



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



Université des Frères Mentouri Constantine
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة
كلية علوم الطبيعة و الحياة

Département : Département de Biochimie et Biologie moléculaire et cellulaire

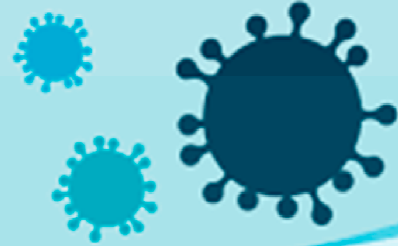
Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Biochimie Appliquée

La Maladie de la COVID-19 :



Aspects Biologiques et Physiopathologiques et Progrès Thérapeutiques

Présenté par : *ALLOUACHE Meriem*

BENMAHDI Ismahane

Jury d'évaluation :

Président du jury : Dr. Nassim Lotfi ZEGHBID (MCA- UFM Constantine).

Rapporteur : Dr. Nacera BAALI (MCA, UFM Constantine).

Examineur: Dr. Salha BOUZID (MCB- UFM Constantine).

***Année universitaire
2020 – 2021***



*Avant tous, nous remercions **ALLAH** le tout puissant de m'avoir donné le courage et la volonté de mener à terme ce présent travail qui est le fruit de tous nos années d'étude.*

*Nos remerciements s'adressent à notre rapporteur **Mme. Nacera BAALI** (Dr, UFM). Tout au long de ce travail, elle a su nous apporter un soutien constant, une disponibilité et des conseils précieux.*

*Nos remerciements s'adressent aussi à **Mme. Salha BOUZID** (Dr, UFM) et à **Mr. Nassim Lotfi ZEGHBID** (Dr, UFM Constantine (Dr, UFM) d'accepter l'évaluation de notre travail avec attention. Votre présence au sein de notre jury constitue pour nous un grand honneur.*

Nous voudrions aussi remercier l'ensemble de nos enseignants de l'équipe de formation pédagogique à savoir Dr ZOUAGHI, Dr MESSAOUDI, Dr BENSAGNI, Dr CHIKHI, Dr MOKRANI, Dr KEHALI, Dr TENIOU, Dr ZAGHBID pour leurs contributions dans notre progression académique.

Enfin, merci à toutes les personnes qui ont participé de près et de loin à la réalisation de ce travail.

Dédicace :

Nous dédions entièrement ce travail à :

Nos parents nos premiers supporteurs et notre plus grande force. Merci pour votre présence, votre soutien, votre aide financière, et surtout votre amour. Tous que nous espérons, c'est que vous soyez fière de nous aujourd'hui.

Nos sœurs et nos frères : **SELMA, SOUMIA, LAYANE, DOUAA, BAHAA EDDINE, LOUAI ABD ELILAH, SOHAIB** pour leur tendresse, leur présence toujours à notre côté. Nous vous souhaitons beaucoup de bonheur et de réussite.

Nos tantes et nos oncles de la famille **BENMAHDI** ainsi que de la famille **ALLOUACHE**, spécialement **ALLOUACHE NADIA, BENMAHDI SOFIANE**, pour leur mots d'encouragement et leur gentillesse.

Sans oublier bien sûr **Mr. BOUGHACHICHE FARES**, et on lui dit merci énormément pour son aide dans ce travail et sa motivation.

Enfin, nous dédions ce travail à tous nos camarades de l'université **FRERES MENTOURI** spécialement **LAKEHAL SAFA, SAHAMDI HABIBA RAYANE, ZIANE ROUMEISSA, BOUKAZIOUA FATIMA**, et la déléguée de notre promo **BAICHE KENZA**, pour leur aide, leur amitié, leur gentillesse, et leur soutien moral.

Pour tous ceux qui nous aiment... nous les remercions tous.

RESUME

Les coronavirus constituent une large famille de virus, qui infectent non seulement les mammifères et les oiseaux mais également les êtres humains. La pandémie actuelle de COVID-19 (corona virus disease 19) causée par le virus SARS-COV-2 (syndrome respiratoire aigu sévère coronavirus 2), est la conséquence de la 3ème émergence de coronavirus dans le monde après le SARS-COV et le MERS-COV. Le SARS-COV-2 est un virus enveloppé à ARN simple brin positif. Provoque des atteintes pulmonaires chez l'homme après leur pénétration dans l'organisme humain. Actuellement, il n'existe aucun vaccin ni traitement antiviral spécifique et efficace à 100% pour lutter contre cette pandémie, mais plusieurs pistes thérapeutiques sont explorées pour traiter le SARS-COV-2.

Mots clés : SARS-COV-2, COVID-19, infection, physiopathologie, thérapies

ABSTRACT

Coronavirus is a large family of viruses that infect not only mammals and birds but also humans. The current pandemic of COVID-19 (corona virus disease 19) is caused by the virus SRAS-COV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2), it's the consequence of the third emergence of coronavirus in the world after SARS-COV and MERS-COV. SARS-COV-2 is a positive single-brin RNA enveloped virus. After their penetration, the virus causes lung complications such as pneumonia. Currently, there is no vaccine or specific antiviral treatment that is 100% effective to fight against this pandemic; several candidate therapies are currently investigated.

Mots clés : SARS-COV-2, COVID-19, infection, physiopathology, therapies

الملخص:

فيروسات كورونا هي عائلة كبيرة من الفيروسات التاجية، التي قد تصيب بالإضافة الى الثدييات والطيور الانسان. تؤدي عدوى "فيروس المتلازمة التنفسية الحادة الوخيمة كورونا 2"، أو "سارس كوف 2"، الى الإصابة بمرض فيروس كورونا 2019 (كوفيد 19)، تم اكتشافه بعد ظهور الالتهاب التنفسي الحاد الوخيم (السارس) ومتلازمة الشرق الأوسط التنفسية (ميرس). يعد فيروس كورونا المستجد من الفيروسات ذات الغلاف التي تحتوي على حمض نووي ريبوزي مفرد السلسلة موجب الاتجاه. يتسبب تواجد هذا الفيروس داخل جسم الانسان في حدوث مضاعفات في الجهاز التنفسي. في الوقت الراهن لا توجد لقاحات او مضادات فيروسية فعالة مئة بالمئة لمحاربة هذا الداء، لكن البحوث لازالت قائمة بحيث أن العديد من العلماء يعملون على تطوير لقاحات للحد من تفشي الوباء والقضاء عليه.

