode de duplication (ou amplification) d'une séquence d'ADN en un très grand nombre grâce à une enzyme, la polymérase. On peut alors analyser l'ADN. Cependant, le génome du coronavirus étant sous forme d'ARN, on doit d'abord le transformer en ADN, ce que fait une autre enzyme, la transcriptase inverse (RT, pour reverse transcriptase). L'amplification démarre à partir de courtes séquences, des amorces ajoutées, complémentaires de la séquence à dupliquer. Cependant, la PCR ne peut détecter le virus que lorsqu'il est présent, et n'est d'aucune utilité quand l'épidémie est résorbée. Qui plus est, elle produit parfois des faux positifs quand les réactifs (notamment les amorces et les produits nécessaires à la duplication de l'ADN) sont contaminés. Les laboratoires du monde entier ont rapidement adapté leurs tests RT-PCR au SARS-CoV-2, en concevant des amorces appropriées, complémentaires de divers fragments de la séquence génétique du virus [43].

Au laboratoire, on utilise le «protocole de Berlin» qui a été développé et mis à disposition dans le monde entier à la mi-janvier 2020 par le professeur Christian Drosten, directeur de l'Institut de virologie de l'hôpital de la Charité à Berlin. Ce test cible le gène E et RdRp du SARS-CoV-2 (**figure 30**) (Gala *et al.*, 2020).

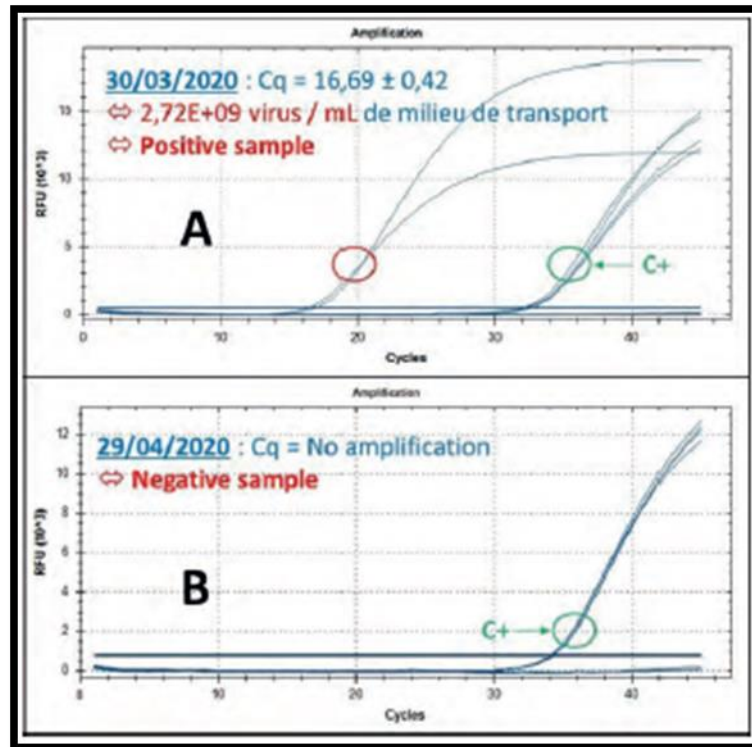


Figure 30: Résultat RT-qPCR sur le gène E du SARS-Cov-2 (Gala *et al.*, 2020).

A: résultat positif (Cycle Threshold =20). B: résultat négatif (absence de fluorescence).

III.2.2. RT-LAMP

L'amplification isotherme médiée par boucle (Lamp) est une technique développée par Notomi *et al.* en 2000. C'est une méthode d'amplification visuelle rapide, sensible et efficace des acides nucléiques. Dernièrement, cette méthode a été largement utilisée pour l'isolement du virus de la grippe, du syndrome respiratoire du Moyen-Orient-CoV, du virus du Nil occidental, du virus Ebola, du virus Zika, du virus de la fièvre jaune et d'une variété d'autres agents pathogènes. Yan *et al.* ont développé un test Lamp à transcription inverse (RT-Lamp)

pour détecter le SARS-CoV-2 chez les personnes atteintes de COVID-19. Dans une étude qui avait pour but de comparer l'efficacité de la RT-PCR et RT-Lamp a révélé que la sensibilité des deux tests est identique, mais la spécificité de cette technique est supérieure à la sérologie (Amir *et al.*, 2020).

III.2.3. Test rapide antigénique (test à IgG/IgM)

La cassette de test rapide COVID-19 IgG / IgM est un test immunochromatographique en phase solide pour la détection rapide, qualitative et différentielle des anticorps IgG et IgM dirigés contre le nouveau coronavirus 2019 dans le sang total humain, le sérum ou le plasma. Ce test ne fournit qu'un résultat de test préliminaire. Par conséquent, tout échantillon réactif avec la cassette de test rapide COVID-19 IgG / IgM doit être confirmé avec une ou plusieurs méthodes de test alternatives et des résultats cliniques [44].

Le test rapide pour le diagnostic du SARS-CoV-2 permet une détection qualitative des IgG et/ou des IgM dans le sérum, le sang total ou le plasma humain en 10 à 15 minutes environ. Les IgM et IgG sont des immunoglobulines produites par le système immunitaire pour assurer une protection contre le SARS-CoV-2. Les IgM et IgG anti-SARS-CoV-2 peuvent donc être détectées dans les échantillons des patients affectés [45].

La procédure du test est de laisser la cassette de test, l'échantillon, le tampon et / ou les contrôles s'équilibrer à la température ambiante (15-30 ° C) avant le test:

1. Retirez la cassette de test de la pochette en aluminium scellée et utilisez-la dès que possible. Les meilleurs résultats seront obtenus si le test est effectué dans l'heure.
2. Placez l'appareil de test sur une surface propre et de niveau [44].

Pour les échantillons de sérum ou de plasma: à l'aide du mini compte-gouttes en plastique de 5 µL fourni, prélever un échantillon de sérum / plasma jusqu'à ce que la ligne d'échantillonnage soit traversée comme indiqué dans l'image suivante, puis transférer l'échantillon de sérum / plasma prélevé dans le puits d'échantillon (S). Ensuite, ajoutez immédiatement 2 gouttes (environ 80 µL) de tampon échantillon dans le puits tampon (B). Évitez les bulles d'air [44].

Pour un échantillon de sang total: tenir le mini compte-gouttes en plastique de 5 μ L verticalement et transférer 1 goutte de sang total (environ 10 μ L) dans le puits d'échantillon (S) de l'appareil de test. Ensuite, ajoutez immédiatement 2 gouttes (environ 80 μ L) de tampon échantillon dans le puits tampon (B). Évitez les bulles d'air. Attendez que des lignes colorées apparaissent. Le résultat doit être lu en 10 minutes. Des résultats positifs peuvent être vus après 2 minutes. N'interprétez pas le résultat après 15 minutes (**figure 31**) [44].

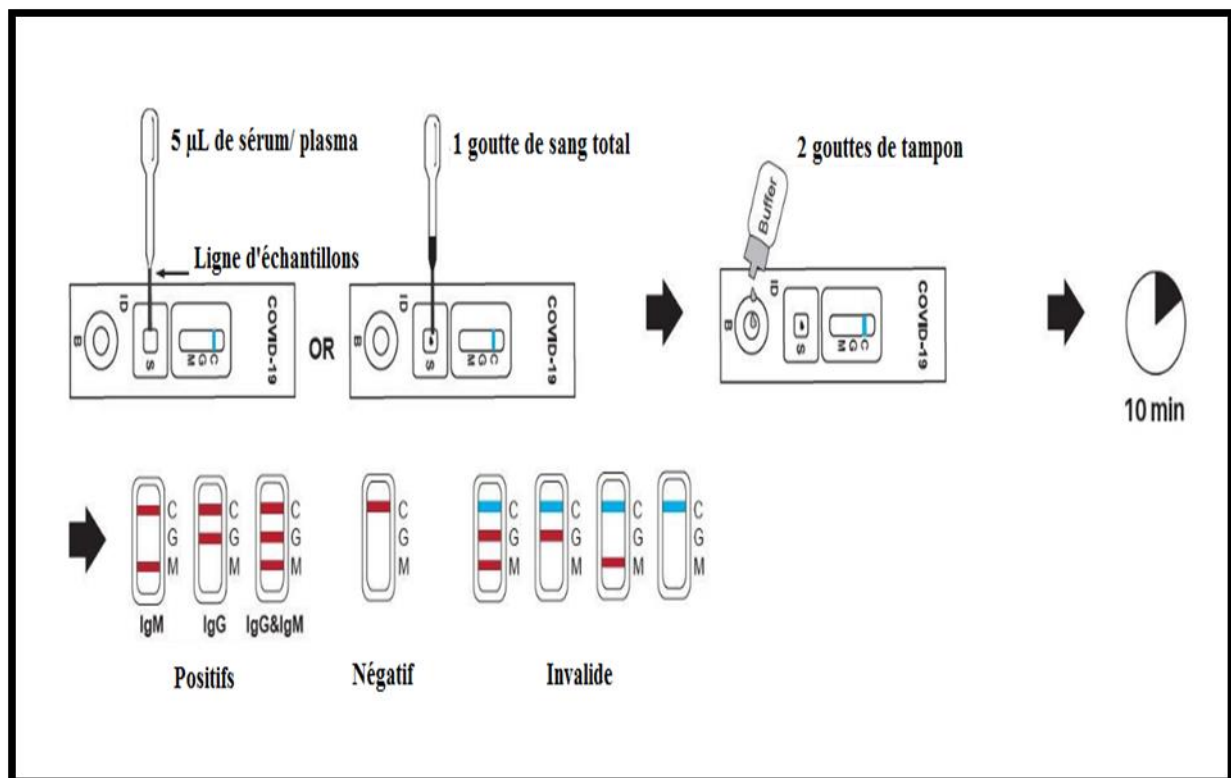


Figure 31: Les étapes de la réalisation d'un test rapide à IgG/IgM [44].

Un échantillon peut être positif si des anticorps IgM et/ou IgG sont présents. Il existe différentes cassettes pour les tests rapides. En général, pour la détection qualitative des IgG et des IgM en même temps, il y a 3 lignes différentes : une pour les IgG, une pour les IgM et une pour le contrôle. Pour être validé, ce test doit présenter une ligne positive pour le contrôle (C) (**Tableau 02**) [45].

Tableau 02: Interprétation des résultats du test rapide à IgG/ IgM [45].

Résultats	Interprétation
IgM+/IgG+	Infection récente au SARS-CoV-2.
IgM+/IgG-	Infection récente au SARS-CoV-2.
IgM-/IgG+	Infection antérieure au SARS-CoV-2.
IgM-/IgG-	Pas d'infection ou pas d'anticorps détectables pendant le début de l'infection.

III.2.4. Tests immunologiques ou tests sérologiques

Les tests immunologiques permettent de mesurer des anticorps (IgM et IgG circulants) de patients atteints de COVID. On distingue les tests dit tests ELISA et les tests immunochromatographiques. Ces derniers incluent les tests rapides de détection d'anticorps et les tests rapides de détection d'antigène. La question qui se pose est celle de l'utilisation de ces tests comme outil épidémiologique. La réponse à cette question dépend de leur fiabilité en termes de spécificité (éviter les faux positifs) et de sensibilité (éviter les faux négatifs). A ce jour, de très nombreux tests sont proposés, dont de nombreux tests chinois, avec des spécificités et des sensibilités variables mais globalement élevées. La variabilité des résultats dépend de la fenêtre immunitaire. Elle doit être adéquate, ni trop tôt ni trop tard, afin de générer un résultat qui soit interprétable (*Gala et al., 2020*).

L'utilisation d'anticorps pour le diagnostic des maladies infectieuses représente une méthode spécifique et rapide. La technique ELISA est une technique immuno-enzymatique qui permet de visualiser, à partir d'un échantillon biologique, les réactions entre un antigène – corps considéré comme étranger par l'organisme vivant – et un anticorps à l'aide d'une réaction colorée produite par un marqueur enzymatique – généralement la phosphatase

alcaline et la peroxydase – préalablement fixée à l'anticorps. La réaction colorée permet de confirmer l'identification de la bactérie isolée ou la présence du virus recherché et l'intensité de la couleur donne une indication de la quantité d'antigènes ou d'anticorps dans l'échantillon donné [42]. Ce test est à réaliser plus de 2 à 3 semaines après le début des symptômes, le test ELISA permet d'identifier, en moins d'une heure, la présence des anticorps anti-SARS-CoV-2. Une étude pilote menée en août 2020 par l'Institut Pasteur, le CNRS, l'Inserm et l'Université de Paris, confirme la fiabilité du test ELISA : les deux tests ELISA testés utilisent comme antigènes cibles la protéine N entière du SARS-CoV-2 (ELISA N) ou le domaine extracellulaire du spicule du virus (S). Cette technique permettrait de repérer les anticorps dans plus de 90 % des cas, avec un taux de faux-positifs, de 1 %, très faible (**figure 32**) [45].

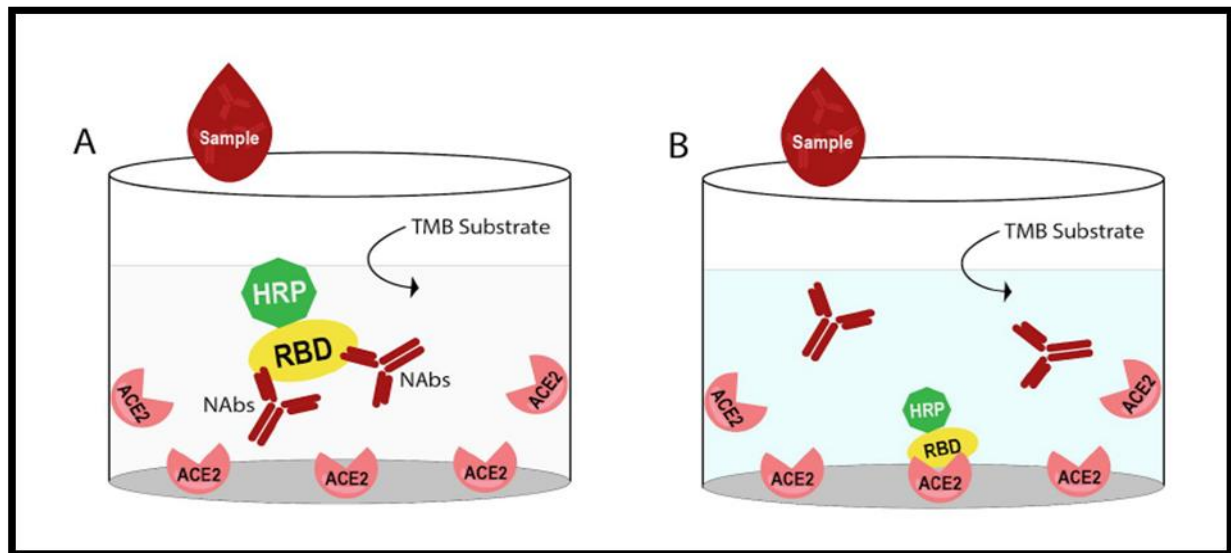


Figure 32: Détection d'anticorps neutralisant la RBD anti-SARS-CoV-2 à l'aide d'Immuno Rank TM Neutralization MICRO-ELISA [46].

Le puits ELISA (A) montre des anticorps liés au SARS-CoV-2 RBD, empêchant la liaison à l'ACE2, ce qui indique l'absence de couleur. Le puits (B) de l'ELISA montre des anticorps liés au RBD du SARS-CoV-2 qui se lient à l'ACE2 immobilisé, ce qui indique une couleur bleue.

L'organisme met plusieurs jours avant de fabriquer des anticorps, et il faut attendre 14 jours avant la date présumée d'infection pour qu'ils puissent être détectés par le test sérologique. Le test se fait à partir d'un prélèvement sanguin et permet également d'obtenir

des résultats rapidement. Test TDR (Test de Diagnostic Rapide) : il s'agit d'un test unitaire qui se fait avec le prélèvement d'une seule goutte de sang sur le doigt. Il est également réalisable en laboratoire et donne le résultat en quelques minutes [46]. Contrairement au test PCR ou tests virologiques, le TDR ne permet pas de détecter la présence du virus dans l'organisme (**figure 33**) [47]. Test TROD (Test Rapide d'Orientation Diagnostic) : ce test se fait également avec une goutte de sang et permet d'orienter le diagnostic mais non de le confirmer. Il peut être réalisé en pharmacie et doit être confirmé par un test COVID-19 de type TDR ou ELISA en laboratoire (**figure 34, 35**) [46].

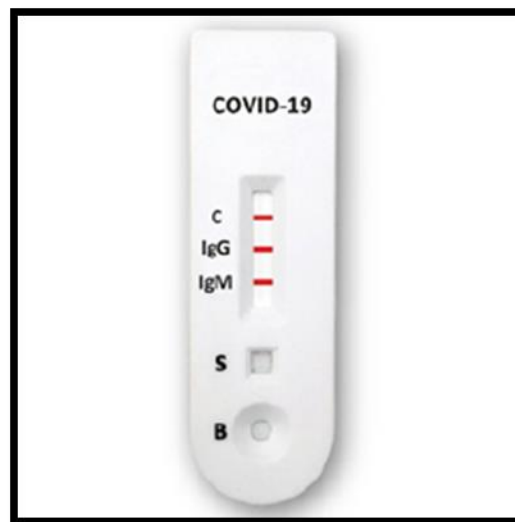


Figure 33: Test TDR, TEST BIOSYNEX COVID-19 BSS (IgG/IgM) [47].

Ce dispositif est composé de 3 barres: zone de contrôle C: indique que le volume d'échantillons est correct. Zone IgG : pour le dépistage des anticorps IgG. Zone IgM : pour le dépistage des anticorps IgM.

Le TDR aide à identifier les personnes qui ignorent qu'elles sont infectées, qu'elles aient développé de symptômes ou non. Par conséquent, pour qu'un test sérologique TDR soit efficace, c'est-à-dire pour qu'il montre un résultat pertinent, il faut attendre le moment où les anticorps commencent à être détectables. Pour cela, le TDR doit être effectué :

1. Soit au moins 7 jours après l'apparition des symptômes, pour les patients symptomatiques graves.

2. Soit au moins 14 jours après l'apparition des symptômes, pour les patients symptomatiques sans signes de gravité [47].

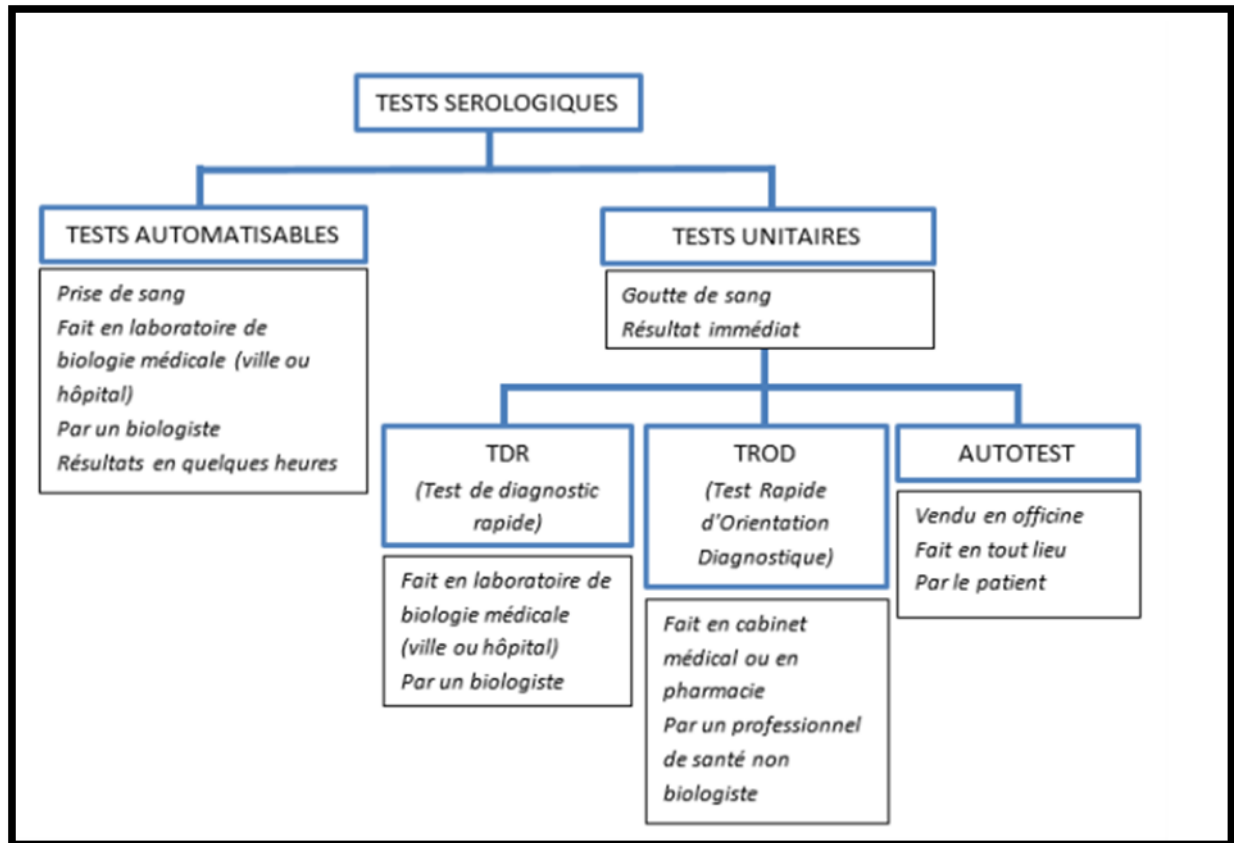


Figure 34: Les différents tests sérologiques disponibles [48].