الكلمات المفتاحية: سارس كوف 2، كوفيد 19، عدوى، الفيزيوميضية، علاج.

SOMMAIRE :

<i>INTRODUCTION</i>	<i>01</i>
---------------------------	-----------

CHAPITRE 01 : NOTIONS ET RAPPEL HISTORIQUE.....03

1. Définitions	03
2. Historique des pandémies et maladies infectieuses :.....	03
A. La peste d'Athènes	04
B. La peste noire.....	04
C. La fièvre jaune	05
D. Le choléra.....	05
E. Le virus Ebola	06
F. Pandémies grippales.....	06
G. Virus Zika.....	07
H. Le SIDA.....	08
I. Le SRAS.....	08
J. MERS-Cov.....	08
K. La SARS-COV-2.....	09
L. Mutation de la SARS-COV-2 et nouveaux variants.....	10
3. Agents infectieux dangereux.....	11

CHAPITRE 02 : CORONAVIRUS ET SARS-COV-2.....13

1. Epidémiologie.....	13
2. Origine évolutive.....	16
3. Biologie des coronavirus :	17
3.1.Phylogénie.....	17
3.2.Génome de SARS-COV-2.....	20
3.3.Structure de virus :.....	22
3.3.1. Protéines structurales.....	22
A. Protéine Spike (S).....	22
B. Protéine membranaire (M)	25
C. Protéine enveloppe (E)	25
D. Protéine N (nucléocapside)	25
3.3.2. Protéines non structurales (réplicases)	26

3.3.3. Protéines accessoires.....	26
4. Cycle viral.....	27
A. L'entrée à la cellule hôte.....	27
B. La réplication	29
C. L'assemblage et la sécrétion des virions	30
5. Mode d'infection par le coronavirus.....	31
6. Les symptômes.....	33
7. Diagnostic virologique du SARS-COV-2 :.....	33
7.1. Etapes préanalytiques	34
7.2. Etapes analytiques et biologie moléculaire	34
7.2.1. RT-PCR en temps réel qualitatif	36
7.2.2. Tests immunologiques ou Tests sérologiques	37
A. ELISA	37
B. Les tests rapides immunochromatographiques.....	38
8. Autres examens complémentaires	39
A. Examens biologiques	39
B. Imagerie médicales	40
CHAPITRE 03 : RECEPTEUR ACE2 ET ASPECTS PHYSIOPATHOLOGIQUES DE LA COVID-19.....	41
1. Récepteur ACE2 et la physiopathologie de la COVID-19.....	41
1.1. Principales caractéristiques moléculaires et cellulaires de l'ACE2.....	41
1.2. Théories à l'égard de l'ACE2	45
2. Aspects physiopathologiques liées au virus SARS-COV-2.....	46
2.1. Récepteur ACE2 et pneumopathie	46
2.2. Récepteur ACE2 et troubles neurologiques.....	50
2.3. Récepteur ACE2 et la perte de l'odorat	51
2.4. Récepteur ACE2 et maladies intestinales.....	52
2.5. SRAS-COV-2 coagulopathies (thrombopathie).....	55
2.6. SARS-COV2, réponse immunitaire et inflammatoire.....	57
A. Réponse immunitaire innée	57
B. Réponse immunitaire adaptative	59
CHAPITRE 04 : TRAITEMENTS PREVENTIFS ET THERAPIES.....	60
1. Vitamines.....	60

A. Vitamine D.....	60
B. Vitamine C.....	64
C. Vitamine K.....	67
2. Les oligoéléments.....	69
A. Zinc.....	69
B. Sélénium.....	71
3. Médicaments antiviraux.....	71
3.1. Inhibition de l'entrée de SARS-COV-2 dans la cellule	72
3.2. Inhibition de la protéase de SARS-COV-2	73
3.3. Inhibition de la synthèse de l'ARN viral	75
3.4. Agents immunomodulateurs.....	76
3.5. Thérapie antibactérienne	78
3.6. Les inhibiteurs de la Janus kinase.....	79
3.7. Les corticoïdes.....	80
3.8. Les anticoagulants.....	80
3.9. Plasma convalescent.....	81
3.10. Les vaccins	82
3.10.1. Principe de la vaccination.....	82
3.10.2. Plateformes vaccinales.....	83
3.10.3. Types des vaccins.....	85
3.10.4. Immunogénicités, tolérances et efficacités des vaccins....	87
3.11. Plantes médicinales et protéines naturelles	89
➤ Plantes médicinales	89
➤ Modes d'action des produits naturels vis-à-vis de SARS-CoV-2.97	
A. Produits naturels aux effets anti SARS-COV-2	97
B. Blocage des récepteurs ACE2.....	99
C. Suppression de l'expression des TMPRSS2.....	99
CONCLUSION ET PERSPECTIVES.....	101
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	103

Liste des figures :

Figure 1: Phylogénie et émergence des coronavirus	17
Figure 2: Classification des coronavirus humains.....	20
Figure 3: Organisation génomique du Sars-CoV-2	21
Figure 4: Classification (B), structure de la coronavirus (C) et structure génomiques (D).....	24
Figure 5: Différents étapes de cycle virale de la SARS-CoV-2	28
Figure 6: Représentation schématique des différents mode de transmission du SARS-COV-2	32
Figure 7: Distribution des cas asymptomatiques et symptomatiques.....	35
Figure 8: Résultats RTqPCR sur le gène E du SARS-CoV-2	36
Figure 9: Tests rapides de détection des antigènes du virus SARS-CoV-2.....	39
Figure 10: Rôles du récepteurs ACE2 dans l'entrée du SARS-2 dans la cellule hôte.....	42
Figure 11: Organes exprimant ACE2 sont les cibles de l'infection par le SARS-CoV-2	42
Figure 12: Rôles des récepteurs ACE2.....	44
Figure 13: Voies d'infection et d'entrée du virus SARS-CoV-2.....	47
Figure 14: Entrée du virus SARS-CoV2 dans le poumons	49
Figure 15: Mécanismes d'action du virus SARS-CoV2.....	54
Figure 16: Mécanismes possibles de la thrombose dans la maladie à COVID-19.....	56
Figure 17: Etapes de l'immunité acquise et innée.....	58
Figure 18: Effet immunomodulateurs de la vitamin D.....	61
Figure 19: Renforcement de la barrière de la jonction cellulaire blocage de l'entrée des virus.....	62
Figure 20: Principales rôles de la vitamine D lors de pandémie de la Covid19.....	63
Figure 21: Mécanismes impliqués dans les effets pharmacologiques de la vitamine C.....	65
Figure 22: Mécanismes impliqués dans les effets pharmacologiques de la vitamine C sur Covid19 ...	66
Figure 23: Implication potentielle de la coagulopathie et les effets bénéfiques de la vitamine K	68
Figure 24: Principales mécanismes du zinc dans la thérapie anti- Covid-19	70
Figure 25: Mode d'activation et inhibition des protéase virales	75
Figure 26: Répartition de vaccins anti-Covid-19 en phase d'évaluation clinique en Octobre 2020 ...	84
Figure 27: Plateformes vaccinales et vecteurs viraux des vaccins Covid-19.....	84
Figure 28: Vaccination d'une cellule hôte.....	86
Figure 29: Avantages et inconvénients des différents sources d'oxygène	89
Figure 30: Plantes médicinales pour prévention contre la maladie de la COVID-19.....	91
Figure 31: Composants bioactives d'Artemisia annua contre la SARS-Cov-2.....	94
Figure 32: Effet de Artemisia annua contre la COVID-19.....	94
Figure 33: Mécanismes possibles de l'action anti SARS-CoV-2 de produits naturelles	98

Liste des tableaux :

Tableau 1: la comparaison entre les différents vaccins contre la covid 19	87
Tableau 2: Plantes médicinales utilisées dans le nord Algérien contre la COVID-19.....	96

Liste des abréviations

ACE2 : Enzyme de conversion de l'angiotensine 2

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

ARN : Acide ribonucléique

COVID-19 : Coronavirus Disease 19, 19 pour 2019

MERS : Syndrome Respiratoire du Moyen-Orient

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ORF: Open Reading Frame

PCR: Polymerase Chain Reaction

RBD: Receptor Binding Domain

SARS : Syndrome Respiratoire Aiguë Sévère

TMPRSS2 : Protéase transmembranaire à serine 2

TQ : Thymoquinone

Protéine S : Spike protein

Introduction

L'histoire de l'homme est ainsi jalonnée de maladies épidémiques. En plus de la peste et du choléra, s'ajoutent la variole, le typhus, la fièvre jaune, la grippe espagnole de 1918 et plus près de nous, le virus Zika, la fièvre Ebola, le SRAS, le SIDA et sans oublier le MERS-CoV, SRAS-CoV et maintenant le COVID-19 (**Sardon, 2020**). De nombreux coronavirus, découverts pour la première fois dans les volailles domestiques dans les années 30, provoquent des maladies respiratoires chez les animaux (**Kaufer et al, 2020**). La pandémie de **2003** due au Syndrome respiratoire aigu sévère due au SRAS-CoV dû à un *Beta* coronavirus. Cette pandémie a donné 800 décès dans trente pays (**Segondy., 2020**). En septembres 2012, la pandémie du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV) a été signalée pour la première fois en Arabie Saoudite (**Vabret, 2013**). Le 31 décembre 2019, l'OMS a été alertée de l'apparition de plusieurs cas de pneumonie d'origine inconnue dans la ville de Wuhan (Chine). En janvier 2020, le nouveau coronavirus (2019-nCoV), appelé encore le SARS-CoV-2 est responsable de la maladie COVID-19. Il a été transmis à l'homme probablement par le pangolin, sur un marché de fruits de mer à Wuhan en Chine, en décembre 2019. La rapidité de la transmission interhumaine a causé une pandémie (**Kaufer et al, 2020**). En **2021**, de nouveaux variant plus contagieux circulent à travers le monde : *Alpha* (Angleterre), *Béta* (Afrique du sud), *Gamma* (Brésil) et *Delta* (Inde) (**Gutierrez, 2021**).

Le SARS-COV-2 est un nouveau coronavirus de la famille des *Coronaviridae*, et de genre *Béta* CoV. C'est un virus sphérique enveloppé de 60 à 220nm de diamètre. Son génome présente 79% d'identité avec le SARS-COV et 50% avec le MERS-COV et 96% du coronavirus qui infecte les chauves-souris (**Kaufer et al., 2020**). Le SARS-COV-2 est un virus à ARN simple brin positif, leur taille est de 27000 à 32000 bases. Leur dernier tiers code les protéines de structure (*Spike, E, M N*) et des protéines non structurales (**Nagy and Alhatlani, 2021**). La protéine structurale *Spike* (unité 1 et 2) est la protéine qui lie le récepteur cellulaire du SARS-CoV-2 (ACE2) et permet son entrée dans la cellule hôte et sa réplication pour donner des nouveaux virions (**Bonny et al ., 2020**). Le SARS-COV-2se transmet par contact direct entre les personnes ou indirectement (surfaces contaminés). La période d'incubation varie de 2 à 14 jours (médiane 5jours). La plus part des personnes infectées développent une forme légère (fièvre, perte de gout) à modérée ou grave (difficulté respiratoire) de la maladie et au décès. Pour diagnostiquer la maladie certains testes sont adoptés principalement les tests RT-PCR, de détection rapide, test sérologique, les examens d'imagerie pulmonaire...etc. (**Gala et al., 2020**). Suite à l'infection par le SARS-CoV2,

l'organisme déclenche une réponse immunitaire innée et adaptative pour lutter contre l'infection virale (**Falle, 2021**). L'infection par le SARS-CoV2 permet également l'apparition de nombreuses perturbations physiopathologiques (pneumopathies, coagulopathies, des maladies intestinales, troubles neurologiques...etc.) chez les patients infectés (**Ni et al., 2020 ; Samavati and Uhal, 2020**).