Test RT-PCR 	RECHERCHE le matériel génétique (ou génome) du virus SARS-CoV-2 (technique la plus fiable)	PERMET un diagnostic lors de la phase aiguë de la Covid-19	RÉPOND À LA QUESTION Le patient est-il oui ou non atteint par la Covid-19 ?*	PAR prélèvements nasopharyngés (un prélèvement salivaire peut-être fait dans certains cas particuliers)
Test antigénique 	RECHERCHE les protéines produites par le virus Sars-CoV-2	PERMET un diagnostic lors de la phase aiguë de la Covid-19	RÉPOND À LA QUESTION Le patient est-il oui ou non atteint par la Covid-19 ?*	PAR prélèvements nasopharyngés
Test sérologique 	DÉTECTE des anticorps spécifiques produits par l'organisme et dirigés contre le virus	PERMET un diagnostic de rattrapage, un diagnostic étiologique à distance, une finalité de santé publique (études épidémiologique)	RÉPOND À LA QUESTION Le patient a-t-il déjà rencontré le virus et a-t-il fabriqué des anticorps ?	PAR prélèvements sanguins (prise de sang ou goutte de sang prélevée au bout du doigt)

Figure 35: Caractéristiques et objectifs des tests RT-PCR, antigéniques et sérologiques [49].

III.2.5. Le scanner

Les recommandations sur la pratique des examens d'imagerie pulmonaire dans la COVID-19 s'affinent au fur et à mesure de l'accumulation des connaissances. Pas d'évolution majeure, mais des précisions, depuis les premières propositions de la Société d'imagerie thoracique (SIT). Le scanner sans injection reste l'examen clé lors de la phase initiale chez un patient ayant une infection suspectée ou confirmée et des signes de mauvaise tolérance respiratoire. Il trouve également sa place dans le suivi à moyen terme. L'angioscanner est, lui, essentiellement indiqué en cas d'aggravation secondaire. Quant à la radiographie et à l'échographie, leurs indications sont majoritairement réservées aux patients de réanimation (figure 36) [50].

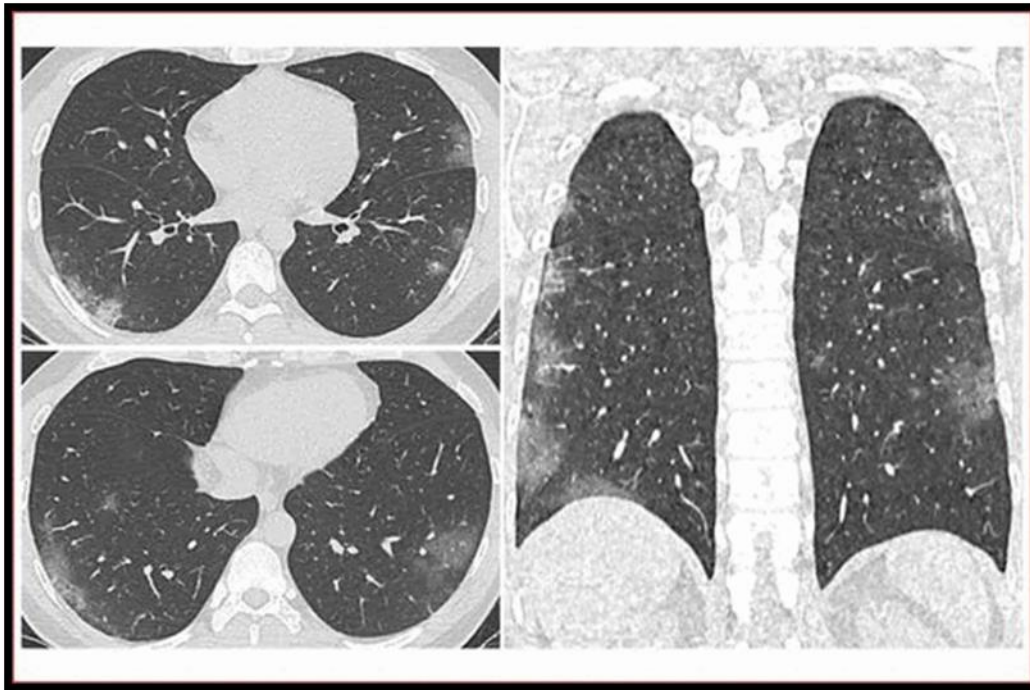


Figure 36: Illustration de l'aspect typique de pneumopathie COVID-19 [50].

Formation de plages de verre dépoli bilatérales multifocales, à prédominance sous-pleurale et postérieure.

Plusieurs publications ont rapidement décrit des images pulmonaires scanographiques compatibles avec une infection à SARS-COV-2. Des images périphériques en verre dépoli, souvent bilatérales et prédominant aux bases, des consolidations alvéolaires ou parenchymateuses, ou des opacités nodulaires ont été proposées comme «caractéristiques» de la maladie (**figure 37**). Les performances diagnostiques du CT ont été plus formellement évaluées dans deux études Chinoises, avec comme référence le frottis nasopharyngé. Dans une première série de 1014 patients COVID-19 confirmés, la sensibilité du CT a été de 97 % (IC 95 % : 95-98), avec une spécificité de 25 % (IC 95 % : 22-30). Dans une deuxième observation plus limitée, des lésions « caractéristiques » ont été mises en évidence chez 50 patients sur 51 positifs pour SARS-CoV-2, correspondant à une sensibilité de 98 % (IC 95 % : 90-100). Dans une troisième publication, l'analyse des images de CT par intelligence artificielle a permis de différencier une pneumonie classique d'une infection COVID-19 avec

une sensibilité de 90 % (IC 95 % : 83-94), et une spécificité de 96 % (IC 95 % : 93-98) (Kherad *et al.*, 2020).

Selon une dernière étude, les infiltrats retrouvés chez des patients COVID-19 peuvent être différenciés de ceux occasionnés par d'autres infections virales. Concernant la valeur pronostique du CT, peu d'études l'ont évaluée. Selon une étude parue dans JAMA, l'étendue des lésions au CT n'était pas corrélée au risque d'admission aux soins intensifs. Dans une étude réalisée aux urgences de l'Hôpital de La Tour (communication personnelle, en cours de revue), le CT n'a eu que peu d'impact sur l'orientation des patients. Dans un collectif de 155 cas, aucun patient présentant un CT positif mais une PCR négative n'a dû être hospitalisé (Kherad *et al.*, 2020).

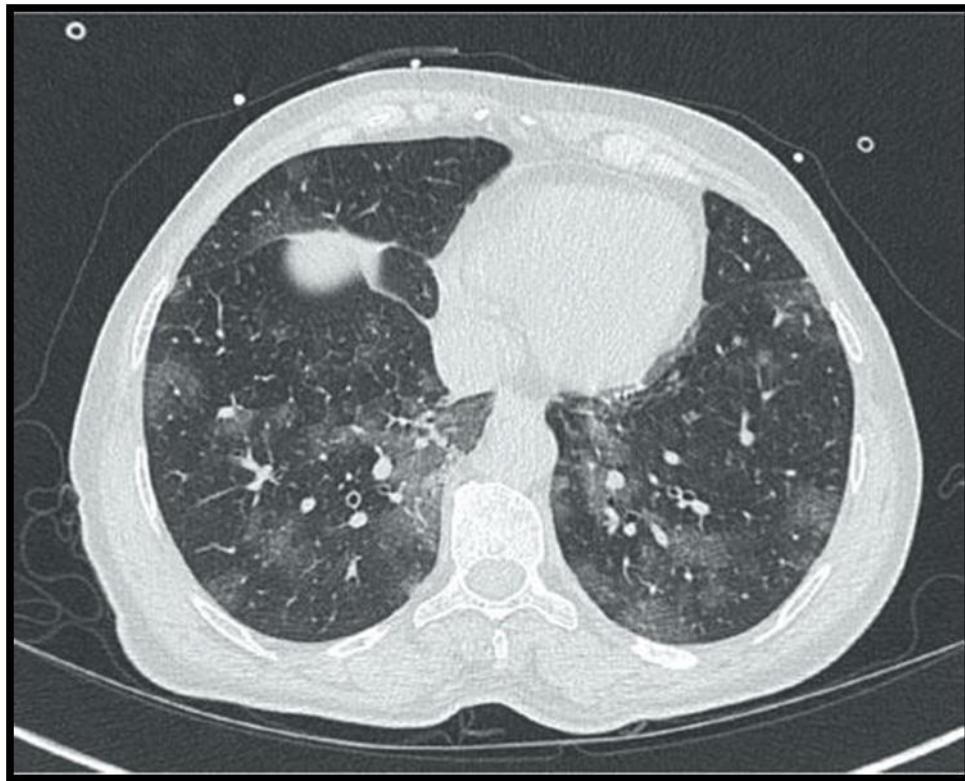


Figure 37: Images caractéristiques du COVID-19 au CT-scan (Kherad *et al.*, 2020).

III.3. Thérapie de la COVID-19

Le virus SARS-CoV-2 a provoqué une pandémie qui a subjugué le monde. Bien qu'il soit correct dans une certaine mesure, il est important de savoir comment faire face aux urgences sanitaires pour atténuer son impact. Au cours des infections, les manifestations cliniques et biologiques reflètent l'équilibre du pouvoir entre la virulence de l'agent pathogène et la réponse immunitaire de l'hôte. Mais dans certains cas, comme la COVID-19, par son pouvoir pathogène, il s'échappera à la défense de notre organisme, notre corps s'affaiblit et la seule solution est de recourir aux différents types de médicaments (**figure 38**). Les virus sont plus difficiles à combattre que les bactéries, car le nombre de virus différents dépasse le nombre total de tous les autres micro-organismes. Jusqu'à présent, il s'est avéré difficile de développer des médicaments capables de tuer le virus sans tuer les cellules parasitées.

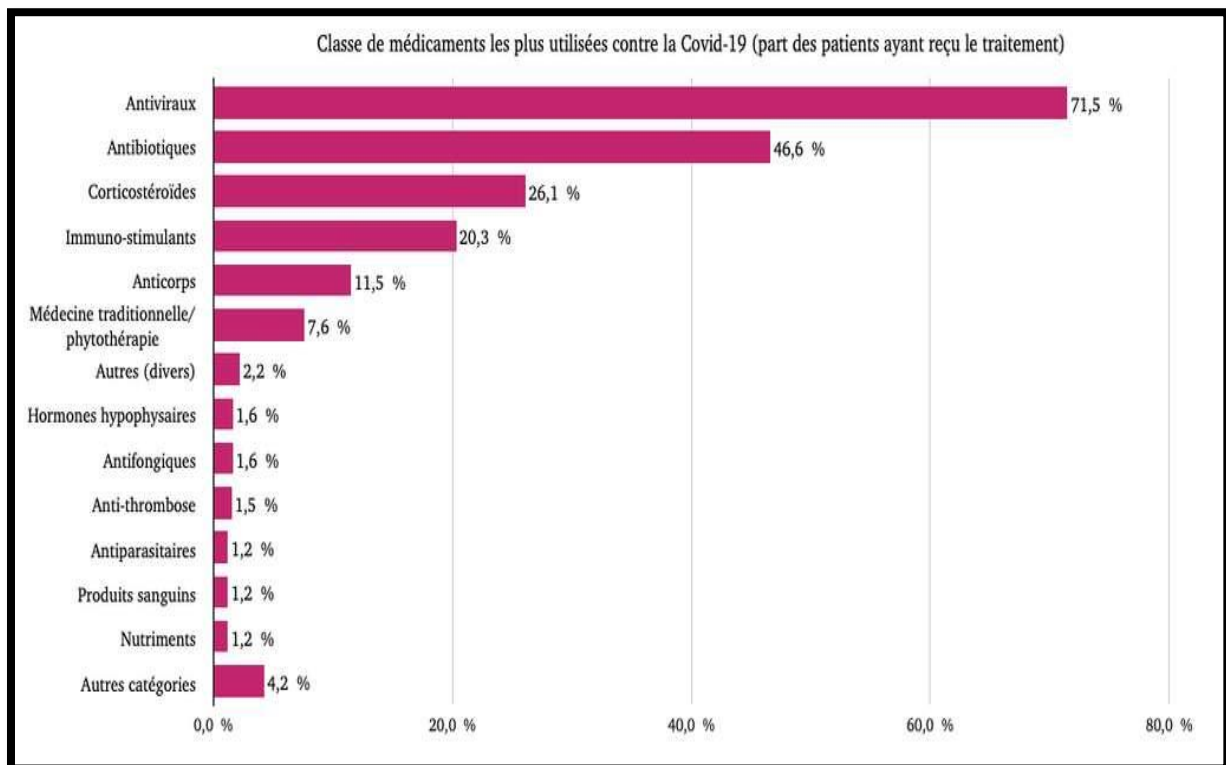


Figure 38: Les classes de médicaments les plus fréquemment utilisées contre la Covid-19

[51].

III.3.1. Les médicaments antiviraux

Les antiviraux sont le type de traitement le plus utilisé : 71,5 % des patients en ont reçu [51]. La liste des médicaments antiviraux est longue mais, on a beaucoup entendu parler de la chloroquine, utilisée contre la malaria, et de son dérivé, l'hydroxychloroquine, utilisée contre le lupus ou la polyarthrite rhumatoïde. L'intérêt a été ravivé à la mi-février quand des chercheurs chinois ont suggéré qu'elles avaient une activité antivirale sur le SARS-CoV-2 *in vitro* [52].

La chloroquine est un médicament indiqué dans le traitement et la prévention du paludisme (malaria) mais aussi en rhumatologie et en dermatologie pour traiter la polyarthrite rhumatoïde et certains lupus. Elle existe sous forme de comprimés et s'administre par voie orale. La chloroquine est commercialisée seule sous le nom de Nivaquine® et en association avec du Proguanil chlorhydrate sous le nom de Savarine®. La chloroquine a été découverte en 1934 par des chercheurs allemands. L'hydroxychloroquine est une molécule dérivée de la chloroquine dont la structure est chimiquement proche, les propriétés sont communes mais l'hydroxychloroquine ne possède pas d'indication dans le traitement du paludisme en France. Elle est utilisée depuis de nombreuses années dans le traitement de certaines pathologies auto-immunes sous le nom de Plaquenil® [53]. En février 2020, au début de la diffusion du virus de la COVID dans le monde, des articles soulèvent l'intérêt de l'hydroxychloroquine pour empêcher le SARS-CoV-2 de pénétrer les cellules et donc de se propager. Le Pr *Didier Raoult*, infectiologue à Marseille, a dit que "le traitement par l'hydroxychloroquine est significativement associé à la réduction/disparition de la charge virale chez les patients COVID-19 [53].

Sur la base de ces données expérimentales, une vingtaine d'essais cliniques évaluant l'efficacité de la chloroquine ou l'hydroxychloroquine dans la COVID-19 ont démarré en Chine, évaluant des schémas posologiques variables. Dès le mois de février 2020, des résultats préliminaires très positifs obtenus sur une centaine de patients ont été annoncés, sans qu'il s'agisse d'une analyse intermédiaire formalisée, ni qu'un rapport détaillé de ces résultats ne soit publié. En France, une étude pilote publiée mi-mars 2020 a évalué l'effet de l'hydroxychloroquine chez des patients atteints de COVID-19. Cette étude non randomisée, avait pour critère de jugement principal la présence de virus au niveau naso-pharyngé 6 jours après l'inclusion. Le résultat principal est une proportion de patients chez qui le virus n'est

plus détecté plus importante dans le groupe hydroxychloroquine (600 mg/j pendant 10 jours) que dans le groupe contrôle (70 % vs 12,5% ; $p = 0.001$). Par ailleurs, les 6 patients ayant reçu l'association hydroxychloroquine-azithromycine avaient des prélèvements négatifs dès J5 [54].

Il est admis que l'enzyme de conversion de l'angiotensine-2 (ACE2) est un récepteur fonctionnel du SARS-COV qui peut faciliter l'entrée du virus dans les cellules de l'hôte en se liant à la protéine de pointe (S) du virus. Par conséquent, bloquer cette liaison, semble être une piste prometteuse pour traiter une infection virale, comme le SARS-CoV-2. En effet, en raison de son effet inhibiteur sur l'ACE2, il semble être un puissant inhibiteur de l'infection par le SARS-COV2. Il a été démontré que le SARS-COV-2 pénètre dans les cellules épithéliales de la muqueuse buccale via le récepteur essentiel ACE2, et qu'*in vitro* la chloroquine peut inhiber la fusion de l'ACE2 et du virus aux stades d'entrée et de post-entrée (**figure 39**). Outre l'activité antivirale, la chloroquine a une activité de modulation immunitaire, qui peut renforcer synergiquement son effet antiviral *in vivo* (**Traore et al., 2020**). Les principales contre-indications à l'utilisation de la chloroquine sont : l'hypersensibilité à la chloroquine, les affections de la rétine (rétinopathies), l'allergie au gluten (maladie cœliaque), pendant la grossesse et l'allaitement [53].

L'Algérie est l'un des pays les plus touchés en Afrique par le nouveau coronavirus. Au total, 8 503 cas et 609 décès y ont été officiellement recensés depuis le 25 février. Depuis la fin mars, des milliers d'Algériens contaminés ont reçu un traitement à base d'hydroxychloroquine, selon le docteur *Djamel Fourar*, porte-parole du comité scientifique de suivi de l'évolution de la pandémie [55].

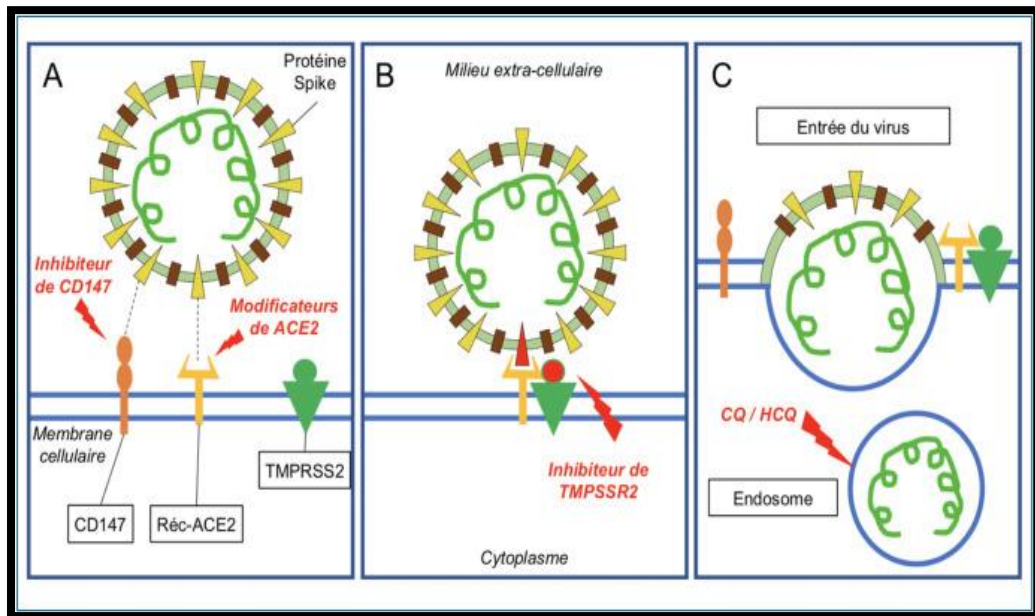


Figure 39: Mécanisme d'action de la chloroquine (CQ) et l'hydroxychloroquine (HCQ) sur le récepteur ACE2 (Rousseau *et al.*, 2020).

A. Le virus et ses deux récepteurs membranaires possibles sur les cellules cibles. La protéine Spike se fixe principalement sur le récepteur ACE2 mais pourrait également se fixer à la protéine CD147 (ou EMMPRIN pour (Extracellular Matrix Metallo Proteinase Inducer). Ces deux récepteurs constituent des cibles thérapeutiques potentielles.

B. La reconnaissance d'ACE2 est dynamique. Après fixation de Spike sur le récepteur ACE2 (Angiotensine Conversion Enzyme 2), le récepteur de la sérine protéase TMPRSS2 (Transmembrane serine protease 2) se fixe à ACE2 et modifie la forme de Spike, facilitant l'entrée dans la cellule. TMPSSR2 constitue également une cible thérapeutique potentielle. La protéine transmembranaire CD147 pourrait faciliter la fixation du virus sur la membrane des cellules cibles en interagissant avec la protéine Spike.

C. Entrée du virus dans la cellule, par fusion membranaire, avec transfert du matériel génétique dans un endosome. L'acidification de l'endosome, nécessaire à sa maturation et au relargage du génome viral dans le cytoplasme, est inhibée par la chloroquine (CQ) et l'hydroxychloroquine (HCQ).

III.3.2. Les interférons

Les interférons alpha et bêta (interférons de type I) sont des glycoprotéines recombinantes à activité antivirale et immunorégulatrice qui activent les cellules NK et les lymphocytes. D'après une étude récente, les formes graves de l'infection à SARS CoV-2, caractérisées par une charge virale sanguine persistante et une réponse inflammatoire exacerbée, semblent être directement liées à un déficit d'interférons de type I et provoquées par le facteur nucléaire transcriptionnel NF- κ B. Un essai ouvert, randomisé, de phase 2 a examiné l'effet de l'interféron bêta-1b associé au traitement par Lopinavir/Ritonavir (figure 40) (Couvreur et Louvard, 2021).

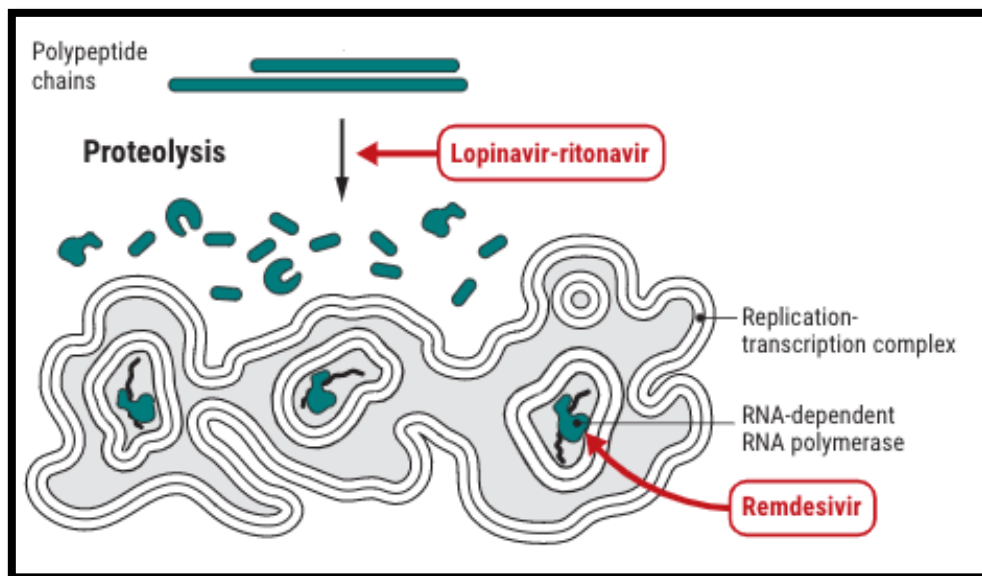


Figure 40: Combinaison de deux médicaments le Lopinavir et le Ritonavir [56].

Ces médicaments inhibent l'enzyme protéase dont le virus a besoin pour cliver de longues chaînes polypeptidiques lors de l'assemblage de nouveaux virus. Le lopinavir et le ritonavir inhibent efficacement la protéinase de type 3C, qui joue un rôle clé dans le traitement des polyprotéines virales et constitue une option thérapeutique puissante possible contre le SARS-CoV-2 (Kumar et Al Khodor, 2020).

La trithérapie a été associée à une réduction significative de la durée de l'excrétion virale (prélèvement nasopharyngé négatif) ainsi qu'à l'atténuation des symptômes et de la durée du séjour à l'hôpital. Cependant, les patients inclus dans l'étude étaient atteints d'une forme légère à modérée de la maladie et aucune mortalité n'a été enregistrée, ni dans le groupe témoin, ni dans le groupe traité et il n'est pas sûr que des résultats similaires puissent être obtenus dans les populations de patients présentant une COVID-19 grave. Par ailleurs, le traitement par interférons n'est pas dépourvu d'effets secondaires importants. D'autre part, une autre étude a montré que les interférons pouvaient stimuler l'expression des voies d'entrée du virus (c'est-à-dire: ACE2 et son co-facteur TMPSS2) et il n'est donc pas exclu que le SARS-CoV-2 puisse exploiter cette régulation positive de l'ACE2 pour renforcer l'infection (**Couvreur et Louvard, 2021**).

III.3.3. Les antibiotiques

Comme on la déjà vu dans la figure 42, 46.6 % des cas COVID-19 sont traités par antibiotiques. Les antibiotiques n'agissent pas contre les virus, mais seulement contre les bactéries. Le SARS-Cov-2 est un virus et, par conséquent, les antibiotiques ne doivent pas être utilisés comme moyen de prévention ou de traitement. Cependant, si vous êtes hospitalisé pour la COVID-19. Vous pouvez recevoir des antibiotiques, car une co-infection bactérienne est possible ou encore appelée septicémie [57].

La septicémie et le choc septique sont des complications potentiellement mortelles d'une infection qui sont associées à une morbidité et une mortalité élevées chez les adultes et les enfants. Le remplissage vasculaire est considéré comme une intervention cruciale pendant le traitement initial de la septicémie [58]. 70 % des patients hospitalisés pour cause de COVID reçoivent des antibiotiques mais le bénéfice de l'antibiothérapie n'étant pas toujours conforme à l'attendu, il semble que les antibiotiques devraient être réservés uniquement aux situations qui le nécessitent. Parmi les antibiotiques utilisés, les céphalosporines de cinquième génération pourraient avoir une place dans les traitements des surinfections liées au SARS-CoV-2 (**Bertholom, 2021**).

III.3.4. Les corticoïdes

La cortisone est utilisée par des millions de gens depuis 70 ans. C'est un médicament qui agit pour diminuer l'inflammation, quelle qu'en soit l'origine. Il y a dans le monde des millions de personnes asthmatiques ou souffrant de rhumatismes articulaires qui prennent tous les jours des corticoïdes. Les corticoïdes n'agissent pas directement sur le coronavirus: ils vont prévenir l'inflammation produite par le virus, ou si cette inflammation est déjà survenue, vont en diminuer l'intensité et en raccourcir la durée. Mais ça n'est absolument pas un traitement préventif, on ne doit pas le prendre si on n'a pas de symptômes [59].

Les récentes publications sur l'utilisation de la dexaméthasone et des corticoïdes dans le traitement du COVID-19, dont l'étude Recovery et la méta-analyse de l'OMS, ont été prises en compte par le Haut Conseil de la santé publique (HCSP). Les résultats préliminaires démontrent l'utilité et l'efficacité de la dexaméthasone dans le traitement de certains patients atteints du COVID-19 [60]. Le mécanisme d'action des glucocorticoïdes dans l'infection à SARS-CoV-2 serait celui d'une atténuation d'une réponse immunitaire excessive pouvant conduire à un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) et à une défaillance multi-organique [61].

III.3.5. Traitement immunologique

Plusieurs équipes dans le monde s'intéressent à des molécules capables de contrer une sur-réaction du système immunitaire, soit les "orages de cytokines", une poussée inflammatoire brutale à l'origine de la dégradation de l'état de santé des patients sévères et de l'apparition d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë [62].

Les amino-bisphosphonates tels que l'acide zolédronique (ZA) peuvent éventuellement améliorer ou prévenir la maladie COVID-19 sévère par au moins trois mécanismes distincts: le premier en tant qu'immunostimulant qui pourrait stimuler l'expansion des cellules T $\gamma\delta$, importantes dans la réponse aiguë dans le poumon; le deuxième en tant que modulateur DC, limitant leur capacité à n'activer que partiellement les lymphocytes T; et le dernier en tant qu'inhibiteur de prénylation de petites GTPases dans la voie endosomale de la DC pour

empêcher l'expulsion de lysosomes contenant des virions de SARS-CoV-2 (Brufsky *et al.*, 2020).

Les immuno-modulateurs comme : Le tocilizumab: un anticorps monoclonal antagoniste du récepteur de l'IL-6, a été utilisé dans de petites séries de cas graves de la COVID-19 avec des premiers rapports de succès. Un rapport sur 21 patients a montré que l'utilisation de tocilizumab, a été associée à une amélioration clinique chez 91 % des patients. L'absence d'un groupe témoin limite l'interprétation de l'effet spécifique du médicament et justifie la prudence jusqu'à ce que des données plus rigoureuses ne soient disponibles. Le sarilumab: un autre antagoniste du récepteur de IL-6, est étudié dans un essai multicentrique, en double aveugle, réalisée par Sanofi, chez des patients hospitalisés souffrant d'une COVID-19 grave. D'autres anticorps monoclonaux ou agents immunomodulateurs sont en cours d'essais cliniques avec le bévacizumab, le fingolimod et l'éculizumab [63].

III.3.6. Thérapie plasmatique

Une thérapie plasmatique de convalescence peut être administrée aux personnes atteintes de COVID-19 qui sont à l'hôpital et qui sont au début de leur maladie ou qui ont un système immunitaire affaibli. La thérapie plasmatique de convalescence peut aider les personnes à se remettre du COVID-19. Cela peut diminuer la gravité ou raccourcir la durée de la maladie. Les données de plusieurs essais cliniques, études et un programme d'accès national suggèrent que le plasma de convalescence avec des niveaux élevés d'anticorps peut réduire la gravité ou raccourcir la durée du COVID-19 chez certaines personnes lorsqu'il est administré au début de la maladie ou chez ceux dont le système immunitaire est affaibli [64].

III.3.7. Anticoagulant

Dans une analyse observationnelle rétrospective utilisant les données des dossiers médicaux électroniques de 5 hôpitaux new-yorkais, ils ont examiné précisément l'association entre la prise d'anticoagulants (en prophylaxie ou en traitement d'une thrombose) et la mortalité, le recours à l'intubation et les saignements majeurs survenus à l'hôpital chez des

patients atteints de COVID-19. Au total, 4.389 patients âgés en médiane de 65 ans ont été inclus dans cette étude: 34,9% n'avaient pas reçu d'anticoagulant (contrôle), 20,5% en avaient bénéficié en traitement car ils présentaient une thrombose (groupe thérapeutique), et 44,6% en avaient reçu dans les 2 jours suivant leur admission à l'hôpital en prophylaxie (groupe prophylaxie). Près d'un quart des patients (24,4%) sont décédés: 25,6% du groupe contrôle, 21,6% du groupe thérapeutique et 28,6% du groupe prophylaxie. L'anticoagulation administrée en thérapeutique et en prophylaxie était associée à une mortalité hospitalière diminuée de 47% et 50% respectivement, par rapport à l'absence d'anticoagulation [65].

III.3.8. Les compléments alimentaires

Dans l'espoir de limiter les symptômes du COVID-19, voire d'éviter des formes graves, de nombreux traitements ont été testés. Tous ne rencontrent pas le succès espéré et la recherche d'approches utiles continue. Parmi les pistes suggérées par certains médecins, le zinc et la vitamine C, qui sont souvent promus pour renforcer l'immunité. Ces deux approches n'ont toujours pas prouvé leur efficacité [66].

Certains minéraux, vitamines, et acides gras spécifiques ont un rôle clé à jouer. Les chercheurs citent en particulier, la vitamine C, la vitamine D, le zinc et un acide gras oméga-3 présent dans le poisson, l'acide docosahexaénoïque, également connu sous le nom de DHA, comme essentiels pour la fonction immunitaire. Les rôles joués par la vitamine C et la vitamine D dans l'immunité sont en effet particulièrement bien documentés: la vitamine C joue un rôle dans plusieurs aspects de l'immunité, y compris la croissance et la fonction des cellules immunitaires et la production d'anticorps; les récepteurs de la vitamine D sur les cellules immunitaires affectent également leur fonction. En clair, la vitamine D favorise notre réponse aux infections. Nos apports alimentaires en vitamines C et D ne sont généralement pas suffisants, soulignent les chercheurs. Ce qui réduit notre résistance aux infections [67].

III.3.9. L'oxygénothérapie

L'oxygénothérapie est définie comme un traitement médical ayant pour but de délivrer de l'oxygène à une personne qui en a besoin par les voies respiratoires, via une sonde nasale,

un masque ou grâce à un caisson prévu à cet effet. Parmi les malades atteints de la COVID-19, certains nécessitent une assistance en oxygène pour les aider à mieux respirer, on parle alors de patients oxygéno-requérants. "L'objectif de l'oxygénothérapie est de maintenir une saturation sanguine en oxygène (SpO₂) chez le patient à plus de 92%" explique la Haute Autorité de Santé (HAS) dans son communiqué du 9 novembre. La saturation en oxygène représente la quantité d'hémoglobine oxygénée dans le sang. Elle sert à évaluer rapidement les fonctions respiratoires d'un patient. Les valeurs "normales" se situent entre 95 et 100% [68].

L'oxygénothérapie nécessite un ensemble de matériel tel qu'une bouteille d'oxygène, tubulaire avec lunette à O₂, les différents masques (haute concentration, normal et aérosol) et une petite bouteille d'eau spécifique O₂ pour prise murale dans les chambres des patientes, indique Marion Doré, infirmière [68].

III.3.10. Transplantation pulmonaire

Les patients atteints d'insuffisance pulmonaire grave et potentiellement mortelle secondaire au SDRA (Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë) peuvent être traités pendant des périodes remarquablement longues et reprendre une vie significative et active. La COVID-19 entraîne le SDRA chez de nombreux patients. Le mécanisme sous-jacent de la lésion pulmonaire induite par COVID-19, ses comorbidités systémiques associées et sa capacité de récupération sont encore incomplètement compris à l'heure actuelle. En tant que telle, la transplantation pulmonaire ne doit être envisagée que dans un groupe très restreint de patients atteints de SDRA lié au COVID-19 (voir corrélation âge et la bonne santé). L'effet final et les résultats de l'offre de cette thérapie salvatrice dans cette population restent inconnus (Cypel et Keshavjee, 2020).

III.4. Vaccin et vaccination COVID-19

Les vaccins ne datent pas d'hier. Déjà avant notre ère, les Chinois s'essayaient à combattre la variole, en inoculant à des personnes saines des broyats de pustules de malades. Mais c'est à la fin du siècle dernier que la vaccination fut vraiment comprise, avec les travaux d'Edward Jenner et Louis Pasteur. Depuis, elle permet chaque année de sauver des milliers de

vie [69]. Le principe de la vaccination est toujours le même: il s'agit de présenter un pathogène (virus, parasite ou bactérie) à notre système immunitaire afin qu'il apprenne à le reconnaître et à fabriquer des anticorps spécifiques qui seront prêts à le neutraliser. Le vaccin va permettre le développement de cellules immunitaires "mémoires", capables de reconnaître immédiatement l'agent pathogène s'il venait à infecter l'individu par la suite. En réalité ce sont des protéines de surface sur l'agent infectieux qui vont déclencher la réponse immunitaire [70].

Les essais cliniques comportent trois étapes. La première, menée sur quelques dizaines de volontaires, permet de s'assurer que le vaccin est sûr et n'entraîne pas d'effets secondaires sévères. On y teste plusieurs doses. La deuxième phase clinique, conduite sur un échantillon plus large (environ 200 personnes), permet de vérifier que les personnes vaccinées produisent bien les anticorps recherchés pour lutter contre la maladie. La troisième phase, menée généralement sur 30 000 à 50 000 personnes, teste l'efficacité du vaccin sur le terrain en conditions réelles [71].

La vaccination contre la COVID-19 peut jouer un rôle important dans le rétablissement d'une vie normale. Les chercheurs en pharmacothérapies et en biotechnologie ont conçu différents types de vaccin contre la maladie COVID-19. Alors que les campagnes de vaccination vont bon train dans plusieurs pays du monde, des questions se posent : quels sont les différents types de vaccin contre la maladie COVID-19 mis sur le marché ? Et quel vaccin choisir pour protéger et/ou défendre son organisme contre la COVID-19 ? (**Tableau 02**).

III.4.1. Le vaccin Pfizer/BioNTech

Issu d'une collaboration entre le laboratoire américain Pfizer et l'allemand BioNTech, le vaccin « BNT162 b2 » est créé le 18 novembre 2020. Il aura fallu seulement 10 mois aux laboratoires pour le fabriquer, un temps record. Contrairement aux vaccins classiques, le vaccin de Pfizer/BioNTech fonctionne à « ARN messenger », un procédé jusqu'alors jamais utilisé dans l'histoire des vaccins commercialisés, mais dont l'avantage premier est d'être facilement reproductible. Au lieu d'injecter une partie du virus (procédé classique du vaccin), on va injecter un fragment ARN messenger (matériel génétique du virus) qui va reproduire les protéines virales, appelées « Spikes », une fois dans l'organisme. Ainsi, une fois introduit, le

corps se défendra en produisant des anticorps qui répondront à cette nouvelle présence de protéines virales. S'ils se retrouvent en contact une nouvelle fois avec ces protéines, les anticorps sauront se défendre seuls. Le 31 décembre, l'OMS avait aussi accordé au vaccin Pfizer/BioNTech sa première homologation d'urgence, facilitant ainsi la voie aux pays qui souhaitent l'utiliser rapidement [72].

III.4.2 Le vaccin Moderna

Créé par une entreprise de biotechnologie américaine Moderna Therapeutics, le vaccin Moderna est très similaire au vaccin Pfizer/BioNTech. Il fonctionne aussi à ARN messager et a récemment démontré une efficacité frôlant de 95%. Jusqu'ici, les effets indésirables, les mêmes que le Pfizer/BioNTech qui sont: la fatigue, les maux de tête, les douleurs musculaires, pouvant durer deux à trois jours. L'agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux (Food and Drug Administration) a autorisé le vaccin aux Etats-Unis le 18 décembre [73].

III.4.3. Le vaccin AstraZeneca

AstraZeneca est un groupe pharmaceutique issu de la fusion d'Astra et Zeneca, des entreprises suédoise et britannique respectivement. AstraZeneca a conçu, en collaboration avec une équipe de scientifiques de l'université d'Oxford, un vaccin contre la COVID-19. La formule mise au point, qui utilise un adénovirus de chimpanzé, porteur de la protéine S du coronavirus, est efficace à 76 % contre les formes sévères de la maladie. Le vaccin est autorisé par l'Agence européenne des médicaments le 29 janvier 2021 [74]. Ce vaccin, est à vecteur viral. Il ne se traduit non pas par une injection d'ARN messager mais par un tiers virus, modifié pour transporter une séquence d'ARNm qui code les fameuses protéines virales « spikes » et contre lesquelles des anticorps seront rapidement fabriqués par l'organisme [69].

III.4.4. Le vaccin Sputnik V

Développé par le Centre national de recherches en épidémiologie et microbiologie du ministère de la Santé russe (Centre Gamaleya) et financé par le Fonds d'investissement direct russe (RDIF) [69]. Sputnik V est le premier vaccin enregistré au monde basé sur la plateforme de vecteurs d'adénovirus humains bien étudiée. Sputnik V est déjà enregistré dans plus d'une 65 de pays du monde. Selon les résultats de l'analyse de 3,8 millions de Russes vaccinés, l'efficacité du vaccin Sputnik V est de 97,6 %. Sputnik Light est le premier composant (sérotypé d'adénovirus humain recombinant numéro 26 (rAd26)) du vaccin Sputnik V, le premier vaccin enregistré au monde contre le coronavirus, un vaccin à dose unique [71].

III.4.5. Le vaccin Novavax

Actuellement en essai clinique de phase 3, le vaccin NVX-CoV2373 développé par la société américaine Novavax a montré une efficacité de près de 90% contre la COVID-19, et des résultats jugés satisfaisants contre certains variants du virus. Le vaccin Novavax est basé sur la technologie des protéines recombinantes, aussi appelé sous-unitaire : il contient la protéine Spike du SARS-CoV-2 (qui permet au virus de pénétrer dans nos cellules) et un adjuvant à base de saponine. "La protéine purifiée est encodée par la séquence génétique de la protéine Spike du SARS-CoV-2 et produite dans des cellules d'insectes, explique la société dans un communiqué paru le 28 janvier 2021. Elle ne peut pas causer la COVID-19 ni se répliquer". Le vaccin Novavax se conserve dans des réfrigérateurs (stable entre 2°C et 8°C) et est administré en deux doses à 21 jours d'intervalle comme le vaccin Pfizer-BioNTech [72].

III.4.6. Le vaccin de Johnson & Johnson

Pour le créer, l'équipe Johnson & Johnson a pris un adénovirus inoffensif - le vecteur viral - et a remplacé une petite partie de sa composante génétique par des gènes pour les protéines de pointe (les parties externes du virus qui ressemblent à une couronne) du SRAS-CoV-2. Le virus qui produit la COVID-19 [73]. Le vaccin de Johnson & Johnson peut être proposé aux personnes qui ont déjà contracté la COVID-19 par le passé, mais celles-ci peuvent envisager de reporter leur vaccination contre la COVID-19 jusqu'à six mois après

l'infection par le SARS-CoV-2, afin de permettre à d'autres personnes ayant besoin du vaccin de façon plus urgente de passer en premier [74].

III.4.7. Les vaccins chinois

Sinovac, Sinopharm et CanSino, les vaccins chinois, en plus d'avoir été les premiers développés, sont les plus nombreux. La Chine a annoncé fin décembre 2020 avoir approuvé «sous conditions» la mise sur le marché du vaccin Sinopharm contre le nouveau coronavirus alors que près de cinq millions de Chinois ont été vaccinés à ce jour. Selon le laboratoire, l'efficacité du vaccin serait de 79%. Par ailleurs, son procédé relève des vaccins classiques : le virus est inactivé au moyen d'un traitement chimique et injecté dans l'organisme pour faire réagir l'organisme et produire des anticorps capables de reconnaître le coronavirus [69].

III.4.8. L'efficacité des vaccins contre la COVID-19

Face à la troisième vague qui se profile à l'horizon, le monde vit en ce moment la plus grande campagne de vaccination de l'histoire. Malgré le fait que de nombreux pays vaccinent déjà leur population contre le coronavirus et que plus de 300 millions de personnes ont reçu au moins une dose du vaccin, ce processus mondial de vaccination pourrait se poursuivre jusqu'en 2023 [75]. Mais la question qui se pose qui est le vaccin le plus efficace ? (**figure 41**).

Des résultats préliminaires ont été publiés par communiqués de presse évoquant une efficacité vaccinale importante. Il faut néanmoins rester prudent dans l'interprétation de ces données parcellaires et attendre la fin des essais de phase III et leur publication. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a fixé à 50 % le seuil d'efficacité requis pour mettre sur le marché un vaccin anti-COVID-19. Cette efficacité est calculée en comparant l'incidence du COVID-19 entre le groupe des vaccinés vs placebo [68].