Les experts de la santé ont proposés des principales stratégies antivirales comme traitement potentiel de la COVID-19. Les thérapies essentiels permet d'empêcher l'entrée du virus et inhiber les protéases et l'ARN polymérase virale responsable à la réplication a sa réplication (**Marreiro et al., 2021**). De nombreuses équipes travaillent également sur le développement d'un vaccin prophylactique de l'infection à SARS-CoV-2, capable d'induire une réponse cellulaire et/ou humorale spécifique et neutralisante (**Grigoryan and Pulendran., 2020**). La durée de la protection offerte par les anticorps est variable, et les taux d'anticorps anti-SARS-CoV-1 n'étaient détectables que durant les deux ans suivant l'infection chez 176 patients infectés (**Bonny et al., 2020**).

La vitesse de propagation du Sars-CoV-2 a conduit les scientifiques partout dans le monde à mener de nombreuses recherches pour mieux connaître et affronter ce virus redoutable, qualifié par l'OMS d'« ennemi de l'humanité » . L'objectif de notre mémoire de fin d'étude est d'apporter une analyses bibliographiques complètes et récentes sur la pandémie mondiale de la COVID-19 (Décembre 2019 à ce jour) causé par l'infection virale du SARS-CoV2. De même, cette recherche bibliographique est conçue afin de mieux comprendre les aspects biologiques, physiopathologies et thérapeutiques lies à la maladie de la COVID-19. Pour cela notre mémoire est repartie en 4 chapitres :

- **Chapitre 1** : *Notions et Rappel Historique.*
- **Chapitre 2** : *Coronavirus et SARS-CoV-2.*
- **Chapitre 3** : *Récepteurs ACE2 et Aspects physiopathologiques de la COVID-19.*
- **Chapitre 4** : *Traitements Préventifs et Thérapies contre la COVID-19.*

Chapitre 01 :
Notions et Rappel Historique

1. Définitions

Le mot épidémie (du grec *epi*, “sur”, et *dêmos*, “peuple”) signifie littéralement “qui circule dans le peuple”. Une épidémie correspond à un nombre anormalement élevé de cas pour une maladie, c’est-à-dire soit à l’apparition d’un grand nombre de cas d’une pathologie nouvelle, soit à l’augmentation importante de cas d’une maladie déjà présente, dans une population et pour une période données (**Carpentier, 1962**). Initialement réservé aux maladies infectieuses, le terme épidémie est aujourd’hui étendu à des pathologies non infectieuses (obésité, cancers, etc.). Il est question de pandémie en cas de propagation mondiale d’une nouvelle maladie, infectieuse le plus souvent. Une pandémie (du grec *pan*, “tous”) est donc classiquement définie comme une épidémie qui s’étend sur une large région géographique, correspondant à deux continents selon l’opinion largement admise (**Noto, 2020**).

Le 11 mars 2020, l’Organisation mondiale de la santé (OMS) a qualifié l’épidémie de *coronavirus disease 2019* (COVID-19) de pandémie. Toutefois, ce terme n’a pas de définition épidémiologique exacte. Par exemple, les épidémies de grippe saisonnière touchent chaque hiver les pays de l’hémisphère Nord, sans pour autant qu’elles soient considérées comme des pandémies. Ainsi, en plus de la large zone géographique touchée, d’autres critères peuvent entrer en jeu pour qu’une épidémie soit requalifiée en pandémie : sa propagation géographique, un taux d’attaque élevé (associé à un caractère explosif, c’est-à-dire la survenue d’un grand nombre de cas en peu de temps), une faible immunité initiale de la population, la nouveauté de l’agent infectieux et sa contagiosité (**Hammer-Dedet and Licznar-Fajardo, 2020**). Les épidémies doivent certes leurs noms à leurs propagations soudaines et rapides, mais également à leurs létalités variantes selon les temps, les espaces et les sociétés. Tout au long de son histoire, le monde a subi, subissent encore et subiront dans l’avenir les méfaits et les dégâts de ces épidémies. En voici une brève histoire des principales épidémies qui ont accompagné l’humanité tout au long de son histoire et sa répartition géographique (**Nachoui, 2020**).

2. Historique des pandémies et maladies infectieuses

Parmi les plus grands fléaux qui puissent frapper l’humanité, les grandes épidémies de maladies infectieuses demeurent une effroyable force meurtrière. Que ce soit l’épidémie de choléra, la peste noire ou encore la grippe espagnole, ces calamités ont fait trembler plus

d'une fois des continents entiers. Voici les plus grandes épidémies dévastatrices de l'Histoire... et celle à laquelle l'humanité fait présentement face, le coronavirus (COVID-19) (**De Greef et al., 2020**). Les maladies infectieuses sont à l'origine de 14 millions de décès chaque année. Ces derniers surviennent, en quasi-totalité, dans l'hémisphère sud, où ils constituent près de la moitié des causes de mortalité. C'est ainsi que la plupart des 330 maladies infectieuses nouvelles apparues entre 1940 et 2004 ont été identifiées dans les pays du Sud. De nombreuses espèces de virus, parmi lesquelles Ebola, Chikungunya, Monkey Pox, filovirus, et bien sûr le VIH (virus de l'immunodéficience humaine), n'ont été découvertes qu'au cours de la seconde moitié du XX^e siècle, tandis que d'autres, tels le SARS-CoV, le MERS-CoV ou le SARS-CoV-2 sont la marque des vingt premières années du XXI^e siècle (**Debré, 2020**).