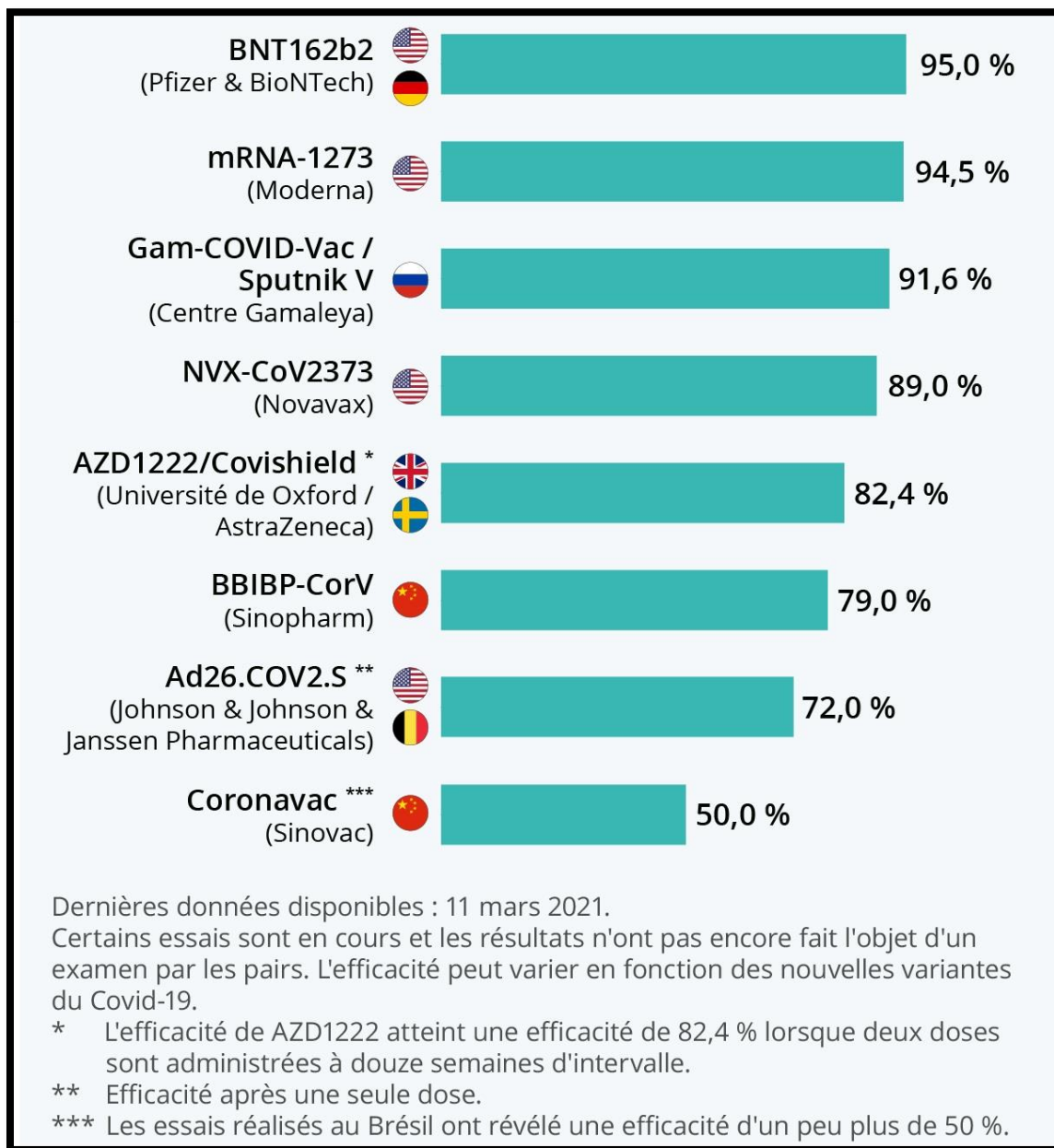


Figure 41: L'efficacité des différents vaccins contre la COVID-19[75].

Figure 42: Les différentes caractéristiques des différents vaccins anti-COVID-19 [68] et [76].

Compagni	Nom du Vaccin	Types de vaccins	Doses	Efficacité	Conservation	Age attribué	Autorisé en
Pfizer, Etats-Unis. BioNTech, Allemagne.	BNT16b2	ARN dans un liposome	2	95 %	-80 C°	18 - 85 ans	Royaume-Uni, Canada, Mexique, États-Unis, Arabie Saoudite, et beaucoup d'autre pays.
Moderna, Etats-Unis.	mRNS-1273	ARN dans un liposome	2	De 74 % A 94 %	-20 C°	18-85 ans	Royaume-Uni, Canada, Mexique, États-Unis, et beaucoup d'autre pays.

SinovacBiotech, Chine.	Coronavac	Virus Entier inactivé	2	De 65 % A 78 %	2 A 8 C°	Indéfini	Chine, Bolivie, Turquie..etc
Wuhan Institute of Biological products, Chine.	BBIBP-CorV	Virus Entier inactivé	2	79.34 %	2 A 8 C°	Indéfini	Chine, Egypte, Jordanie, Irak, Serbie ... etc.
Novavax, Etats-Unis.	NVX- CoV2373	Protéine	2	89.3 %	2 A 8 C°	18-59 ans	Indéfini
Johnson & Johnson, USA.	Ad26-COVs1	ADN transporté par des adénovirus	1	De 57 % A 72 %	-20 C°	18-65 ans	Indéfini

AstraZeneca, Suède, Royaume-Uni, Université d'Oxford	ChAdOx1	ADN transporté par des adénovirus	2	< 90 %	2 A 8 C°	18-55 ans	Royaume-Uni, Algérie, Irak, Arabie Saoudite, Inde ... etc.
GamaleyaResinstitute, Russie.	Sputnik V	ADN transporté par des adénovirus	2	92 %	2 A 8 C°	Indéfini jusqu'à > 60 ans	Russie, Algérie, Serbie, Iran Etc.

Partie Pratique

I.1. Élaboration du questionnaire

Dans le cadre de notre mémoire de fin d'étude, nous avons conçu un questionnaire adressé au personnel médical: (médecins et aides-soignants) ayant déjà pris en charge des patients infectés par le SARS-Cov-2 , dans le but de mieux connaître l'impact de la pandémie sur le sexe, tranche d'âge et sur d'autres caractères ; et pourquoi pas avoir un aperçu sur la réponse de l'organisme suite aux traitements administrés, et les conséquences de ces derniers sur les patients infectés. Le questionnaire définitif (annexe n°1) comporte 10 questions. Elles abordent différents critères social, clinique et thérapeutique.

I.2. Diffusion

Le questionnaire a été élaboré le 28 mars 2021 puis, a été distribué au niveau des hôpitaux de trois wilayas de l'est algérien: l'hôpital public de Skikda avec 30 copies, l'hôpital mère et enfant de Guelma avec 25 copies, l'hôpital universitaire Khelil Amrane de Béjaïa avec 20 copies. Le questionnaire a été adressé à 45 cadres de santé qui l'ont transmis à leurs équipes. Le recueil des données a été effectué le 15 mai 2021 comme dernier délai.

II. Résultats

75 réponses au total ont été obtenues (**annexe n°2**). L'analyse statistique porte donc sur 75 cas infectés par la COVID-19 durant la période du 12/03/2020 au 31/12/2020 dans la wilaya de Skikda, dans la période du pic juin et juillet 2020 dans la wilaya de Guelma et du 05/03/2021 au 13/05/2021 dans la wilaya de Béjaïa. L'analyse des résultats a été réalisée selon les questions préparées pour notre questionnaire.

La première question était: Quelle est la tranche d'âge infectée par la COVID-19 ?

Le pourcentage des tranches d'âge touchées par la COVID-19 a donc été calculé et est représenté dans la **figure 43**. D'après les résultats obtenus, on constate que l'infection varie avec les tranches d'âge en partant de la moins touchée qui est la tranche de (< 20 ans) avec 2 cas, et d'un pourcentage de 2,7 %. Ensuite, la tranche de (20 à 35 ans) avec 20 cas et un pourcentage de 26,7 % qui se place en troisième position. La tranche d'âge de (36 à 51 ans) est en seconde position avec 22 cas et un pourcentage de 29,3 %. Enfin, la tranche d'âge de (52 à > 67 ans) prend la première position avec 31 cas et un pourcentage de 41,3 %.

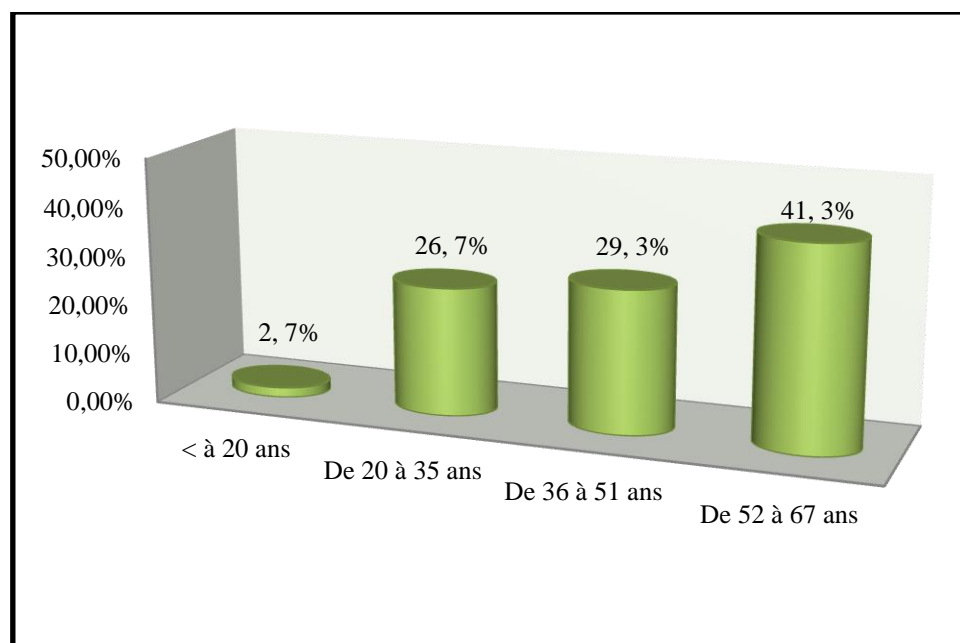


Figure 43 : Pourcentage des tranches d'âges touchées par la COVID-19 dans les wilayas de l'enquête.

Partie Pratique

La deuxième question était : « Quel sexe est touché par la COVID-19 ? ».

Après l'analyse des données, on a remarqué que les femmes sont plus infectées que les hommes avec un pourcentage et un nombre de cas de (57 %); 43 cas et (43 %) ; 32 cas respectivement (**figure 44**).

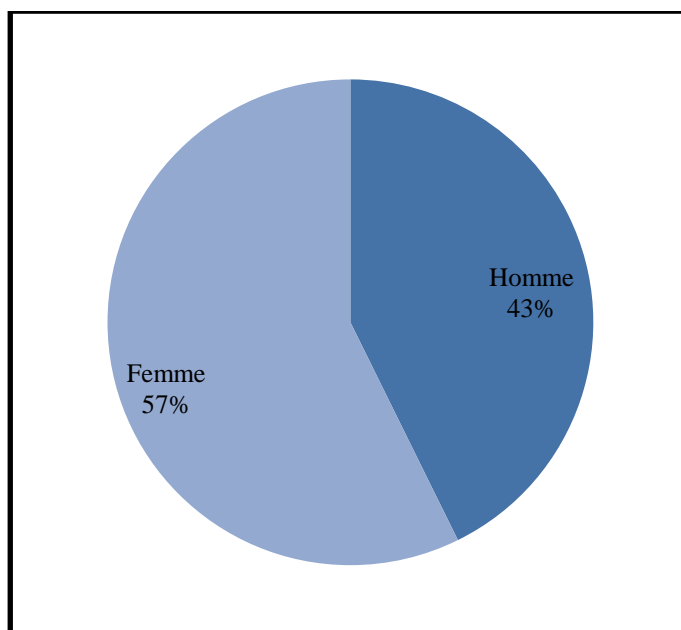


Figure 44 : Pourcentage du sexe touché par la COVID-19 dans les wilayas de l'enquête.

La troisième question était: « Quel groupe sanguin est touché par la COVID-19 ? »

Le pourcentage des groupes sanguins touché par la COVID-19 a été enregistré et représenté par la **figure 45**. On a constaté que le groupage A⁺ (25 cas infectés) prend la première place avec un pourcentage de 33.3 %, suivi de l'A⁻ représenté par 12 cas et un pourcentage de 16 %. Le groupage B⁺ prend la troisième position avec 10 cas (13.4 %), succédé en quatrième position le B⁻ avec 9 cas, et un pourcentage de 12 %. Ensuite le groupage O⁺ avec 7 cas infectés, il est en cinquième position avec 9.3 %, suivi par le groupage O⁻ avec 3 cas et un pourcentage de 4 %. En septième position vient le groupage AB⁺ avec 6 cas et un pourcentage de 8 %. Enfin en dernière place, l'AB⁻ avec 3 cas et un pourcentage de 4 %.

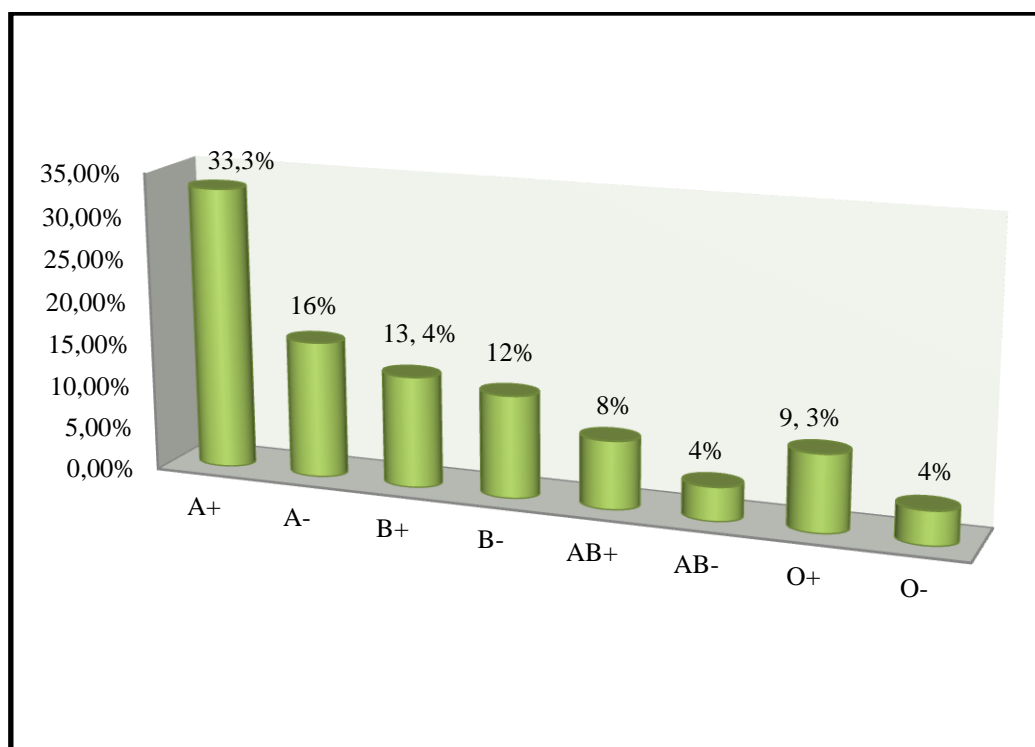


Figure 45 : Pourcentage des groupes sanguins touchés par l'infection COVID-19.

La quatrième question était : « Quel tests utilisés pour le diagnostic de la maladie ? »

On a mis quatre propositions qui sont: (le PCR, le test antigénique, le test sérologique, et le FNS). On a laissé une colonne vide afin de voir si d'autres tests sont utilisés. On a recueilli les réponses que nous avons par la suite calculées en pourcentage (**figure 46**).

Selon les résultats recueillis, il a été suggéré d'ajouter dans la colonne laissée vide, un autre test qui est le TDM (Tomodensitométrie). Le TDM est un scanner thoracique, il représente le test le plus utilisé même en présence d'un test PCR. Ces deux tests sont utilisés avec un pourcentage de 40 %, et de 34 % respectivement. Cependant, les tests antigéniques sont les moins utilisés et ceci se présente par un pourcentage de 12 %, suivi des tests sérologique et le FNS avec un pourcentage de 9 %, et 5 % respectivement.

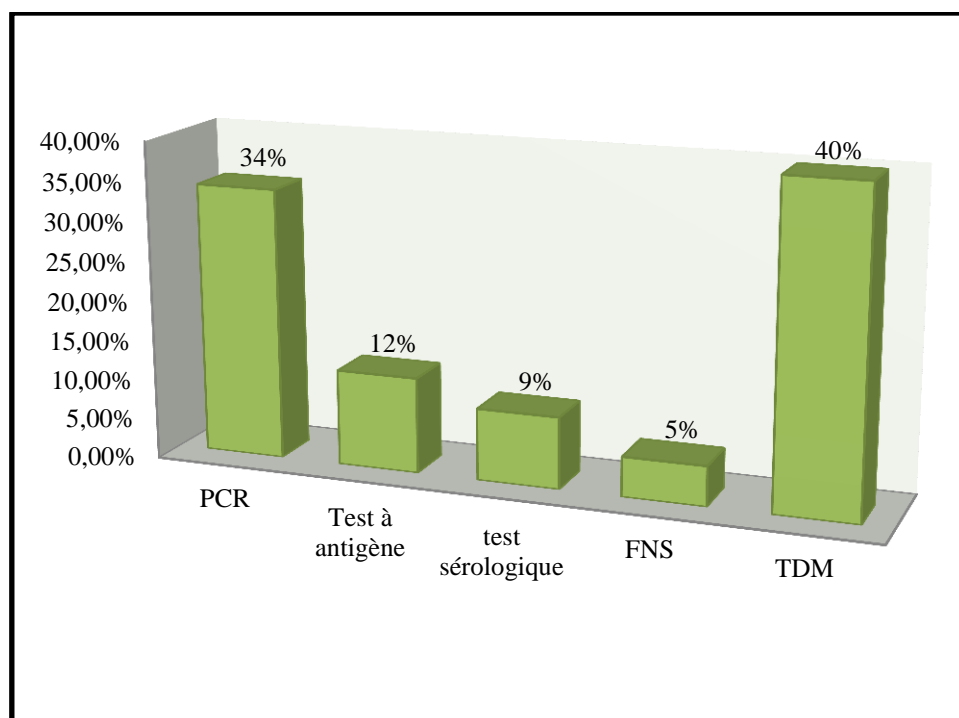


Figure 46 : Pourcentage des tests utilisés pour diagnostiquer la maladie COVID-19.

La cinquième question était « quelles sont les médicaments utilisés pour traiter l'infection ? »

Plusieurs types de médicaments et traitements ont été proposés dans notre questionnaire (la chloroquine, les corticoïdes, l'anticoagulant, les compléments alimentaires, l'appareil à oxygène). Une barre est laissée en dessous des propositions afin de dire s'il y avait une combinaison entre plusieurs médicaments, ou bien d'autres traitements à proposer.

Les réponses obtenues sont variées selon l'état du patient infecté et le stade de la maladie de léger, modéré jusqu'au stade grave. Comme cette question est liée au sujet de **la sixième question**, concernant la posologie de la thérapie, différentes posologies ont été requises par les résultats de notre étude.

Parmi nos propositions, les médecins ont coché les corticoïdes, l'anticoagulant et les compléments alimentaires. Dans certains cas de détresse respiratoire, l'oxygénothérapie était la solution du traitement. Dans la colonne libre qu'on a laissé, les médecins ont ajouté : des antibiotiques comme l'*Azithromycine*, des antalgiques comme *l'aspirine*, des antihypertenseurs comme *Logimax*, des anti-inflammatoires comme le *Solumedrol* et des antihistaminiques comme *Tirlor*.

Partie Pratique

La septième question était « Quelles sont les maladies antérieures les plus fréquents chez les patients infectés par la COVID-19 ? »

Le pourcentage des patients infectés par la COVID-19 souffrant des maladies antérieures les plus fréquentes a donc été calculé et représenté par la **figure 47**.

Les résultats obtenus ont montré que les personnes saines sont les plus touchées par la COVID-19 avec un nombre de 24 cas et un pourcentage de 32%. Les diabétiques viennent en deuxième position (20 cas et un pourcentage de 26,7 %), suivis par les cardiovasculaires (14 cas et un pourcentage de 18,6%). Cependant, les patients souffrant de maladies auto-immunes et d'insuffisance rénale (cette maladie a été suggérée dans la colonne laissée vide), sont à égalité de cas (5 cas infectés et un pourcentage de 6,7 %). En outre, les maladies déclarées omniprésentes sont l'asthme, le déficit de la thyroïde et la tuberculose dont le nombre recensé de notre étude est de 4 cas (5,3 %); 2 cas (2,7 %); 1 cas (1,3 %) respectivement.

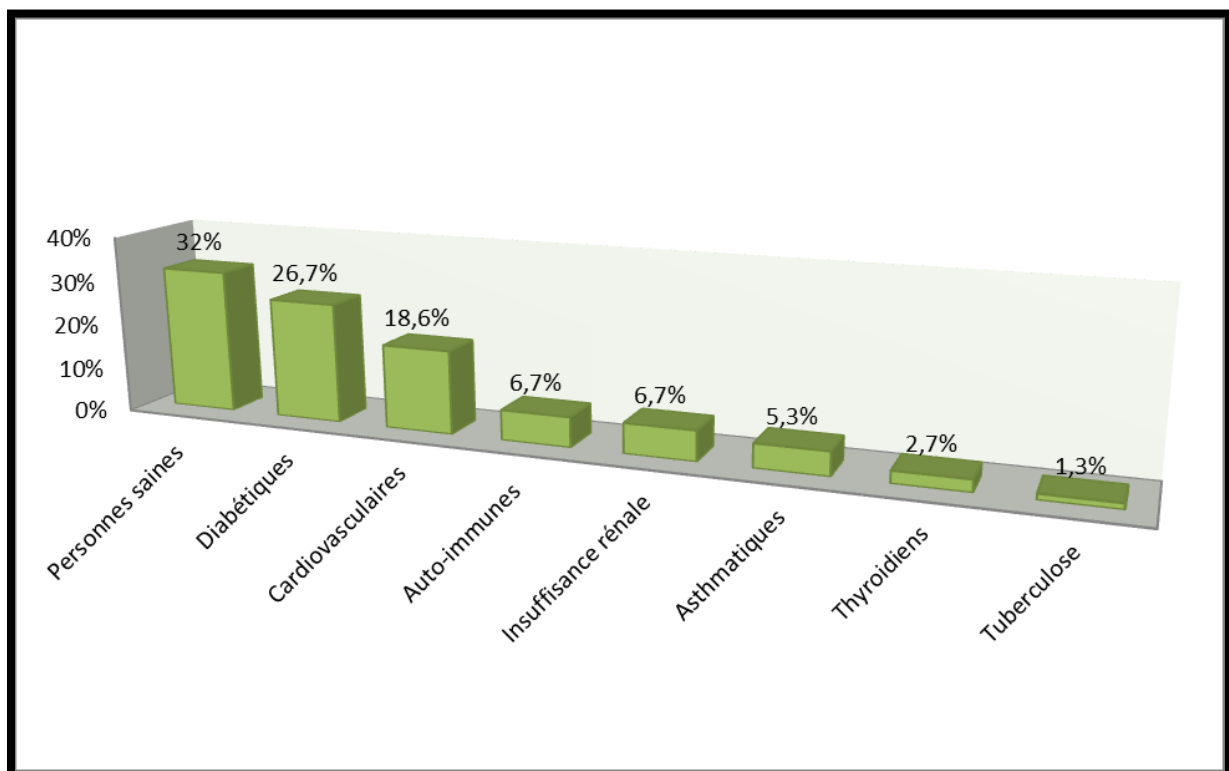


Figure 47 : Le pourcentage les maladies antérieures les plus fréquentes chez les patients infectés par la COVID-19.