A. La peste d'Athènes

Les premières épidémies sont sans doute d'apparitions très récentes dans l'histoire de l'humanité. Les plus anciennes civilisations, comme l'Égypte pharaonique, la Mésopotamie et la Chine ancienne, ont sans doute subi des épidémies, mais la première pandémie, répertoriée dans l'Histoire, est la peste d'Athènes. Elle a touché la Grèce antique entre 430 et 426 av. J.- C. Il s'agissait, en fait, d'une fièvre typhoïde⁵ qui aurait emporté le tiers de la population d'Athènes qui s'élevait alors à 200 000 habitants. Venue du nord de l'Afrique, Éthiopie, puis Égypte et Libye, la maladie est apparue à Athènes au moment du siège de la ville par Sparte, pendant la guerre du Péloponnèse (**Sardon, 2020**).

B. La peste noire

la grande peste du milieu du XIV^e siècle, est, sans conteste, l'épidémie la plus célèbre et la plus terrifiante de l'Histoire, le « plus grand cataclysme de l'histoire ». En quelques années, de 1347 à 1353, cette épidémie de peste, sous sa forme pulmonaire, la plus contagieuse, aurait tué de 25 à 34 millions de personnes, soit 40 % de la population d'une Europe en plein essor, démographique, agraire et économique (**Carpentier, 1962**). En France, 10 % de la population. Sur la rive Sud de la Méditerranée, la peste noire déjà présente en Egypte depuis 1347, débarque à Tunis dès janvier 1348 (**Nachoui, 2020**). Il faut attendre 1894 et la troisième pandémie, apparue en Chine au milieu du XIX^e siècle, pour que le pasteurien Alexandre Yersin identifie, à Hong Kong, le germe responsable qui porte désormais son nom, *Yersinia pestis*, et le rôle des rats dans la propagation de la peste ⁸ (**Barry and Gualde, 2008**).

C. La fièvre jaune

Elle a été décrite par les Espagnols au Yucatan (Mexique) en 1648 sous le nom générique de « peste », mais le virus n'a été isolé qu'en 1927 par A. Stokes au Ghana et J. Laigret à l'Institut Pasteur de Dakar. Le rôle vecteur de l'*Aedes* a été soupçonné par Beauprethuis en 1854 puis démontré par Carlos Finlay à Cuba en 1881 et confirmé par Walter Reed sur des volontaires (**Sardon, 2020**). En 1927, un médecin irlandais W. Stokes travaille au Nigeria pour essayer de découvrir l'agent de transmission sur des singes infectés. Mais il est atteint à son tour et meurt à Lagos. A la fin des années 20, le virus de la fièvre jaune est isolé à partir de singes rhesus et de souris. Durant la période 1930-1960, les chercheurs évoquent l'existence d'un cycle sauvage entre les moustiques selvatiques et certains vertébrés, en particulier les singes, permettant la maintenance du virus dans la nature (**Bouréa et al., 2011**).

D. Le choléra

C'est un autre exemple emblématique d'épidémie. Ce fléau, appelé la grande faucheuse du XIX^e siècle, est à l'origine de l'expression "avoir une peur bleue" car la maladie provoque une cyanose de la peau. En 1817, la première pandémie de choléra touche l'Asie, l'Extrême-Orient et l'Afrique orientale (1817-1824). Peu de temps après, la deuxième pandémie (1829-1837) surgit sur les bords du Gange, où la maladie était présente à l'état endémique, et suit les voies du commerce pour s'étendre pour la première fois à l'Europe (1832). Le choléra se transmet *via* la consommation d'eau contaminée par des déjections de personnes infectées par *Vibrio cholerae*, l'épidémie est donc due à un défaut d'évacuation des eaux usées. Se succéderont ensuite quatre autres pandémies (1840-1860, 1863-1875, 1881-1896 et 1899-1923). La septième débutera en 1961 et se caractérisera par de grandes vagues liées à des conditions sanitaires détériorées, comme en Haïti en 2010, à la suite d'un tremblement de terre, ou au Yémen en 2018, alors en proie à un conflit armé (**Hammer-Dedet and Licznar-Fajardo, 2020**). L'histoire du choléra illustre la dynamique d'adaptation d'un agent pathogène à son hôte en fonction de l'environnement, de la résistance naturelle et du comportement des populations qu'il infecte (**Berche, 1998**).

E. Le virus Ebola

Le virus Ebola a été initialement identifié en 1976 dans le nord de la République Démocratique du Congo (ex Zaïre), au cours d'une épidémie de fièvre dont personne ne connaissait la cause. Le taux de mortalité de 88 % (280 personnes décédées) était l'un des plus élevés pour une maladie d'origine virale. Les virus Ebola appartiennent à la famille des *Filoviridae*. Actuellement, cinq espèces de virus Ebola ont été décrites : Zaïre, Reston, Bundibugyo, Sudan et Taï Forest. Ce sont des virus hautement pathogènes, classés de niveau 4. Ils sont responsables, pour la plupart, de fièvres hémorragiques virales le plus souvent fatales chez les primates humains et non humains, lors d'une transmission par contact avec les fluides biologiques (Leroy., 2015). Ce virus avait été isolé en 1995 dans le parc du même nom dans le sang périphérique d'une vétérinaire ayant pratiqué une autopsie sur un singe infecté. Il est d'ailleurs probable que plusieurs sous-espèces de virus Ebola puissent circuler en même temps en Afrique de l'Ouest. Le rôle joué par les chauves-souris dans l'expansion du virus Ebola est au cœur des recherches actuelles ; en particulier, deux études parues en 2010 et 2012 font état de la présence d'anticorps spécifiques du virus Ebola Zaïre dans le sérum de chauves-souris (*E. helvum*, *E. franqueti*, *E. gambianus*, *H. monstrosus*, *N. veldkampii*) au Ghana, situé à environ 1 400 km de l'épicentre de l'épidémie actuelle. Ces études suggèrent que plusieurs espèces de chauves-souris frugivores participent à la circulation des différents virus Ebola (Reynard *et al.*, 2016).