La huitième question était « quels sont les effets secondaires des traitements anti-COVID19 ? »

On a proposé plusieurs réponses telles que la diarrhée, les nausées, la fatigue avec perturbation de sommeil, l'insuffisance pulmonaire, et en dernier lieu la mort. Aussi, on a laissé une colonne vide afin de voir si d'autres effets subsistaient. Les réponses ont été mitigées entre la diarrhée et l'insomnie. Plusieurs effets secondaires ont été requis comme les maux de tête et le dégoût des aliments. Par contre, d'autres étaient très graves voir jusqu'à l'apparition des atteintes neurologiques.

La neuvième question était « comment décrire les cas critiques hospitalisés ? »

La majorité des réponses était focalisée sur deux états ou stades critiques de la maladie, soit les patients sont entrés en réanimation avec oxygénothérapie H/24 jusqu'à rééducation de l'état pulmonaire, ou bien la mort des malades (la totalité était des personnes âgées).

La dixième question concernait les statistiques des personnes infectées par la COVID-19 : (infectés / morts)

Après avoir recensé toutes les réponses des questionnaires de la région de Skikda durant la période de (12/03/2020 au 31/12/2020), on a obtenu les résultats illustrés par **la figure 48 et figure 49**.

Les statistiques ont montré que le nombre de cas infectés par la COVID-19 de la wilaya de Skikda varie d'un mois à un autre. Le nombre des cas entrants, sortants, décédés (confirmés et/ou suspectés) atteint le pic dans les deux mois de Juillet et Août 2020. Par contre, les statistiques des autres mois sont plutôt proches les unes des autres.

Partie Pratique

Figure 48 : Bilan des activités hospitalières de la COVID-19 dans la région de Skikda.

Mois	Entrants	Sortants		Décès	
		positif	suspect	Positif	Suspect
Mars	13	6	0	0	0
Avril	55	19	5	3	3
Mai	137	67	15	4	4
Juin	301	113	184	0	9
Juillet	828	34	689	5	77
Aout	580	17	501	6	117
Septembre	215	42	146	14	38
Octobre	195	12	99	2	35
Novembre	300	10	183	3	58
Décembre	148	25	92	13	29
Total	2772	345	1914	50	370

Partie Pratique

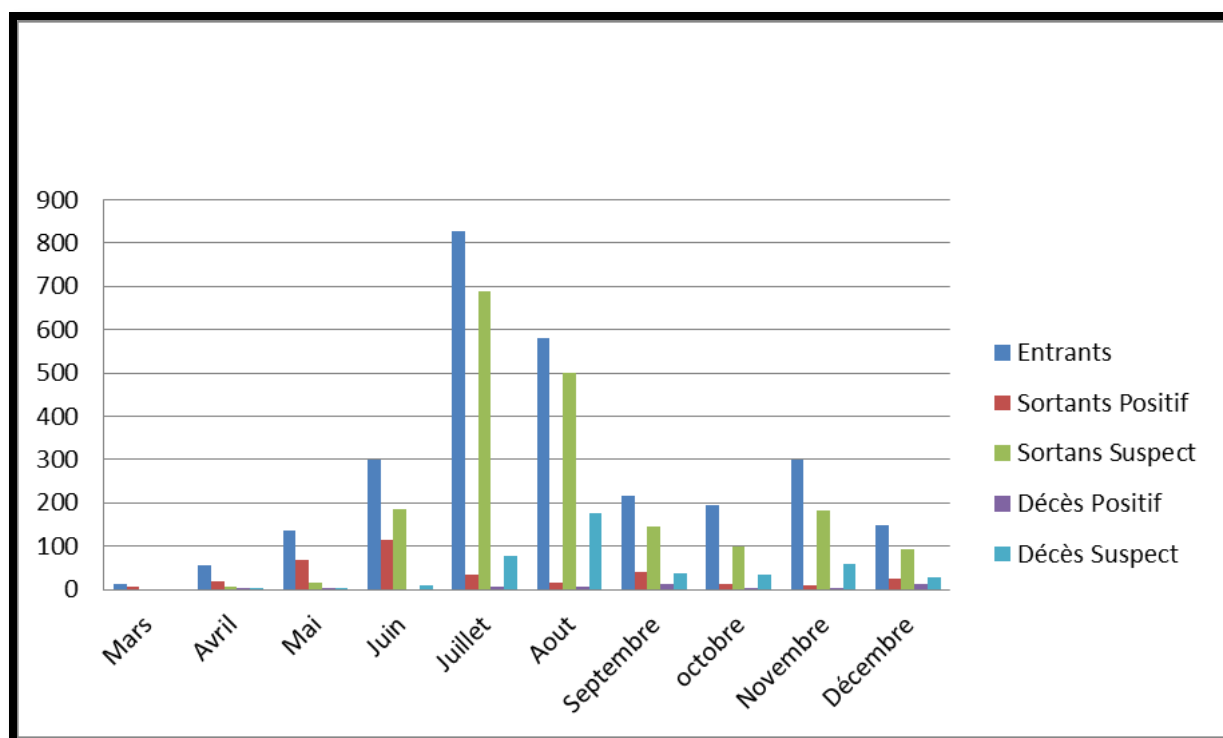


Figure 49: Histogramme illustrant les statistiques des cas infectés par la COVID-19 dans la willaya de Skikda durant la période (12/03/2020 au 31/12/2020).

Concernant les cas dénombrés dans la région de Guelma durant la période du pic (Juin et Juillet 2020) (**figure 50, 51**). On a remarqué que dans les deux mois cités préalablement comme période de pic d'infection COVID-19, le nombre de cas a pu atteindre les 600 cas (mois de Juillet).

Figure 50 : Bilan des activités hospitalières de la COVID-19 dans la région de Guelma.

Mois	Entrants	Sortants		Décès	
		positif	suspect	Positif	Suspect
Juin	339	113	198	8	20
Juillet	665	34	589	12	30
Total	1004	147	787	16	50

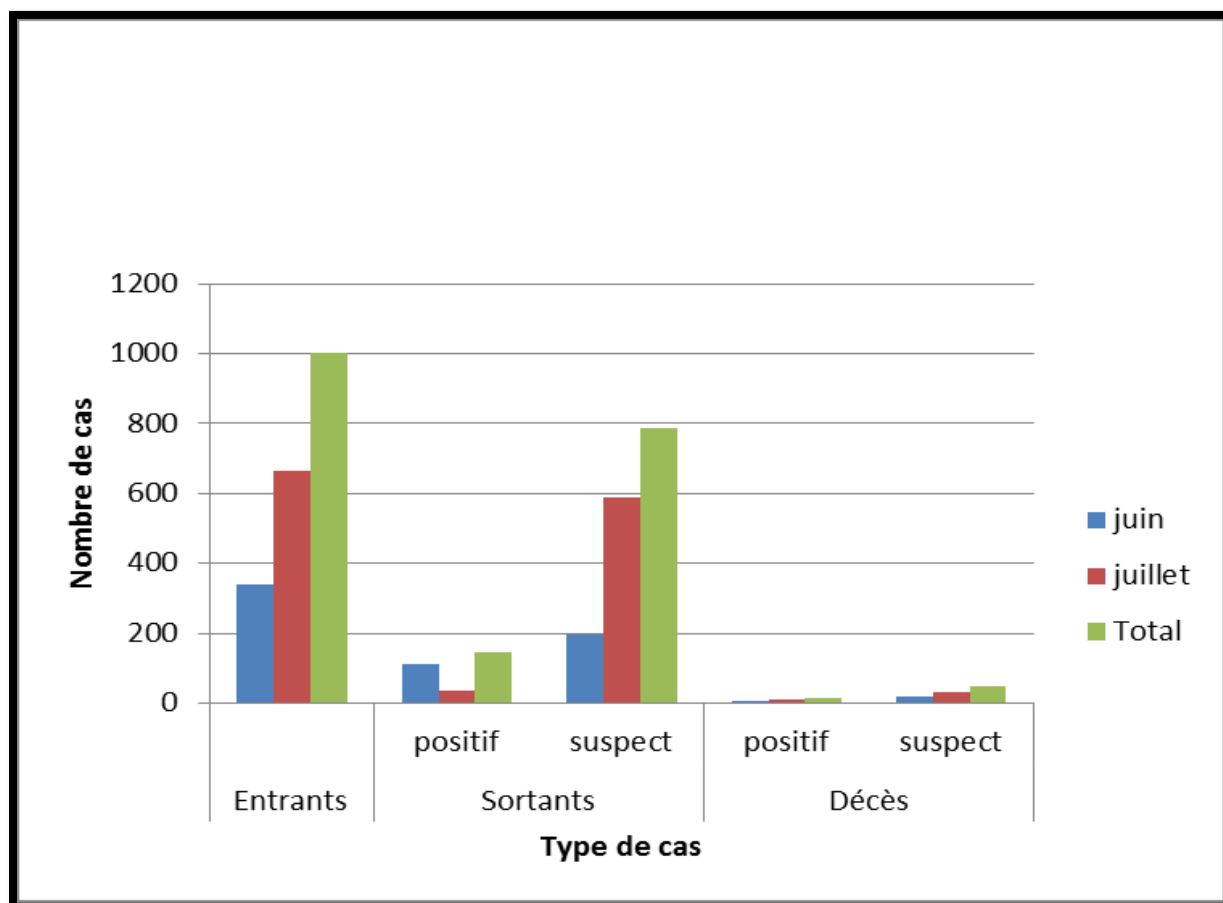


Figure 51: Histogramme illustrant les statistiques des cas infectés par la COVID-19 dans la willaya de Guelma durant la période (juin, juillet 2020).

En ce qui concerne la région de Béjaia, nous avons pu recenser les cas infectés durant la période de (05/03/2021 au 13/05/2021). D'après les informations obtenues, on a remarqué que la période de la prospection a commencé par un pic de cas touchés par la COVID-19 (620 et 740 cas) en mois de Mars et Avril respectivement, suivi par une décroissance en mois de Mai (**figure 52, 53**).

Partie Pratique

Figure 52 : Bilan des activités hospitalières de la COVID-19 dans la région de Béjaïa.

Mois	Entrants	Sortants		Décès	
		positif	suspect	Positif	Suspect
Mars	620	30	108	9	15
Avril	740	14	40	6	3
Mai	305	28	56	4	7
Total	1665	72	204	19	25

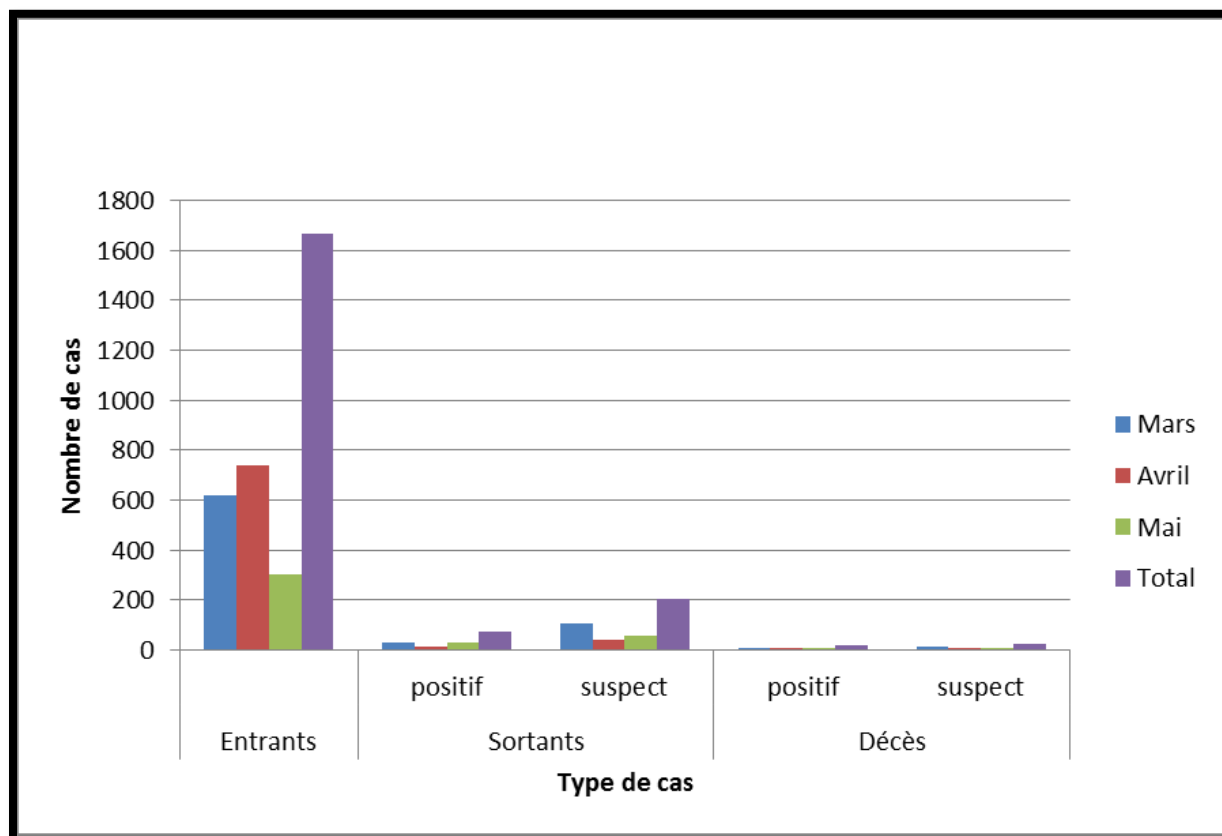


Figure 53: Graphe illustrant les statistiques des cas infectés par la COVID-19 dans la willaya de Béjaïa dans la période (05/03/2021 au 13/05/2021).

III. Discussion

Dans notre enquête par questionnaire, nous avons ciblé trois centres hospitaliers, l'hôpital général de Skikda, l'hôpital mère-enfant de Guelma et l'hôpital universitaire Khalil Omran de Bejaia, en raison de la coopération et de la compréhension du personnel médical de ces centres.

D'après les informations recensées, on a remarqué que les personnes âgées (de <60 ans) sont les plus contractées à cette infection de COVID-19, en comparaison avec les autres tranches d'âges. Ceci est dû à plusieurs facteurs de risques mis en jeu tels que la sénescence du système immunitaire, la probabilité d'avoir des maladies antérieures de la plus modérée comme l'obésité à la plus grave tel que le cancer. L'état nutritionnel, le tabagisme, la consommation de l'alcool tous sont des facteurs d'excellence qui rendent ce groupe de personnes plus vulnérables que d'autres. En revanche, les autres tranches d'âges de (> 30 ans) sont moins touchées cela peut être la conséquence d'un ensemble de facteurs entre autres : le bon fonctionnement du système de défense du corps, l'état physique, la bonne santéetc.

Comme on l'a déjà vu dans notre partie théorique, la chance de résister à l'infection de la COVID-19 et de survivre dans les stades sévères de la maladie est doublement voir triplement existante chez les jeunes que les personnes assez âgées. Enfin, on remarque l'absence totale d'enfants entant que cas infectés. Cela peut être expliqué par le fait que les enfants sont dotés d'un large spectre d'anticorps pouvant agir sur différentes variantes d'un même type d'agents pathogènes, empêchant ainsi le développement de la maladie (**Steinman et al., 2020**).

Concernant l'influence du sexe sur la possibilité d'infection de la COVID-19, les informations de notre enquête ont indiqué que le nombre de femmes infectées est supérieur à celui des hommes. Ce résultat concorde avec celui trouvé dans une autre étude [79]. Ces résultats s'expliquent par le fait que les femmes sont surexposées à la COVID-19 car beaucoup d'entre elles sont médecins, sages-femmes, infirmières, et ces rôles les placent en première ligne de danger dans cette pandémie. En outre, les femmes assument une grande partie des tâches d'accompagnement non rémunérées dans l'entourage proche, telles que s'occuper des enfants, apporter un soutien en cas de maladie et prendre soin des proches âgés. Une enquête réalisée en Allemagne confirme que les femmes ont à nouveau davantage assumé les rôles traditionnels durant la pandémie [80].

Bien que les femmes sont les plus atteintes par la COVID-19, les données de l'initiative de recherche «Global Health 50/50» confirment que les hommes développent plus souvent des formes sévères de COVID-19 et décèdent plus fréquemment de l'infection. Ainsi, la probabilité de décéder de la COVID-19 pour les hommes infectés est 1,6 fois plus élevée en Suisse, deux fois plus élevée aux Pays-Bas et même 2,6 fois plus élevée en Thaïlande par rapport aux femmes infectées [83]. Tandis que 53% de toutes les personnes testées positives au SARS-CoV-2 en Suisse sont de sexe féminin, mais les femmes ne représentent que 40% de toutes les hospitalisations liées à la COVID-19 et 42% de tous les décès liés à la maladie [81]. A l'échelle européenne, la proportion d'hommes hospitalisés en unité de soins intensifs est encore plus élevée, s'élevant à 70–80% [82].

Une étude très récemment publiée dans le journal *Nature* a montré que la relation entre le sexe et la réponse immunitaire est bien plus complexe: D'après cette analyse, les hommes atteints de la COVID-19 génèrent une réponse des lymphocytes T moins efficace, en particulier en ce qui concerne les lymphocytes T cytotoxiques, que les femmes infectées. En outre, l'efficacité de la réponse des lymphocytes T diminuait avec l'âge chez les hommes, mais pas chez les femmes. En revanche, chez les hommes, des concentrations plus élevées d'interleukine, IL-8 et d'IL-18 ont été mesurées, ces deux cytokines étant des composantes du système immunitaire inné qui activent des sous-populations spécifiques de monocytes. Lorsque des concentrations accrues de ces deux cytokines étaient mesurées chez les femmes, cela indiquait une évolution sévère de la COVID-19, alors que ce n'était pas le cas chez les hommes. D'un autre côté, la réponse inefficace des lymphocytes T était associée à un mauvais pronostic uniquement chez les hommes, mais pas chez les femmes (Steck *et al.*, 2021).

La dissimilitude corporelle, hormonale et même génétique, fait les différences entre les deux sexes durant cette pandémie. Mais comme on l'a déjà cité, les résultats peuvent changer en élargissant le périmètre de l'enquête en termes de nombre de cas ou bien de régions étudiées. Cette théorie est affirmée par des recherches et études antérieures tel le groupe de recherche «GenderSciLab», dirigé par Sarah Richardson, professeure à l'Université de Harvard, a entrepris de recenser tous les cas de COVID-19 depuis mi-avril dans les 50 états des États-Unis. Ces chiffres, mis à jour chaque semaine, révèlent que les différences entre les sexes dans la prévalence (nombre de cas de la maladie à un instant donné) et la mortalité sont en effet très variables d'un état à l'autre. Les états du Dakota, du Kentucky, du Massachusetts et de Rhode Island présentent ainsi les plus forts taux de mortalité chez les femmes (53 à 56 %). Inversement, dans les états de New York, de l'Oregon, de la Californie et du Nevada, la mortalité des hommes est la plus élevée (56 à 58 %) [83].

Partie Pratique

D'autre part, nous nous sommes intéressés à l'étude de l'influence du groupage sanguin sur l'atteinte à la COVID. Comme on l'a déjà expliqué dans notre partie théorique, le groupe sanguin joue un rôle, même en prenant en compte les critères d'âge et de sexe, cette influence demeure. Les résultats rapportés par notre enquête par questionnaire, nous ont montré que le groupage A par ces deux rhésus prend la tête des cas infectés par la COVID avec un total de 38 cas/ 75 cas touchés. Il est suivi du groupage B avec ces deux rhésus (19 cas/75 cas), puis le groupage O avec 10 cas/ 75 cas et en classe finale le groupage AB avec un total de 9 cas / 75 cas affectés.

Dans une étude menée sur 3694 personnes, les chercheurs ont noté une répartition d'environ 32% de groupe sanguin A, 25% de B, 9% d'AB et 34% de O. Parmi les 1775 patients testés positifs au COVID-19 à l'hôpital Wuhan Jinyintan, cette répartition était de 38% de groupe sanguin A, 26% de B, 10% d'AB et 26% de O [84].

En 2008, une étude publiée dans *Glycobiology* sur le SRAS a indiqué que la différence de résistance face au virus en fonction des groupes sanguins réside dans les anticorps. L'étude s'attache à observer leur rôle au moment de l'infection par le virus. Suivant notre groupe sanguin, nous développons des anticorps différents à partir de la naissance. Les personnes du groupe sanguin A auront des anticorps B, les B des anticorps A. Quant aux O, ils développent à la fois des anti A et des anti B. Une sorte de double défense immunitaire qui pourrait provoquer une immunité naturelle légèrement supérieure. Le SARS est un coronavirus et, compte tenu de sa proximité avec le COV-2, le même mécanisme pourrait vraisemblablement être à l'œuvre [84].

Dans un autre contexte, et suite aux informations recueillies par notre enquête, nous avons constaté que le test TDM ou scanner thoracique s'est imposé comme l'examen de référence en cas de diagnostic suspecté ou confirmé de COVID-19. Il est utilisé même en présence d'autres tests fiables comme l'examen de PCR, les examens sérologiques ou antigéniques mais qui restent difficiles pour obtenir un résultat, à cause du temps que prend la formation des anticorps par exemple.

"Quand on fait des tests sérologiques, on détecte la présence d'anticorps au huitième jour, mais ils ne sont pas présents en assez grande quantité pour dire que le patient est immunisé. On commence à avoir un taux intéressant plutôt après quatorze jours, mais détecter une trace sérologique d'anticorps ne signifie pas l'immunité", expose Anne-Claude Crémieux.

Partie Pratique

La scanographie a été d'une grande aide afin d'évaluer la maladie, et ceci dans la période cruciale, surtout dans la crise sanitaire et le manque en nombre des tests PCR ou d'autres, en le comparant avec le nombre de cas infectés ou probablement infectés.

Les réponses de l'étude concernant les médicaments utilisés en thérapie de la maladie COVID-19 varient selon l'état du patient infecté étudié dans l'enquête, et le stade de la maladie. Les corticoïdes sont utilisés dans tous les stades de la maladie. Ces médicaments reconnus par leurs effets thérapeutiques tels que l'activité anti-inflammatoire du premier degré, ils sont utilisés pour traiter la maladie, vu que cette dernière est reconnue comme une affection infectieuse. Alors, ils agissent en limitant la symptomatologie inflammatoire d'un certain nombre d'organes et tissus, sièges d'inflammation. En outre, ils sont aussi utilisés pour leurs propriétés immunosuppressives qui permettent la tolérance des organes, tissus et cellules.

En second lieu, vient les anticoagulants reconnus par leur pouvoir d'empêcher la formation de caillots sanguins, surtout dans les stades modérés, quand l'infection dépasse le stade pulmonaire au stade extra-pulmonaire. Les anticoagulants ont donné une issue thérapeutique afin d'éviter ou bien de supprimer les thromboses veineuses. Les compléments alimentaires à base de nutriment (vitamines, minéraux), ou bien des substances à but physiologique, des plantes ou encore des champignons, mais aussi des additifs ou des arômes sont aussi utilisés pendant cette pandémie. Ils ne sont pas des médicaments et ne peuvent pas revendiquer d'effet thérapeutique, mais ils ont un effet stimulateur et booster du système immunitaire, afin de renforcer ce dernier et le rendre capable à combattre ces agents infectieux.

Dans la colonne libre qu'on a laissée, les médecins ont ajouté également des médicaments tels que les antibiotiques comme l'Azithromycine. Les antibiotiques sont reconnus par leur pouvoir bactéricide et bactériostatique, c'est pour cela qu'on se pose la question: *mais que vient faire les antibiotiques dans une infection virale ?*. La réponse est toute simple, lors d'une invasion microbienne d'une manière générale, l'équilibre de la flore commensale bascule et la porte d'invasion des microorganismes extérieurs devient grande ouverte. En revanche, le corps s'affaiblit, la flore commensale se transforme en bactéries opportunistes et commencent à attaquer l'organisme causant plusieurs cas pathologiques. Ce processus conduit à un phénomène qui s'appelle : la septicémie. Elle désigne la présence de grandes quantités de bactéries dans le sang. La COVID-19 étant une maladie qui prive le

Partie Pratique

corps du pouvoir de défense et pour éviter un dérapage plus grave, on a recours à un traitement à l'antibiothérapie.

Les antalgiques comme l'aspirine, étaient aussi omniprésents dans les résultats de l'étude vu leur effet antipyrétique (contre la fièvre), antiagrégant plaquettaire (fluidifiant du sang) et leur effet contre la douleur. Ces trois effets représentent la caractéristique d'une maladie inflammatoire telle la COVID.

Les antihypertenseurs comme Logimax, ont été largement utilisés non seulement chez les patients hypertendus, mais aussi chez les patients infectés par la COVID. Plusieurs études portant sur la COVID-19 et sur les médicaments antihypertenseurs [les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACEi) et les inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine (ARA)] ont montré que le risque de complications et de décès liés à la COVID-19 était plus faible chez les hypertendus prenant des antihypertenseurs que chez ceux qui n'en prenaient pas [85].

Les antihistaminiques comme Tirlor sont à leur tour, utilisés chez les patients qui présentent un pronostic asthmatique préexistant, ou bien afin de prévenir la survenue de la maladie vu que la COVID se présente comme maladie respiratoire sévère.

Dans le même contexte, la posologie peut changer d'une personne à une autre voir (poids, âge), ces deux critères sont cruciales pour une thérapie médicamenteuse réussie car la dose optimale d'un médicament s'adapte à chaque personne en fonction de son âge référence à son état de santé, et à son poids afin d'administrer une bonne dose ni trop faible sans aucun effet thérapeutique voulu, ni trop forte engendrant d'autres complications indésirables. Cette posologie peut aussi changer à cause d'un autre critère qui est le stade de la maladie d'un cas à un autre.

Le dosage ou la durée d'un traitement varie d'un médicament à un autre. Afin de valider son efficacité, chaque remède à sa marge d'efficacité et de toxicité. Ces deux paramètres ne doivent pas être pris à la légère car ceci peut enchaîner un profil fâcheux d'effets indésirables de tous les médicaments d'essai pour la prophylaxie ou le traitement de COVID-19.

Selon nos résultats, les effets secondaires indésirables, qui méritent d'être discutés, sont les dommages neurologiques pour la tranche d'âge (<58), 5 cas / 75 cas ont été altérés. La symptomatologie neurologique touche principalement les patients âgés de plus de 60 ans.

Hormis les AVC, la plupart des manifestations neurologiques apparaissent précocement (deux à quatre jours après l'apparition de la symptomatologie infectieuse). Il est possible que les états d'hypercoagulabilité, observés au cours des formes sévères de la COVID-19, soient à l'origine de certaines complications neurologiques, notamment emboliques (embolie paradoxale sur phlébothrombose, troubles du rythme transitoires ou permanents en rapport avec une atteinte myocardique). Les atteintes du SNC se manifestent également par des céphalées, des nausées, de la somnolence et de l'encéphalopathie avec agitation ou confusion **(Flis-Richard et Verdonk, 2020)**.

Les complications cardiovasculaires sont documentées chez un nombre croissant de patients atteints de COVID-19. Une étude sur 41 personnes diagnostiquées pour la première fois avec une infection au SRAS-CoV-2 a révélé que 5 patients souffraient d'une myocardite virale avec une hs-cTnl (concentrations troponines hyper-sensibles) élevée et une pression artérielle systolique moyenne. Des symptômes courants de maladie cardiovasculaire tels que des palpitations, une oppression thoracique et un essoufflement ont également été rapportés chez ces patients **(Gupta et Mitra, 2021)**.

Concernant la relation des maladies préexistantes (telles que l'asthme, le diabète, les maladies cardiaques, le cancer) et la COVID 19, il semble que les personnes âgées et les personnes atteintes d'autres pathologies sont plus susceptibles d'évoluer au stade grave de maladies à cause de ce virus. Ceci est prouvé par les résultats de notre enquête chez 20 cas diabétiques et 14 cas avec des atteintes cardiaques. A titre d'exemple les patients avec maladie ou facteurs de risque cardiovasculaire présentent un risque accru d'infection sévère à la COVID-19. De plus, de multiples complications cardiovasculaires et thrombotiques ont été rapportées chez des patients hospitalisés pour COVID-19 **[86]**.

Par conséquent, l'âge et l'état de santé représentent deux caractéristiques qui peuvent classer une personne dans le groupe sensible ou non susceptible à l'infection, mais cela n'exclut pas l'hypothèse qu'une personne en bonne santé puisse contracter la maladie, car les résultats de notre étude prouvent que 24 patients sains étaient touchés par la COVID-19.

Lorsqu'on parle des cas critiques hospitalisés, la plupart du temps ce sont des patients arrivés aux stades graves de la maladie tels le syndrome de détresse respiratoire aigüe (SDAR), ou au cas de morbidité.

Partie Pratique

Une étude Algérienne prospective était menée auprès des patients hospitalisés pour COVID-19 (période: 19 mars-30 avril 2020). L'objectif de cette étude était de déterminer le profil clinique, biologique et tomodensitométrique des patients Algériens hospitalisés pour COVID-19. Le profil clinique des 86 patients atteints de COVID-19 était un homme non-fumeur, âgé de 53 ans, qui était dans 42% des cas en contact avec un cas suspect/confirmé de COVID-19 et ayant une comorbidité dans 70% des cas (hypertension artérielle, diabète sucré, pathologie respiratoire chronique et allergie, cardiopathie). Les plaintes cliniques étaient dominées par la triade «asthénie-fièvre-toux» dans plus de 70% des cas. Les anomalies biologiques les plus fréquentes étaient: syndrome inflammatoire biologique (90,1%), basocytémie (70,8%), lymphopénie (53,3%), augmentation de la lactico-deshydrogénase (52,2%), anémie (38,7%), augmentation de la phosphokinase (28,8%) et cytolysé hépatique (27,6%). Les signes tomodensitométriques les plus fréquents étaient: verre dépoli (91,8%), condensations alvéolaires (61,2%), verre dépoli en plage (60,0%), et verre dépoli nodulaire (55,3%) (**Ketfi et al., 2020**).

Une étude rétrospective a analysé les caractéristiques de 1591 patients infectés par le SARS-CoV-2 et admis en unité de soins intensifs en Lombardie entre le 20 février et le 18 mars. L'âge moyen des patients était de 63 ans, une nette prédominance d'hommes (82 %), présentant une comorbidité dans 68 % des cas. 99 % des patients ont nécessité un support de ventilation. Les caractéristiques radiologiques, mécaniques et des échanges gazeux sont celles d'un ARDS modéré ou sévère. A la fin de la période d'observation (25 mars), 58 % des patients étaient encore aux soins intensifs, et la mortalité était de 26 %, avec comme facteurs prédictifs significatifs l'hypertension et un âge supérieur à 64 ans. Seuls 16 % des malades avaient quitté les soins intensifs vivants (**Fumeaux et Perdrix, 2020**).

Enfin, l'impact de l'infection par le SARS-Cov-2 à l'échelle mondiale est flagrant. 176 millions de cas infectés, et 3,81 millions de décès [89]. Les statistiques des personnes infectées (confirmé et/ou suspect), ou bien mortes à cause de la COVID-19 recensées dans notre enquête varient d'une région à l'autre. Mais les deux mois (juillet, août de l'été 2020) représentaient une période critique car le nombre a atteint le seuil (près de 800 cas confirmés) dans la région de Skikda.

Durant cette période estivale, les gens n'ont pas su respecter la quarantaine obligatoire, cela a causé une hausse des cas infectés pour atteindre le pic de la pandémie en Algérie. Le résultat de notre enquête a confirmé que la chaleur n'est pas un facteur qui diminue la charge virale.

Conclusions et Perspectives

La pandémie de SARS-CoV-2 qui a causé la maladie de COVID-19 est le plus grand défi que l'humanité ait eu à relever au cours de ce siècle, mais il est possible de faire beaucoup pour éviter que la catastrophe n'ait un impact beaucoup plus profond, car nous avons dans notre histoire des preuves abondantes du nombre de vies que les épidémies ont emportées, et bien sûr, de la manière dont elles ont été surmontées. C'est maintenant à notre tour d'utiliser tous ces outils dont nous ne disposions pas dans le passé.

La COVID-19 est une maladie sournoise, elle se place parmi l'une des plus grands fardeaux sanitaires et économiques des 100 dernières années. Elle représente des formes cliniques allant de l'asymptomatique aux cas légers, modérés et très graves, et il reste encore de nombreuses inconnues. L'immunologie de tous ces cas est différente et devient plus complexe lorsque les patients évoluent vers une maladie sévère. Une meilleure compréhension de la pathogenèse de cette maladie, de la tempête de cytokines et du SDRA, ainsi que de nouveaux moyens de prévenir leur développement, sera les principales voies de la recherche future pour éviter les maladies graves.

Notre enquête, menée auprès de 75 cas infectés par le SARS-Cov2, a permis de nous éclairer sur la situation en Algérie. Cette étude menée dans trois régions différentes de l'est du pays qui est : Skikda, Béjaïa, et Guelma. Il s'est avéré que le groupage sanguin joue un rôle crucial et rend certaines personnes sensibles de contracter la maladie que d'autres, aussi les femmes sont plus vulnérables que les hommes. En revanche, la tranche d'âge infectée varie face au COVID-19, les personnes âgées sont de loin le groupe le plus fragile à cause de plusieurs éléments influenceurs telle la sénescence du système immunitaire. Il s'est révélé, que les maladies antérieures sont des facteurs de risques d'excellence. Enfin la chaleur ne diminue pas la virulence de cet agent pathogène et ceci est prouvé par les statistiques du nombre des cas infectés dans la période de l'été 2020.

La recherche scientifique est devenue très pertinente et plusieurs de ses disciplines sont appliquées, tous collaborant ensemble, pour comprendre tous les aspects du virus qu'il serait impossible de décrire de manière adéquate en quelques pages, mais il y en a certains qui sont suffisamment imbriqués pour être pris séparément.

Le vaccin, un outil qui est développé à partir de la biotechnologie, ne sera possible que si la variabilité du virus ne dépasse pas le stade des souches partiellement régionalisées et

Conclusions et Perspectives

n'atteint pas les taux de mutation du VIH, d'où la nécessité d'étudier ses caractéristiques infectieuses et de le mettre en quarantaine pendant une durée appropriée, car le virus a moins de possibilités de muter.

En perspectives, nous proposons la continuité et l'élargissement de recherche sur cet axe, comme il existe peu de virus différents pouvant provoquer des infections respiratoires graves et potentiellement mortelles, nous ne devons pas arrêter nos efforts une fois la pandémie de SARS-CoV-2 arrêtée. Le mieux est de développer des plateformes de dépôt d'informations sur ces agents pathogènes afin de mieux développer les connaissances, car nous pouvons être sûrs que le SARS-CoV-2 n'est pas le dernier coronavirus contre lequel les humains doivent lutter vaut mieux se préparer dès maintenant.

Annexe n°01

Questionnaire mémoire

- Sujet : L'aspect immunologique de l'infection par le SARS-Cov2. (COVID-19).
- Bonjour, nous nous appelons, MECHTOUF Aymen et DAHMOUNE Idris, nous sommes des étudiants inscrits en master 2 immunologie appliquée, université 8 mai 1945 de Guelma. Dans le cadre de notre mémoire de fin d'études, nous avons conçu ce questionnaire afin de mieux connaître, la réponse de l'organisme suite aux traitements, et les conséquences de ces derniers sur les patients infectés.
- Ce questionnaire est adressé au personnel médical : (médecins et aides-soignants).

❖ Le nom de l'établissement hospitalier:

.....
.....

❖ Le personnel :

Médecin.

Aide- soignant.

❖ Tranche d'âge du patient infectée :

< à 20 ans.

De 20 à 35ans

De 36 à 51 ans.

De 52 à > 67 ans.

❖ Sexe du patient :

Hommes.

Femmes.

Annexes

❖ Groupage sanguin du patient :

- | | |
|-----------------------------|------------------------------|
| <input type="checkbox"/> A+ | <input type="checkbox"/> AB+ |
| <input type="checkbox"/> A- | <input type="checkbox"/> AB- |
| <input type="checkbox"/> B+ | <input type="checkbox"/> O+ |
| <input type="checkbox"/> B- | <input type="checkbox"/> O- |

❖ Les tests utilisés pour diagnostiquer la maladie :

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> PCR. (polymérase chaîne réaction). | <input type="checkbox"/> FNS. (formule de numérotation sanguine). |
| <input type="checkbox"/> Test à antigène. | <input type="checkbox"/> Autres tests. (citez-les ci-dessous). |
| <input type="checkbox"/> Tests sérologiques. | |
-
-

❖ Traitement prescrit aux patients :

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Respiration artificielle (l'appareil à oxygène). | <input type="checkbox"/> L'anticoagulant. |
| <input type="checkbox"/> La chloroquine. | <input type="checkbox"/> Le zinc. |
| <input type="checkbox"/> La vitamine D. | <input type="checkbox"/> Combinaison entre plusieurs médicaments. (citez-les ci-dessous). |
| <input type="checkbox"/> La vitamine C. | |
| <input type="checkbox"/> Les corticoïdes. | |
-
-

- Autres médicaments. (citez-les ci-dessous).
-

Annexes

- ❖ Citez les doses des médicaments transcrits et la durée de traitement selon les cas? (les médicaments essentiels à la thérapie seulement)

.....

.....

.....

.....

- ❖ Les effets secondaires des traitements :

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Des diarrhées. | <input type="checkbox"/> Insuffisance pulmonaire. |
| <input type="checkbox"/> Des nausées. | <input type="checkbox"/> La mort. |
| <input type="checkbox"/> De la fatigue ou un sommeil perturbé. | <input type="checkbox"/> Autres effets. (Citez-les ci-dessous). |

.....

.....

- ❖ Comment décrire les cas critiques hospitalisés ? : (citez ci-dessous)

.....

.....

.....

- ❖ Les maladies fréquentes chez les patients atteints de la COVID-19:

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Personne saine. | <input type="checkbox"/> Maladies cardiovasculaires. |
| <input type="checkbox"/> Diabète. | <input type="checkbox"/> Maladies auto-immunes. |
| <input type="checkbox"/> Autres maladies. (Citez-les ci-dessous). | |

.....

❖ Statistiques de l'infection à la COVID-19 :

○ La période :

❖ Le nombre de cas atteint par l'infection :

• Par jour :

• Par semaine :

• Par mois :

❖ Le nombre de cas mort :

• Par jour :

• Par semaine :

• Par mois :

Merci de nous avoir prêté attention.

Que dieu protège nos soldats blancs.

Annexe n°2

Réponses aux questions

CRITERES	STATISTIQUES
Sexe	Homme : 32 cas. 42.7 %. Femme : 43 cas. 57.3 %.
Tranches d'âges	< à 20 ans : 2 cas. 2.7 %. De 20 à 35 ans : 20 cas. 26.7 %. De 36 à 51 ans : 22 cas. 29.3 %. De 52 à 67 ans : 31 cas. 41.3 %.
Groupage sanguine	O+ : 7 cas. 9.3 % / O- : 3 cas. 4 %. A+ : 25 cas. 33.3 % / A- : 12 cas. 16 %. B+ : 10 cas. 13.4 % / B- : 9 cas. 12 %. AB+ : 6 cas. 8 % / AB- : 3 cas. 4 %.
Maladies antérieures	Personne saine : 24 cas. 32 %. Diabétiques : 20 cas. 26.7 %. Cardiaques : 14 cas. 18.6 %. Auto-immunes : 5 cas. 6.7 %. Asthmatiques : 4 cas. 5.3 %. Thyroïdiens : 2 cas. 2.7 %. Insuffisance rénale : 5 cas. 6.7 %. Tuberculose : 1 cas. 1.3 %.

Annexes

Tests utilisé	PCR : 25 cas. 34 %. Test à antigène : 9 cas. 12 %. Test sérologique : 7 cas. 9 %. FNS : 4 cas. 5 %. TDM : 30 cas. 40 %.
----------------------	---

Références Bibliographiques

Références bibliographiques

(**Archive 1**) *China's first confirmed Covid-19 case traced back to November 17* » [\[archive\]](#), sur *South China Morning Post*, 13 mars 2020.

(**Archive 2**) *Allocution liminaire du Directeur général de l'OMS lors du point presse sur la COVID-19* - [\[archive\]](#), sur www.who.int., 11 mars 2020.

[1]. **Anonyme (2020)**: Zoonoses.

<http://www.who.int/topics/zoonoses/en/>-(consulté le 02 /04/2021).

[2]. **MARC GOZLAN (2020)** : Il était une fois les coronavirus.

<https://www.lemonde.fr/blog/realitesbiomedicales/2020/03/27/il-etait-une-fois-les-coronavirus%E2%80%A8/>-(consulté le 02/04/2021).

[3]. **Anonyme (2020)** : SARS.

<https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/sras>-(consulté le 03/04/2021).

[4]. **Anonyme (2021)** : Coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient.

https://fr.wikipedia.org/wiki/Coronavirus_du_syndrome_respiratoire_du_Moyen-Orient-
(consulté le 03/04/2021).

[5]. **Anonyme (2021)**: La génomique et la COVID-19.

<https://www.genomequebec.com/genomique-et-covid-19/> -(consulté le 08/04/2021).

[6]. **Anonyme (2021)**: RCANGÉCO VIRUSSEQ.

<https://www.genomecanada.ca/fr/rcang%C3%A9co/rcang%C3%A9co-virusseq> -

(consulté le 08/04/2021).

[7]. **Gozlan M. (2020)**: Les chauves-souris chinoises, réservoirs de coronavirus émergents.

<https://www.lemonde.fr/blog/realitesbiomedicales/2020/02/10/les-chauves-souris-reservoirs-de-coronavirus-emergents-en-chine/> -(consulté le 08/04/2021).

Références Bibliographiques

[8]. **Lafontan M. (2020):** La saga de COVID-19.

<https://www.echosciences-sud.fr/articles/la-saga-de-covid-19->

(consulté le 09/04/2021).

[9]. **Hussin J. (2020) :** Disséquer la variabilité génétique dans le virus de la Covid-19.