F. Pandémies grippales

La grippe est une maladie virale due au virus *influenza*. Le virus est composé d'un génome à ARN et d'une enveloppe constituée d'une couche protéique interne (M) et d'une couche lipidique externe dans laquelle sont ancrés des spicules glycoprotéiques : hemagglutinine (HA) et neuraminidase (NA) qui jouent un rôle essentiel dans les phénomènes de relation avec les cellules et dans les réponses immunitaires (Sardon , 2020). On distingue trois types de virus grippaux circulant tous chez l'homme. C'est en 1931 que l'Américain Richard Shope découvre le premier virus grippal à partir d'une maladie du porc. Puis en 1933, les chercheurs britanniques isolent et caractérisent le virus humain de type A (Barry *et al.*, 2007). Par la suite, une souche B responsable d'épidémies plus limitées est isolée en 1940, et une C est identifiée en 1947. Il existe trois types de virus de la grippe, les virus A, B et C (Aubry, 2020) :

Les virus de type A sont les plus pathogènes et sont responsables des grandes pandémies.

Ils peuvent toucher l'homme, ainsi que d'autres espèces animales comme les oiseaux et les porcs qui constituent leur réservoir naturel. Selon la nature des antigènes de surface HA et NA, on distingue plusieurs sous-types : 18 sous-types d'hémagglutinine et 11 sous-types de neuraminidase.

Les virus de type B sont plus faiblement épidémiques. Ils ne sont pas classés en sous-types. Ils peuvent être divisés en deux groupes ou lignées : lignée B/Yamagata et lignée B/Victoria. On ne les trouve que chez l'homme.

Les virus de type C se manifestent sous forme sporadique, Ils sont très rarement observés et ne causent que des infections bénignes. Ils peuvent toucher les hommes et les porcs. Les virus de la grippe saisonnière sont les virus A(H1N1), A(A3N2) et les virus B.

Les gripes les plus connues dans l'histoire de l'humanité sont (**Juno et al., 2009 ; Faure, 2017**) :

a. La grippe espagnole (1918 -1919) a été causée par une souche de virus H1N1

b. La grippe asiatique (1957- 1958), le virus de la grippe H2N2 responsable de cette pandémie a remplacé le virus H1N1 qui circulait dans la population mondiale depuis la grippe espagnole.

c. La grippe de Hong-Kong (1968 – 1969) causé par le virus H3N2 qui demeure toujours présent dans la population humaine et continue de poser un risque.

d. La grippe mexicaine(2009), parfois appelée la maladie - virus A (H1N1) pdm09 ou grippe porcine, il s'agit de la dernière pandémie de grippe. L'OMS a déclaré la phase post-pandémique en août 2010. Depuis, le virus A(H1N1)_{pdm09} se comporte comme les autres virus grippaux saisonniers et est régulièrement responsable d'épidémies hivernales.

G. Virus Zika

Arbovirus membre de la famille des *Flaviviridae* et responsable de microcéphalie chez le fœtus humain, le virus Zika doit son nom à une forêt en Ouganda où il a été identifié pour la première fois en 1947. De même, *Ebola* de la famille des *Filoviridae* et responsable d'une fièvre hémorragique, a été nommé d'après une rivière de la République démocratique du Congo le long de laquelle il a été identifié en 1976 (**Faure, 2017**). Le virus Zika transmis par des moustiques du genre *Aedes*, cet arbovirus a provoqué des épidémies en Micronésie (îles Yap) en 2007, en Polynésie Française en 2013-2014, puis en Amérique du Sud (surtout Brésil

et Colombie) en 2015 et dans les départements français d'Amérique en 2016, où l'épidémie est actuellement terminée (**Nhan and Musso, 2015**).

H. Le SIDA

Apparu dans les années 1920 – 1950 en Afrique, le Sida (syndrome d'immunodéficience acquise) est devenu une pandémie depuis les années 1980. Elle a débuté à Kinshasa, capitale de la République démocratique du Congo, dans la période 1920-1950 (**Sardon, 2020**). La première alerte du Sida est donnée le 5 juin 1981, par l'agence épidémiologique d'Atlanta, aux États-Unis, cinq cas de pneumocystose, une maladie rarissime, ayant été relevés à Los Angeles. On ne parle pas encore de sida (syndrome d'immunodéficience acquise) pour décrire cette infection inexplicée (**Barré-Sinoussi, 2018**). Deux ans après, le 20 mai 1983, le virus VIH, responsable du sida est identifié par l'équipe de chercheurs de l'Institut Pasteur, dirigée par le professeur Luc Montagnier. L'épidémie de VIH est ainsi, selon l'OMS, l'une des maladies infectieuses « les plus complexes, les plus éprouvantes et sans doute les plus dévastatrices » que l'humanité ait eu à combattre (**Dedet and Fajardo, 2020**).

I. Le SRAS

Partie de Chine en 2002, l'épidémie de **SRAS** (Syndrome respiratoire aigu sévère) est devenue mondiale en 2003. Elle toucha une trentaine de pays, la Chine et Hong Kong concentrant 80 % des victimes (**Lemarié, 2008**). C'est le SARS-CoV, virus de la famille des coronavirus, qui en est la cause et dont le réservoir serait les chauves-souris, mais il aurait transité par la civette, vendue sur les marchés aux animaux de la région du Guangdong. À l'occasion de cette épidémie, l'OMS lança sa première alerte épidémique mondiale. La pandémie a pu être endiguée par des mesures d'isolement et de quarantaine et l'agent causal du SRAS, un coronavirus totalement inconnu, a pu être. L'agent responsable du SRAS a été identifié comme étant un nouveau coronavirus. Le 5 juillet 2003, l'OMS a annoncé officiellement que l'épidémie était enrayée (**Bossi et al., 2003**).