<https://www.calculquebec.ca/recherche/3154/> -(consulté le 13/04/2021).

[10]. **D'Ortenzio E. et Yazdanpanah Y. (2021) :** Coronavirus et Covid-19.

<https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/coronavirus-sars-cov-et-mers-cov->(consulté le 08/04/2021).

[11]. **Anonyme (2021):** SARS-CoV-2: Aperçu de la structure du virus, de sa transmission et de sa détection.

<https://diagnostics.roche.com/ch/fr/products/params/electsys-anti-sars-cov-2-s.html>

-(consulté le 08/04/2021).

[12]. **Anonyme (2020):** Betacoronavirus.

https://viralzone.expasy.org/764?outline=all_by_species-(consulté le 09/04/2021).

[13]. **Anonyme (2012) :** Transmissibles (maladies) / Transmission.

<http://geoconfluences.ens-lyon.fr/glossaire/transmissibles-maladies-transmission#:~:text=Une%20maladie%20est%20dite%20transmissible,entre%20humains%20et%20animaux.> – (consulté le 16/04/2021).

[14]. **Anonyme (2021) :** COVID-19 : Modes de transmission et mesures de prévention et de protection contre les risques, incluant le rôle de la ventilation.

<https://www.inspq.qc.ca/covid-19/environnement/modes-transmission>

-(consulté le 16/04/2021).

Références Bibliographiques

[15]. **Anonyme (2020)**: Plastique, aliments, tissus, bois... combien de temps survit le coronavirus sur les surfaces ?

<https://www.passeportsante.net/fr/Actualites/Dossiers/Fiche.aspx?doc=coronavirus-surfaces>

-(consulté le 16/04/2021).

[16]. **Dioux O. (2020)** :Aliments, vêtements, caddies de supermarchés... sur quelles surfaces le coronavirus peut-il survivre ?

<https://www.santemagazine.fr/sante/maladies/maladies-infectieuses/maladies-virales/covid-19/aliments-vetements-caddies-de-supermarches-sur-quelles-surfaces-le-coronavirus-peut-il-survivre-432913> -(consulté le 16/04/2021).

[17]. **Thiébaux A. (2020)**: Durée de vie du coronavirus : surface, air, peau, tissu ?

<https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-maladies/2628065-coronavirus-duree-de-vie-covid-surface-peau-tissu-telephone-ecran-plastique-vetements-bois-carton-air-eau/#:~:text=Les%20r%C3%A9sultats%20de%20l%27%C3%A9tude,sur%20de%20l%27acier%20inoxydable> -(consulté le 16/04/2021).

[18]. **Escuyer C. (2020)**: Covid19- Le point.

http://ekldata.com/IvpzE1_mHikkISbqATf_uPOHqac.pdf -(consulté le 17/04/2021).

[19]. **Tutenges R. (2020)**: Ce que le coronavirus fait à vos cellules.

<http://www.slate.fr/story/188466/comment-coronavirus-agit-sur-cellules-corps-humain>

-(consulté le 18/04/2021).

[20]. **Ganatra S, Hammond SP, Nohria A (2020)**: L'infection au COVID-19 chez les patients avec maladies cardiovasculaires et cancer.

Références Bibliographiques

<https://www.cardio-online.fr/Actualites/Revue-de-la-litterature/L-infection-au-COVID-19-chez-les-patients-avec-maladies-cardiovasculaires-et-cancer?fbclid=IwAR2XgI2BQnSc09IQp-GuM535QjZOOABs9bTnDasmmXisxlmjgv5LIcwRq8Q> -(consulté le 19/04/2021).

[21]. **Liji-Thomas, MD. (2020)** : Catalase antioxydante courante d'enzymes en tant que demande de règlement COVID-19.

<https://www.newsmedical.net/amp/news/20200717/21505/French.aspx?fbclid=IwAR3HLEg7CUtMH0VrHj9I2CZJjUnCnZHJskY19HcH0GAHpqwSbIQdcyLNK5g>
-(consulté le 20/04/2021).

[22]. **Anonyme (2021)** : Les personnes appartenant au groupe sanguin O protégées contre le SARS-CoV-2, vraiment ?

<https://presse.inserm.fr/les-personnes-appartenant-au-groupe-sanguin-o-protegees-contre-le-sars-cov-2-vraiment/42382/> -(consulté le 06/05/2021).

[23]. **Kern J. (2021)** : Le SARS-CoV-2 a une préférence pour le groupe sanguin A.

<https://www.futura-sciences.com/sante/actualites/coronavirus-sars-cov-2-preference-groupe-sanguin-80111/> -(consulté le 06/05/2021).

[24]. **Bécherel S. (2020)** : Groupe sanguin et coronavirus, un hasard génétique.

<https://www.franceinter.fr/sciences/groupe-sanguin-et-coronavirus-un-hasard-genetique>
-(consulté le 06/05/2021).

[25]. **Thiébaux A. (2021)**: Groupe sanguin et Covid: influence, étude, protection du groupe O.

Références Bibliographiques

<https://sante.journaldesfemmes.fr/maladies/2627507-groupe-sanguin-covid-19-etude-influence-lien-o-a-b-ab-statistiques-protection-risque-transmission/#:~:text=Les%20personnes%20de%20groupe%20O,des%20groupes%20B%20et%20AB.> -(consulté le 06/05/2021).

[26]. **Marc Gozlan (2020)**: Covid-19 : ce que révèle l'analyse du système immunitaire dans les formes sévères.

<https://www.lemonde.fr/blog/realitesbiomedicales/tag/orage-cytokinique/>

-(consulté le 01/05/2021).

[27]. **Bresson A. (2021)**: Covid-19 : qui sont les personnes à risque de formes graves ?

<https://www.santemagazine.fr/sante/maladies/maladies-infectieuses/maladies-virales/covid-19/covid-19-quelles-sont-les-personnes-les-plus-a-risque-879527> - (consulté le 20/05/2021).

[28]. **Anonyme (2016)**: Diabète.

[https://www.who.int/topics/diabetes_mellitus/fr/#:~:text=Le%20diab%C3%A8te%20est%20une%20maladie,dans%20le%20sang%20\(hyperglyc%C3%A9mie\).](https://www.who.int/topics/diabetes_mellitus/fr/#:~:text=Le%20diab%C3%A8te%20est%20une%20maladie,dans%20le%20sang%20(hyperglyc%C3%A9mie).) -(consulté le 14/05/2021).

[29]. **Anonyme (2021)**: Hypoglycémie.

[https://ressourcessante.salutbonjour.ca/condition/getcondition/hypoglycemie#:~:text=Une%20hypoglyc%C3%A9mie%20se%20produit%20lorsque,et%20140%20mg%20FdL\).](https://ressourcessante.salutbonjour.ca/condition/getcondition/hypoglycemie#:~:text=Une%20hypoglyc%C3%A9mie%20se%20produit%20lorsque,et%20140%20mg%20FdL).)

-(consulté le 14/05/2021).

[30]. **Anonyme (2020)**: Infection COVID-19 et Diabète.

<https://www.cnpm.org.dz/index.php/d%C3%A9claration/coronavirus-covid-19/68-d%C3%A9clarations/coronavirus/305-infection-covid-19-et-diab%C3%A8te.html>

-(consulté le 14/05/2021).

[31]. **Anonyme (2020)**: COVID-19 et diabète : état des lieux.

<https://www.sfdiabete.org/actualites/medical-paramedical/covid-19-et-diabete-etat-des-lieux>

-(consulté le 14/05/2021).

Références Bibliographiques

[32].Anonyme (2020): Maladies cardiovasculaires.

[https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)#:~:text=Que%20sont%20les%20maladies%20cardiovasculaires,qui%20alimentent%20le%20muscle%20cardiaque](https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)#:~:text=Que%20sont%20les%20maladies%20cardiovasculaires,qui%20alimentent%20le%20muscle%20cardiaque) -(consulté le 15/05/2021).

[33]. Mandal A. (2020): Asthme et maladie de coronavirus - COVID-19.

<https://www.news-medical.net/news/20200405/71/French.aspx> -(consulté le 18/05/2021).

[34]. Bême D. (2021): Coronavirus et grossesse : quels sont les risques ?.

<https://www.doctissimo.fr/sante/epidemie/coronavirus-chinois/coronavirus-COVID-19-grossesse> -(Consulté le 19/05/2021).

[35].Martory J. (2016): Les transformations physiques de la grossesse.

<https://www.passeportsante.net/fr/grossesse/Fiche.aspx?doc=changements-grossesse#:~:text=Du%20c%3%B4t%3%A9%20du%20syst%3%A8me%20immunitaire, donc%20plus%20sensible%20aux%20infections>. -(Consulté le 19/05/2021).

[36].Cordonnier C. (2021): Covid-19 et grossesse : des risques accrus pour la maman.

<https://www.topsante.com/medecine/maladies-infectieuses/zoonoses/covid-risques-grossesse-fausse-couche-635370> -(consulté le 19/05/2021).

[37]. Kern J. (2021): Le coronavirus représente un risque important pour les femmes enceintes.

<https://www.futura-sciences.com/sante/actualites/coronavirus-coronavirus-represente-risque-important-femmes-enceintes-86979/> -(consulté le 19/05/2021).

[38].Anonyme (2020): There Many Different COVID-19 Tests – Which One to Choose?.

https://scitechdaily.com/there-many-different-covid-19-tests-which-one-to-choose/amp/?fbclid=IwAR00e_mZ4f1b8p7DeLuUY0ltI1e_hP30DFpKP-PP4JQU3wPVZ8zOlqSFFvc -(consulté le 19/05/2021).

[39].Anonyme (2021): Overview of Testing for SARS-CoV-2 (COVID-19).

<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/testing-overview.html>

– (consulté le 19/05/2021).

Références Bibliographiques

[40].González L.; Bermejo J. et Esquivel C. (2020): Information générale sur le virus SARS-CoV-2 et la maladie COVID-19.

<https://mexicovid19.github.io/posts/informacion-general-covid19.html?fbclid=IwAR2yFWdVxt9pLf-dNUuJTgd3HzU-TNvxCfjSQ991VBo-VPADidnXKp1hXc> -(consulté le 21/05/2021).

[41].Anonyme (2021): le diagnostic de l'infection covid-19.

https://www.vidal.fr/maladies/voies-respiratoires/coronavirus-covid-19/diagnostic.html?fbclid=IwAR1Pmm08fN_1EO72BD8Y_parpdD2Uio39w2xFqHu-I9a8wV1BEXbYN4iPkg#:~:text=Les%20tests%20PCR%2C%20ou%20tests,le%20pr%C3%A9sent%20est%20bien%20r%C3%A9alis%C3%A9 -(consulté le 21/05/2021).

[42].Ben Ameer R. (2020): PCR, salivaire, antigénique, on vous aide à faire le tri entre les différents tests COVID.

https://www.allodocteurs.fr/maladies/maladies-infectieuses-et-tropicales/coronavirus/pcr-salivaire-antigenique-on-vous-aide-a-faire-le-tri-entre-les-differents-tests-covid_30300.html -(consulté le 21/05/2021).

[43].Subbaraman N. (2020): Covid-19 : le point sur les tests de diagnostic.

<https://www.pourlascience.fr/sr/covid-19/covid-19-le-point-sur-les-tests-de-diagnostic-19049.php> -(consulté le 21/05/2021).

[44].Anonyme (2020): Test rapide sérologique Covid-19:DIAQUICK COVID-19 IgG/IgM.

<https://www.aximedfrance.com/diagnostics/tests-rapides/maladies-infectieuses/serologie-covid-19/> -(consulté le 22/05/2021).

[45].Anonyme (2020): SARS-CoV-2 (Covid-19) : Test Rapide IgG/IgM pour le diagnostic.

<https://www.clinisciences.com/lire/newsletter-26/sars-cov-2-covid-19-test-rapide-2264.html> -(consulté le 22/05/2021).

[46].Pihen A. (2021): Test ELISA : quel est le principe ?.

<https://www.passeportsante.net/fr/Maux/examens-medicaux-operations/Fiche.aspx?doc=test-elisa-est-principe> – (consulté le 23/05/2021).

Références Bibliographiques

[47]. **Anonyme (2020)**: Kit ELISA COVID-19: tester l'efficacité des vaccins.

<https://www.clinisciences.com/lire/newsletter-26/kit-elisa-covid-19-tester-l-efficacite-2340.html> -(consulté le 23/05/2021).

[48]. **Falgarone Z. (2021)**: Test de dépistage Covid-19 : lequel passer ? Où le faire ?.

<https://www.qare.fr/sante/coronavirus/test/> -(consulté le 23/05/2021).

[49]. **Anonyme (2020)**: LE TDR, COMME ÇA MARCHE?.

<https://www.opham.com/article/le-tdr-comme-ca-marche/> -(consulté le 24/05/2021).

[50]. **Anonyme (2020)**: COVID-19: Prérequis sur les tests.

https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-05/fiche_pedago_tests_serologiques.pdf -(consulté le 24/05/2021).

[51]. **Deluzarche C. (2020)**: Voici les traitements déjà testés les plus utilisés contre la Covid-19.

<https://www.futura-sciences.com/sante/actualites/coronavirus-voici-traitements-deja-testes-plus-utilises-covid-19-81354/> -(consulté le 28/05/2021).

[52]. **Crépeau C. (2020)**: Les antiviraux contre le coronavirus : 4 choses à savoir.

<http://www.scientifique-en-chef.gouv.qc.ca/impacts/ddr-les-antiviraux-contre-le-coronavirus-4-choses-a-savoir/> -(consulté le 28/05/2021).

[53]. **Anonyme (2021)**: Chloroquine et Covid-19 : action, effets secondaires, prix.

<https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-maladies/2627525-chloroquine-hydroxychloroquine-medicament-coronavirus-france-effet-secondaire-toxicite-dosage-oms/> -(consulté le 28/05/2021).

[54]. **Anne-Claire N. (2020)**: Chloroquine et hydroxychloroquine dans la prise en charge du COVID-19.

<https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:7GjQJzjtvX8J:https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/medecine/chloroquine-et-hydroxychloroquine-dans-la-prise-en-charge-du-covid-19+&cd=2&hl=fr&ct=clnk&gl=dz> -(consulté le 29/05/2021).

Références Bibliographiques

[55].Anonyme (2020): Coronavirus : l'Algérie ne compte pas renoncer à l'hydroxy chloroquine.

https://www.lemonde.fr/afrique/article/2020/05/27/coronavirus-l-algerie-ne-compte-pas-renoncer-a-l-hydroxychloroquine_6040901_3212.html -(consulté le 29/05/2021).

[56].Mischie A. et Albert F. (2020): les trois gros essais en cours pour le traitement de la pandémie covid19.

<https://www.cncf.fr/non-classe/les-trois-gros-essais-en-cours-pour-le-traitement-de-la-pandemie-covid19/> -(consulté le 30/05/2021).

[57].Anonyme (2020): Nouveau coronavirus (2019-nCoV) : conseils au grand public - En finir avec les idées reçues.

https://www.who.int/fr/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public/myth-busters?gclid=Cj0KCQjw78yFBhCZARIsAOxgSx3820-NbwT1u5mHY_bEjJH1bOm72qTS5Z0G-i30KbOMwrQb2RdMZ50aApw6EALw_wcB#antibiotics -(consulté le 30/05/2021).

[58]. Brown M. (2020): Coronavirus (COVID-19) : données probantes pertinentes pour les soins intensifs.

<https://france.cochrane.org/news/dossier-sp%C3%A9cial-covid-19#:~:text=La%20septic%C3%A9mie%20et%20le%20choc%20septique%20sont%20des%20complications%20potentiellement,treatment%20initial%20de%20la%20septic%C3%A9mie> . -(consulté le 30/05/2021).

[59].Anonyme (2020): Covid-19: les corticoïdes, "un traitement qui va sauver des vies", selon un spécialiste.

<https://www.doctissimo.fr/sante/news/Covid-corticoïdes> -(consulté le 31/05/2021).

[60]. Anonyme (2020):Utilisation de la dexaméthasone et d'autres corticoïdes dans le Covid-19.

<https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=935> -(consulté le 30/05/2021).

Références Bibliographiques

[61]. **Leca E. (2021)**: dexamethasone krka et mylan : premiers médicaments à disposer d'une dans la covid-19.

<https://www.vidal.fr/actualites/26776-dexamethasone-krka-et-mylan-premiers-medicaments-a-disposer-d-une-amm-dans-la-covid-19.html#:~:text=le%20m%C3%A9canisme%20d'action%20des,%C3%A0%20une%20d%C3%A9faillance%20multi%20d'organique>. -(consulté le 3/05/2021).

[62]. **Xaillé A. (2021)**: Traitement du coronavirus (Covid-19) : quelles sont les pistes ?.

<https://www.topsante.com/medecine/maladies-infectieuses/zoonoses/recherche-traitement-covid-ou-en-est-on-636010> -(consulté le 31/05/2021).

[63]. **Anonyme (2020)**: bulletin de pharmacovigilance spéciale COVID-19.

http://cnpm.org.dz/images/numero_special_covid.pdf -(consulté le 31/05/2021).

[64]. **Anonyme (2021)**: Convalescent plasma therapy.

<https://www.mayoclinic.org/tests-procedures/convalescent-plasma-therapy/about/pac-20486440#:~:text=Convalescent%20plasma%20therapy%20may%20be,the%20length%20of%20the%20disease>. -(consulté le 31/05/2021).

[65]. **Anonyme (2020)**: Covid-19: l'anticoagulation associée à un meilleur pronostic chez les patients hospitalisés.

<https://www.cardio-online.fr/Actualites/Depeches/Covid-19-l-anticoagulation-associee-a-un-meilleur-pronostic-chez-les-patients-hospitalises#:~:text=Les%20auteurs%20concluent%20que%20l,patients%20hospitalis%C3%A9s%20pour%20Covid%2D19>. -(consulté le 31/05/2021).

[66]. **Anonyme (2021)**: Covid-19 n'attendez rien du zinc ou de la vitamine C.

<https://www.quechoisir.org/actualite-covid-19-n-attendez-rien-du-zinc-ou-de-la-vitamine-c-n88946/> -(consulté le 31/05/2021).

[67]. **Anonyme (2020)**: COVID-19 : Les compléments alimentaires pour se faire une immunité.

<https://www.santelog.com/actualites/covid-19-les-complements-alimentaires-pour-se-faire-une-immunite> -(consulté le 31/05/2021).

Références Bibliographiques

[68]. **Anonyme (2021)**: Oxygénothérapie : définition, technique, Covid, à domicile...
<https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-maladies/2676847-oxygenotherapie-covid-19-a-domicile-indication-masque-materiel-surveillance-bienfaits-definition-hyperbare/> -(consulté le 31/05/2021).

[69]. **Levano H. (2018)**: Le principe des vaccins.
https://www.doctissimo.fr/html/dossiers/vaccination/sommaires/vaccination_vaccins_principe_s.htm -(consulté le 01/06/2021).

[70]. **Anonyme (2020)**: Vaccins et COVID-19 : synthèses des résultats (sécurité, effets indésirables et efficacité contre le SRAS-CoV-2).
<https://quoidansmonassiette.fr/vaccins-et-covid-19-syntheses-des-resultats-securite-effets-indesirables-et-efficacite-contre-le-sras-cov-2/> -(consulté le 01/05/2021).

[71]. **Soyez N. (2021)**: Coronavirus : quels sont les différents vaccins administrés dans le monde ?
<https://information.tv5monde.com/info/quels-sont-les-differents-vaccins-administres-dans-le-monde-390154> -(consulté le 01/06/2021).

[72]. **Kern J. (2021)**: AstraZeneca.
<https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/coronavirus-astrazeneca-19343/> -(consulté le 01/06/2021).

[73]. **Anonyme (2021)**: À propos du vaccin.
<https://sputnikvaccine.com/fra/about-vaccine/> -(consulté le 01/06/2021).

[74]. **Garnier M. (2021)**: Vaccin Novavax Covid-19 : principe, efficacité, effets secondaires.
<https://www.doctissimo.fr/sante/epidemie/coronavirus-chinois/vaccin-novavax-covid-19> -
(consulté le 01/06/2021).

Références Bibliographiques

[75]. **Anonyme (2021)**: Le vaccin de Johnson & Johnson contre la COVID-19 : ce qu'il faut savoir.

<https://www.who.int/fr/news-room/feature-stories/detail/the-j-j-covid-19-vaccine-what-you-need-to-know#:~:text=Le%20vaccin%20de%20Johnson%20%26%20Johnson%20peut%20%C3%AAtre%20propos%C3%A9%20aux%20personnes,besoin%20du%20vaccin%20de%20fa%C3%A7on> –(consulté le 01/06/2021).

[76]. **Ferran M. (2021)**: Vaccin contre le coronavirus : comment Johnson & Johnson se compare aux autres vaccins Covid-19.

<https://www.bbc.com/afrique/monde-56254872> –(consulté le 02/06/2021).

[77]. **Jenik C. (2021)**: L'efficacité des vaccins contre le Covid-19.

<https://fr.statista.com/infographie/23572/taux-efficacite-des-vaccins-covid-19/> –(consulté le 02/06/2021).

[78]. **Zagury G. (2020)**: Spécial « Covid Vaccins – 360° » : Plus qu'un vaccin.

<https://covidminute.com/special-covid-vaccins-360-plus-quun-vaccin> –(consulté le 02/06/2021).

[79]. **Anonyme (2020)** : Office fédéral de la santé publique. Représentation graphique des données: répartition géographique par canton, âge et sexe.

<https://www.covid19.admin.ch/fr/epidemiologic/case?detTime=total>
(consulté le 20/06/2021).

[80]. **Tilman S. (2020)**: Rollenverteilung in Coronavirus-Zeiten: Mehr Hausarbeit und Kinderbetreuung – Frauen tragen die Last - Politik – Tagesspiegel. Der Tagesspiegel..

<https://www.tagesspiegel.de/politik/rollenverteilung-in-coronavirus-zeiten-mehr-hausarbeit-und-kinderbetreuung-frauen-tragen-die-last/25810728.html>). – (consulté le 20/06/2021).

Références Bibliographiques

[81]. **Anonyme (2020)** : COVID-19 Sex-disaggregated Data Tracker – Global Health 50/50.

<https://globalhealth5050.org/covid19/sex-disaggregated-data-tracker/>

–(consulté le 20/06/2021).

[82]. **Anonyme (2020)** : Office fédéral de la santé publique. Rapport sur la situation épidémiologique en Suisse et dans la Principauté de Liechtenstein – semaine 33. 2020.

[https://www.bag.admin.ch/dam/bag/fr/dokumente/mt/k-und-i/aktuelle-ausbrueche-](https://www.bag.admin.ch/dam/bag/fr/dokumente/mt/k-und-i/aktuelle-ausbrueche-pandemien/2019-nCoV/covid-19-woechentlicher-lagebericht.pdf.download.pdf/OFSP_COVID-19_rapport_hebdomadaire.pdf)

[pandemien/2019-nCoV/covid-19-woechentlicher-](https://www.bag.admin.ch/dam/bag/fr/dokumente/mt/k-und-i/aktuelle-ausbrueche-pandemien/2019-nCoV/covid-19-woechentlicher-lagebericht.pdf.download.pdf/OFSP_COVID-19_rapport_hebdomadaire.pdf)

[lagebericht.pdf.download.pdf/OFSP COVID-19 rapport hebdomadaire.pdf](https://www.bag.admin.ch/dam/bag/fr/dokumente/mt/k-und-i/aktuelle-ausbrueche-pandemien/2019-nCoV/covid-19-woechentlicher-lagebericht.pdf.download.pdf/OFSP_COVID-19_rapport_hebdomadaire.pdf)

–(consulté le 20/06/2021).

[83]. **Vidal C. (2020)** : Vulnérabilité à la Covid-19 : que sait-on des différences entre hommes et femmes ?.

[https://theconversation.com/vulnerabilite-a-la-covid-19-que-sait-on-des-differences-entre-](https://theconversation.com/vulnerabilite-a-la-covid-19-que-sait-on-des-differences-entre-hommes-et-femmes-148356)

[hommes-et-femmes-148356](https://theconversation.com/vulnerabilite-a-la-covid-19-que-sait-on-des-differences-entre-hommes-et-femmes-148356)–(consulté le 13/06/2021).

[84]. **Ryckmans G. (2020)** :Vrai ou faux ? "Les personnes de groupe sanguin O sont mieux immunisées contre le coronavirus".

[https://www.rtf.be/info/dossier/fact-checking-covid-19/detail_vrai-ou-faux-les-personnes-](https://www.rtf.be/info/dossier/fact-checking-covid-19/detail_vrai-ou-faux-les-personnes-de-groupe-sanguin-o-sont-mieux-immunisees-contre-le-coronavirus?id=10464490)

[de-groupe-sanguin-o-sont-mieux-immunisees-contre-le-coronavirus?id=10464490](https://www.rtf.be/info/dossier/fact-checking-covid-19/detail_vrai-ou-faux-les-personnes-de-groupe-sanguin-o-sont-mieux-immunisees-contre-le-coronavirus?id=10464490)

– (consulté le 14/06/2021).

[85]. **Anonyme (2020)** : Covid-19 : les médicaments anti-hypertension amélioreraient le taux de survie.

[https://www.santemagazine.fr/actualites/actualites-traitement/covid-19-les-medicaments-anti-](https://www.santemagazine.fr/actualites/actualites-traitement/covid-19-les-medicaments-anti-hypertension-amelioreraient-le-taux-de-survie-830618)

[hypertension-amelioreraient-le-taux-de-survie-830618](https://www.santemagazine.fr/actualites/actualites-traitement/covid-19-les-medicaments-anti-hypertension-amelioreraient-le-taux-de-survie-830618) –(consulté le 14/06/2021).

[86]. **Cohen A. (2020)** : Risque cardiovasculaire de la COVID-19 : alerte, confirmation et appel à la vigilance ! Données issues du registre AHA 2020.

Références Bibliographiques

<https://www.cardio-online.fr/Actualites/A-la-une/AHA-2020-AHA-COVID-19>

-(consulté le 15/06/2021).

[87]. Anonyme (2021): Template: COVID-19 pandemic data.

http://en.wikipedia.org/wiki/Template:COVID-19_pandemic_data –(consulté le 15/06/2021).

Allegra A.; Pioggia G.; Tonacci A.; Musolino C. et Gangemi S. (2020): Cancer and SARS-CoV-2 Infection: Diagnostic and Therapeutic Challenges. *J. Cancers*, 12 (6):1581.

Amir IJ.; Lebar Z.; Yahyaoui G. et Mahmoud M. (2020): Covid-19: virologie, épidémiologie et diagnostic biologique. *J. Option Bio.*, 31(619–620): 15-20.

Azkur A.; Akdis M.; Azkur D.; Sokolowska M.; Van de Veen W.; Brüggem M.; O'Mahony L.; Gao Y.; Nadeau K. et Akdis C. (2020): Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy*, 75(7): 1564-1581.

Bergeron-Caron C. et Valiquette L. (2021): Fiche épidémiologique et clinique de la COVID-19. INSP, Québec. 24p.

Bertholom C. (2021): Épidémiologie des complications bactériennes post-Covid : place des céphalosporines de cinquième génération. *J., Option/Bio.*, 32(629–630) : 22-23.

Bonny V. ; Maillard A. ; Mousseaux C. ; Plaçais L. et Richier Q. (2020) : COVID-19 : physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages. *La Revue de Médecine Interne*, 41 (6): 375–389.

Brufsky A.; Gomez Marti JL.; Nasrazadani A. et Lotze MT. (2020): Désossage: les amino-bisphosphonates comme immunostimulants et perturbateurs endosomaux des cellules dendritiques dans l'infection par le SRAS-CoV-2. *J. médecine translationnelle*, 18(261):1-6.

Catanzaro M.; Fagiani F.; Racchi M.; Corsini E.; Govoni S. et Lanni C. (2020) : **Immune response in COVID-19:** addressing a pharmacological challenge by targeting pathways triggered by SARS-CoV-2. *Signal Transduction Targeted Therapy. Rev.*, 5 (1): 1 - 10.

Chan NC. et Weitz JI. (2020): COVID-19 coagulopathy, thrombosis, and bleeding. *Blood.*, 136: 381–383.

Références Bibliographiques

Chan JF.; Kok KH.; Zhu Z.; Chu H.; To KK.; Yuan S.; et al., (2020): Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg Microbes Infect.*, 9: 221- 236.

Chabati O. et Gharnaout M. (2020): Asthme et COVID-19 : Quelles mesures prendre ? *Algerian Journal of Allergology*, 1 (5): 2543-3555.

Charbit B.; Bondet V.; Chenevier-Gobeaux C.;Breillat P.; Carlier N.; Gauzit R.; Morbieu R.; Pène F.; Marin N.; Roche N.; Szwebel T-A.; Merklings S-H.;Treluyer J-M. ; Veyer D.; Mouthon L.; Blanc C.;Tharaux P-L. ;Rozenberg F.; Fischer A.; Duffy D.; Rieux-Laucat F.; Kernéis S. et Terrier B. (2020): Impaired type I interferon activity and exacerbated inflammatory responses in severe Covid-19 patients. *Science J.*, 369: 718-724.

Coulm B. et Henquell C. (2020): Conséquences de l'infection à Sars-CoV-2 chez les femmes enceintes et les nouveau-nés. *Sages-Femmes*, 19(5):12–14.

Couvreur P. et Louvard D. (2021): COVID-19 et médicaments : physiopathologie et pistes thérapeutiques. *Rev. Comptes Rendus Biologies dans l'institut de France l'Académie des sciences*, (1768-3238) : 1-16.

Cui J. ; Li F. ; et Shi ZL. (2019): Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nature Reviews Microbiology*; 17(3): 181-192.

Cypel M. et Keshavjee S. (2020): When to consider lung transplantation for COVID-19. *The Lancet Respiratory Medicine*, 8(10):944-946.

Derosa L.; Melenotte C.; Griscelli F.; Gachot B.; Marabelle A.; Kroemer G. et Zitvogel L. (2020): The immuno-oncological challenge of COVID-19. *Nature Cancer. Rev.*, 1: 946–964.

Eliashiv D. et al., (2020): COVID-19: Review of a 21st Century Pandemic from Etiology to Neuro-psychiatric Implications. *Alzheimer's Disease J.*, 77:459-504.

Flis-Richard H. et Verdonk F. (2020) : Atteintes neurologiques dans l'infection au SARS-CoV-2 (COVID-19). *Le Praticien en Anesthésie Réanimation*, 24(4): 186–189.

Fumeaux T. et Perdrix J. (2020): Covid-19 : que sait-on des patients admis en soins intensifs ?. *Rev. Med. Suisse.*, 6(690) : 756 – 756.

Références Bibliographiques

Gala JL.; Nyabi O.; Durant JF.; Chibani N. et Bentahir M. (2020): Méthodes diagnostiques du COVID-19. *Rev. Louvain Med.*, 139 (05-06) : 228-235.

Gordon DE.; Jang GM.; Bouhaddou M. ;Xu JW. ; Obernier K. ; White KM. ; et al., (2020): A SARS-CoV-2-human protein interaction map reveals drug targets for drug repurposing. *Nature.*, 583: 459- 468.

Goshua G. Pine AB.;Meizlish ML.; Chang CH.; Zhang H.; Bahel P. et al., (2020):Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. *Lancet Haematol.*, 7: 575–582.

Grifoni A. ;Weiskopf D. ; Ramirez SI. ; Mateus J.; Jennifer M. ; Moderbacher CR. et al., (2020): Targets of T cell responses to SARS-CoV-2 coronavirus in humans with COVID-19 disease and unexposed individuals. *Cell.*, 181:1489–1501.

Gupta, S. et Mitra A. (2021): Challenge of post-COVID era: management of cardiovascular complications in asymptomatic carriers of SARS-CoV-2. *Heart failure Rev.*, 1-11.

Guo L.; Ren L.; Yang S.; Xiao M.; Chang D.; Yang F. et al., (2020): Profiling early humoral response to diagnose novel coronavirus disease (COVID-19). *Clin Infect Dis.*, 21:1–8.

Hadjadj J.; Yatim N.; Barnabei L.; Corneau A.; Boussier J.; Péré H. (2020): Impaired type I interferon activity and exacerbated inflammatory responses in severe Covid-19 patients. *J. Science*, 369: 718- 724.

Harrison G.; Lin T.; Wang P. (2020): Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. *Pre-proof. J.* ; 41(12) :1100-1115.

Hassan SS.; Choudhury PP.; Basu P., et Jana SS. (2020): Molecular conservation and differential mutation on ORF3a gene in IndianSARS-CoV2. *Genomes J. Elsevier.*, 112:3226–3237.

Hubinont C.; Debieve F. et Bernard P. (2020): Grossesse et COVID-19. *Rev. Louvain Med.*, 139 (05-06):315-320.

Ka-fai Li C. ; Wu H. ; Yan H. ; Ma S. ; Wang L. ; Zhang M. et al.,(2008): T cell responses to whole SARS coronavirus in humans. *J.Immunol.*, 181:5490–5500.

Références Bibliographiques

Ketfi A.;Chabati O.;Chemali S.; Mahjoub.; Gharnaout M.; Touahri R.; Djenouhat K.;Selatni F. et Ben Saad H. (2020): Profil clinique, biologique et radiologique des patients Algériens hospitalisés pour COVID-19: données préliminaires. *J. The Pan African Medical.*, 35(2):1-77.

Keicho N.; Itoyama S.;Kashiwase K.; Phi NC.; Long HT.; Ha LD. et al., (2009): Association of human leukocyte antigen class II alleles with severe acute respiratory syndrome in the Vietnamese population. *Hum Immunol.*, 70: 527–531.

Kherad O.; Bochatay M. et Fumeaux T. (2020): Utilité du CT-scan thoracique pour le diagnostic et le triage des patients suspects de COVID-19. *Rev. Med. Suisse.*, 16: 955-957.

Konno Y. ; Kimura I. ; Uriu K. ; Fukushi M. ; Irie T. ; Koyanagi Y. ; et al., (2020): SARS-CoV-2 ORF3b is a potent interferon antagonist whose activity is further increased by a naturally occurring elongation variant. *Cell Rep.*, 32: 108185.

Kosinski C. ; ZanchiA. et Wojtusciszyn A. (2020): Diabète et infection à COVID-19. *Med. Suisse. Rev.*, 16 : 939-43.

Kumar M. et Al-Khodors. (2020): Pathophysiology and treatment strategies for COVID-19. *J., Transl Med.*, 18(353):1-9.

Laforge M.; Elbim C.; Frère C.; Hémadi M.; Massaad C.; Nuss P.; Benolie J. et Becker C. (2020): Tissue damage from neutrophil-induced oxidative stress in COVID-19. *Nature Immunology Rev.*, 20: 515–516.

Lelièvre JD. ; Gautheret-Dejean A. ; Floret D. et Tchakamian S. (2020) : dans HAUTE AUTORIE DE SANTE. Aspects immunologiques et virologiques de l'infection par le SARS-CoV-2.

Lu-Culligan A.; Chavan AR. ; Vijayakumar P.; Kliman HJ.; Iwasaki A.; Farhadian SF. et al., (2021): Maternal respiratory SARS-CoV-2 infection in pregnancy is associated with a robust inflammatory response at the maternal-fetal interface. *Med.*, 2:591–610.

Li G. et Chen Xuejuan AX. (2003): Profile of specific antibodies to the SARS-associated coronavirus. *N Engl J. Med.*, 349: 508–509.

Lin F. et Shen K. (2020) : Type I interferon: From innate response to treatment for COVID-19. *Pediatr. Investig.*, 4(4): 275–280.

Références Bibliographiques

Liu H.; Wang Z.; Sun H.;Teng T.; Li Y.; Zhou X. et Yang Q. (2021): Thrombosis and Coagulopathy in COVID-19: Current Understanding and Implications for Antithrombotic Treatment in Patients Treated With Percutaneous Coronary Intervention. *Front.Immunol.*,7: 599334.

Liu J.; Wu P.; Gao F.;Qi J.; Kawana-Tachikawa A.; Xie J.; et al., (2010): Novel immunodominant peptide presentation strategy: a featured HLA-A*2402-restricted cytotoxic t-lymphocyte epitope stabilized by intrachain hydrogen bonds from severe acute respiratory syndrome coronavirusnucleocapsid protein. *J. Virol.*, 84:11849–11857.

Lu R.; Zhao X.; Li J.; Niu P.; Yang B.; Wu H.; et al., (2020): Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: Implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.*, 395: 565- 574.

McNab F.; Mayer-Barber K.; Sher A.; Wack A.; et O’Garra A. (2015): Type I interferons in infectious disease. *Nat Rev Immunol.*, 15: 87-103.

Orioli L. ; Hermans MP. ;Preumont V. ; Loumaye A. ; Thissen JP.; Alexopoulou O. ; Furnica R. ; Burlacu MC. ;Maiter D. ; Yombi JC. et Vandeleene B. (2020): COVID-19 et diabète. *Rev., Louvain Med.*, 139 (05-06) : 252-257.

Peng H.; Yang L. ; Wang L. ; Li J. ; Huang J. ; Lu Z. ; et al.,(2006): Long-lived memory T lymphocyte responses against SARS coronavirus nucleocapsid protein in SARS-recovered patients. *Virology.*, 351: 466–75.

Qin C. ; Zhou L. ; Hu Z.; Zhang S. ; Yang S.; Tao Y.; et al.,(2020): Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.*,71: 762–768.

Rousseau A.; Fenolland JR. et Labetoulle M. (2020): SARS-CoV-2, COVID-19 et œil : le point sur les données publiées. *Journal Français d'Ophtalmologie*, 43 (7): 642-652.

Seksik P. (2020): Infection à sars-cov2 : ce que doit savoir l’hépto-gastro-entérologue. *John LibbeyEurotext. Rev.*, 27(8): 475-482.

Scavée C.; Pasquet A. et Beuloye C. (2020): Aspects cardiologiques de l’infection par le covid-19. *Rev. Louvain Med.*, 139 (05-06): 236-246.

Références Bibliographiques

Shah VK.; Fimal P.; Alam A.; Ganguly D. et Chattopadhyay S. (2020): Overview of Immune Response During SARS-CoV-2 Infection: Lessons From the Past. *Front. Immunol.*, 11(17) :1-17.

Steck N.; Buch T.; Banz V.; Beldi G.; Clair C. et Gebhard C. (2021): «COVID-19: un regard sur la pandémie sous l'angle du genre et du sexe». *J. Forum Med. Suisse.*, 21(03-04): 46–49.

Steinman J.; Lum M.; Hob P. et Kaminski N. (2020): Reduced development of COVID-19 in children reveals molecular checkpoints gating pathogenesis illuminating potential therapeutics. *Proceedings of the National Academy of Sciences Rev.*, 117: 24620–24626.

Stockinger B.; Bourgeois C. et Kassiotis G. (2006): CD4+ memory T cells: functional differentiation and homeostasis. *Immunol Rev.*, 211:39–48.

Su S.; Wong G.; Shi W.; Liu J.; Lai ACK.; Zhou J.; Liu W.; Bi Y.; et Gao GF. (2016): Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. *Trends Microbiol.*; 24(6): 490–502.

Sun S. ; Chen Q. ; Gu H. ; Yang G. ; Wang Y. ; Huang X. et al.,(2020): A mouse model of SARS-CoV-2 infection and pathogenesis. *Cell Host Microbe.*, 28: 124–133.

Tang F. ; Quan Y. ; Xin Z-T. ; Wrammert J. ; Ma M-J. ; Lv H. ; et al.,(2011): Lack of peripheral memory B cell responses in recovered patients with severe acute respiratory syndrome: a six-year follow-up study. *J.Immunol.*, 186:7 264–8.

Tan YJ.; Goh PY.; Fielding BC.; Shen S.; Chou CF.; Fu JL. et al.,(2004): Profiles of antibody responses against severe acute respiratory syndrome coronavirus recombinant proteins and their potential use as diagnostic markers. *Clin Diagn Lab Immunol.*, 11:362–371.

Thoms M. ; Buschauer R. ; Ameismeier M. ; Koepke L. ; Denk T. ; Hirschenberger M. ; et al., (2020): Structural basis for translational shutdown and immune evasion by the Nsp1 protein of SARS-CoV-2. *Science.*, 369: 1249- 1255.

Torres-Aguilar S. (2020): La pandemiadel SARS-CoV-2 de 2019-2020: aprendiendo a vivir con unanuevaenfermedad infecciosa. *Ra rióguendaruyubi. J.*; 3(9):138.

Références Bibliographiques

To KK.; Tak O.; Tsang Y.; Leung W.; Tam AR.; Wu T. et al., (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. *Lancet Infect Dis.*, 20:565–574.

Trouillet-Assant S. ; Viel S. ; Gaymard A. ; Pons S. ; Richard J-C. ; Perret M. ; Villard M. ;Bregel-Pesce K. ;Lina B. ; Mezidi M. ; Bitker L. et BelotA. (2020): Type I IFN immune profiling in COVID-19 patients. *Allergy Clin. Immunol. J.*, 146: 206- 208.e2.

Tran Van Nhoa J. et Pardo E. (2020): Complications cardiaques de la COVID-19 en réanimation. *Le Praticien en Anesthésie réanimation*, 24(4): 212–217.

Traore B.; Tsoumbou G.; Nani S. et Hassoune S. (2020): COVID-19: Prise en charge thérapeutique. *Revue marocaine de sante publique*, 7(10): 30-38.

Vabret A. M. (2019): Coronavirus. *In* « Mourez *et al.*,eds., Paris, pp:547-562.

Wang X. et Gui J. (2020): Cell-mediated immunity to SARS-CoV-2. *Pediatr. Investig.*, 4(4): 281-291.

Wichmann D.; Sperhake JP.;Lütgehetmann M.;Steurer S.; Edler C.; Heinemann A. et al.,(2020): Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19. *Ann Intern Med.*, 173:1030.

Wei L. ; Ming S. ; Zou B. ; Wu Y. ; Hong Z., Li Z.; ZhengX.; Huang M.; Luo L.; Liang J. ; Wen X.; Chen T.; Liang Q.; Kuang L.; Shan H. et Huang X. (2020) : Viral invasion and type I interferon response characterize the immunophenotypes during COVID-19 infection. *Social Science Research Network. Online.* 27 p.

Weiss SR.; et Navas-Martin S. (2005): Coronavirus pathogenesis and the emerging pathogen severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Microbiol Mol Biol Rev.*; 69(4): 635-664.

Yamamoto V.; Bolanos F.; Fiallos J.; Strand E.; Morris K.; Shahrokhinia S.; Cushing R.; Hopp L.; Tiwari A.; Hariri R.; Sokoloy R.; Wheeler C.; Kaushik A.; Elsayegh A.; Yazdanpanah F.; Hamblin R. et Rezaei N. (2020): The immune system and COVID-19. *Life Sci.*, 256: 117900.

Zhao J.; Mangalam AK. ; Channappanavar R.; Fett C.; Meyerholz DK.; et al., (2016): Airway memory CD4+ T cells mediate protective immunity against emerging respiratory coronaviruses. *Immunity.*, 44: 1379–1391.

Références Bibliographiques

Zhao J.; Zhao J. et Perlman S. T (2010): Cell responses are required for protection from clinical disease and for virus clearance in severe acute respiratory syndrome coronavirus-infected mice. *J.Virol.*, 84: 9318–9325.

Zhang Y.; Xu J.; Jia R.; Yi C.; Gu W.; Liu P. et al., (2020): Protective humoral immunity in SARS-CoV-2 infected pediatric patients. *Cell MolImmunol.*, 17:2–4.