J. MERS-CoV

En 2012, une nouvelle maladie virale émergente est apparue au Moyen-Orient, le MERS, abréviation en anglais pour « Syndrome respiratoire du Moyen-Orient ». Au 9 janvier 2014, elle avait déjà touché 178 personnes dans le monde, dont 75 étaient décédées dans un tableau d'insuffisance respiratoire et de diarrhée. La nouvelle maladie ressemblait

cliniquement au SRAS (2002-2003), de sinistre mémoire, et comme le SRAS, était provoquée par un Betacoronavirus nouveau. L'essentiel des cas touche les pays arabes : Arabie saoudite (22 décès), Émirat-Arabes-Unis (2 décès), Qatar (2 décès), Jordanie (2 décès). Concernant l'Europe : Royaume-Uni : 4 cas (3 décès), Italie : 3 cas, Allemagne : 2 cas (1 décès), France : 2 cas (1 décès). (**De Groot et al., 2013**). Compte tenu de la sévérité du syndrome respiratoire aigu chez les porteurs, l'hospitalisation est la règle. Le virus aurait été transmis à l'Homme dans les pays du Moyen-Orient par des chameaux eux-mêmes porteurs du MERS-CoV et d'anticorps sériques neutralisants. Ceci expliquerait peut-être le cluster de cas dans cette région du monde. Pour cette raison, l'OMS a conseillé l'étroite et précautionneuse surveillance de tout syndrome respiratoire aigu sévère inhabituel avec au besoin une mesure d'isolement, une recherche du MERS-CoV au LBM de virologie et une vigilance accrue des professionnels de santé, même en cas de signes atypiques chez des sujets immunodéficients. La notification détaillée de cas à l'OMS est une urgence (**Arsevska, 2014**).

Les chercheurs ont donc pensé que des chiroptères pouvaient être à l'origine du MERS. D'ailleurs, de nouvelles études ont montré qu'en Arabie Saoudite un exemplaire de la chauve-souris hébergeait un segment de quelques nucléotides identique au segment homologue de la souche isolée du cas-index de l'épidémie (**Vabret et al., 2013**). De plus, de nombreuses souches de Betacoronavirus, plus ou moins proches génétiquement de celles responsables du MERS chez l'Homme, ont été isolées de chauves-souris en Afrique, en Asie et en Europe. Mais, une autre hypothèse a été proposée simultanément incriminant le dromadaire (*Camelus dromedarius* L) comme acteur très vraisemblable dans la transmission de la maladie. Elle est basée sur des observations épidémiologiques et les résultats de plusieurs enquêtes sérologiques. Un bilan des autres zoonoses virales dans lesquelles le dromadaire est plus ou moins impliqué renforce cette hypothèse : le MERS-CoV, l'agent étiologique du nouveau syndrome, pourrait bien être véhiculé par cet animal (**Chastel, 2014**).

K. La Sars-Cov-2 (COVID-19)

À la fin de l'année 2019, plusieurs cas de pneumonies atypiques sévères sont recensés dans la ville de Wuhan, dans la province du Hubei en République Populaire de Chine. Déclarés à l'OMS par les autorités chinoises, l'émergence d'un nouveau coronavirus, similaire au SARS-CoV de 2002, est alors suspectée. Après isolement de la souche infectieuse

chez des patients, l'hypothèse d'un nouveau coronavirus est confirmée : il s'agit d'un coronavirus qui partage 80 % de son génome avec celui du SARS-CoV. Initialement appelé nCoV-2019, il sera finalement rebaptisé SARS-CoV-2 par le Comité international de taxonomie des virus, et la maladie qu'il induit appelée COVID-19 (coronavirus disease 19, 19 pour 2019). Cette maladie émergente, qualifiée de pandémie le 11 mars 2020 par le directeur général de l'OMS, provoque une crise sanitaire et économique sans précédent depuis plusieurs décennies (**Juckel et al ., 2020**).

L. Mutation de la SARS-CoV-2 et nouveaux variants

Depuis la première séquence référencée (Wuhan-Hu-1/2019), plus de 90.000 isolats de SARS-CoV-2 ont été séquencés et rendus publics sur des bases de données (GISAID, <https://www.gisaid.org>) et plus de 12.000 mutations ont été cataloguées. Bien que la majorité de ces mutations n'ait pas d'impact sur la conformation des protéines virales ou sur leurs propriétés antigéniques, d'autres, survenant à proximité du domaine de liaison au récepteur cellulaire de la protéine S, pourraient modifier la capacité du virus à entrer dans la cellule cible ou permettre d'échapper aux anticorps neutralisants anti-SARS-CoV-2. La présence de mutation pourrait favoriser l'échappement à certains anticorps neutralisants mais aucun impact n'a à ce jour été décrit concernant une quelconque influence de cette mutation sur la sensibilité des tests sérologiques. Plus récemment, le variant VUI-202012/01 décrit au Royaume-Uni et présentant une mutation au niveau du domaine RBD de la protéine S (N501Y) et une délétion en 69-70 augmenterait la transmission mais n'impacterait pas l'efficacité vaccinale ou l'efficacité des tests sérologiques (**Cael, 2020**). D'après la base de données de l'Initiative mondiale de partage des données sur la grippe aviaire (GISAID), cette même mutation N501Y a été signalée indépendamment dans plusieurs pays, dont l'Afrique du Sud ($n=45$) et l'Australie ($n=37$)(**OMS,2021**). Les variants sont les suivant (**Gutierrez, 2021**):

- **Alpha** (nommé aussi B.1.1.7), identifié en Angleterre en septembre 2020, plus contagieux que la souche traditionnelle et qui augmente la probabilité d'hospitalisation;
- **Bêta** (B.1.351), identifié en Afrique du Sud en mai 2020, est plus contagieux et peut échapper partiellement aux anticorps produits par des infections précédentes ou par la vaccination ;

- **Gamma** (P.1), identifié au Brésil en novembre 2020, porte la même mutation que le variant Bêta qui lui permet de se cacher des anticorps ;
- **Delta** (B.1.617.2), identifié en Inde en octobre 2020, plus contagieux qu'Alpha, possiblement plus virulent et qui semble pouvoir échapper partiellement aux anticorps générés par certains vaccins ;
- Santé publique France y ajoute aussi le variant B.1.1.7+E484K/Q, variant du variant **Alpha** qui a acquis la mutation E484K/Q, qui permet aux variants Bêta et Gamma d'échapper partiellement à l'immunité.

3. Agents infectieux dangereux

Sont considérés comme agents pathogènes ou micro-organismes infectieux, les micro-organismes susceptibles de provoquer une infection, une allergie ou une intoxication. Le pouvoir pathogène d'un micro-organisme est donc sa capacité à provoquer des troubles chez un hôte. Les agents biologiques sont définis par le code du travail, à savoir : les bactéries (y compris modifiées), les virus et même les protéines que sont les prions. les champignons, les endoparasites, les cultures cellulaires. Ces agents biologiques se propagent dans des réservoirs qui peuvent être environnementaux (eaux, sols, plantes) ou vivants (humains, animaux) (**Debré, 2020, Sardon, 2020**). La classification des agents biologiques se fonde sur un arrêté de 1994, régulièrement actualisé : dernièrement par l'arrêté du 27 décembre 2017. Cet arrêté de 2017 a également modifié les dispositions relatives aux mesures de confinement à mettre en œuvre dans les laboratoires où les travailleurs sont susceptibles d'être exposés à des agents biologiques des groupes 3 et 4. Les agents biologiques sont classés en quatre groupes en fonction de l'importance du risque d'infection qu'ils présentent (**Cherpillod et al, 2007; Polomarkakis, 2020**) :

1° Le groupe 1 comprend les agents biologiques non susceptibles de provoquer une maladie chez l'homme. Exemples: Adenovirus, E. Coli K12.

2° Le groupe 2 comprend les agents biologiques pouvant provoquer une maladie chez l'homme et constituer un danger pour les travailleurs. Leur propagation dans la collectivité est peu probable et il existe généralement une prophylaxie ou un traitement efficace. Exemples: Salmonella, Virus de la rougeole, Hépatites A, B, C, E.

3° Le groupe 3 comprend les agents biologiques pouvant provoquer une maladie grave chez l'homme et constituer un danger sérieux pour les travailleurs. Leur propagation dans la collectivité est possible, mais il existe généralement une prophylaxie ou un traitement efficaces. Exemples: Adenovirus, E. Coli K12.

4° Le groupe 4 comprend les agents biologiques qui provoquent des maladies graves chez l'homme et constituent un danger sérieux pour les travailleurs. Le risque de leur propagation dans la collectivité est élevé. Il n'existe généralement ni prophylaxie ni traitement efficace. - Exemples: Virus Ebola, Virus Lassa.

L'agent biologique responsable de la pandémie de COVID-19 est le virus SRAS-CoV2. C'est un nouvel agent biologique, donc non encore classé dans les groupes de risque infectieux (Article R4421-3 du code du travail). Il fait partie de la famille des Coronavirus qui, eux, relèvent du groupe de risque infectieux 2 sauf les Coronavirus responsables du SRAS et du MERS classés en groupe 3 (**Gatignol, 2020**). La directive 2020/739 du 3 juin 2020 (France) classe le SRAS-CoV-2 également dans le groupe de risque infectieux 3 (**Kaufer et al., 2020**). Le SARS-CoV-2 est le septième coronavirus pathogène pour l'Homme. Il est responsable de la maladie COVID-19. La COVID-19 est une maladie en trois stades avec l'infection primaire des voies respiratoires supérieures associée à une réaction immunitaire innée (stade I), puis l'infection des voies respiratoires inférieures (stade II) et si la maladie se poursuit, une aggravation des symptômes qui entraîne une hyperinflammation et des symptômes généraux pouvant amener à la mort (stade III). La rapidité de la transmission interhumaine a causé une pandémie (**Kaufer et al, 2020**).

Chapitre 02 :
Coronavirus et SARS-CoV-2

1. Épidémiologie

La pandémie de 2003 due au Syndrome respiratoire aigu sévère (due au SRAS-CoV, un Beta-CoV), a provoqué plus de 8 000 infections pulmonaires dont 800 décès dans trente pays (Segondy., 2020). On considère que les chauves-souris sont des réservoirs naturels du virus et la civette aurait servi de relai, permettant le contact de ce virus avec l'Homme. Un SRAS-like-CoV a été détecté chez une civette palmiste (*Paguma larvata*) et un chien viverrin (*Nyctereutes procyonoides*) sur des marchés d'animaux vivants dans la province de Guangdong province en Chine, où la plupart de cas humains de cette pandémie ont été déclarés (Guan *et al.*, 2003).

Le coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV) est une maladie respiratoire virale qui a été signalée pour la première fois en Arabie Saoudite en 2012. Des cas ont été détectés dans huit pays, dont la France, l'Italie, la Jordanie, le Qatar, l'Arabie Saoudite, la Tunisie, les Émirats arabes unis et le Royaume-Uni. La propagation de la maladie est principalement liée aux voyages au Moyen-Orient (Vabret, 2013). Pour le Dr Margaret Chan, directrice générale de l'OMS, ce coronavirus MERS-CoV est un *greatest concern*, une très forte préoccupation. Comme son nom l'indique, il est surtout le souci des services de santé au Moyen-Orient. Il a atteint fin juillet un taux de mortalité de plus de 50 % : 91 cas à l'OMS, 46 décès depuis le premier cas (septembre 2012). A la toute fin août, le bilan était de 108 cas et de 50 décès. L'essentiel des cas touche les pays arabes : Arabie saoudite, Émirat-Arabes-Unis, Qatar, Jordanie, Tunisie, Oman. Concernant l'Europe : Royaume-Uni : 4 cas (3 décès), Italie : 3 cas, Allemagne : 2 cas (1 décès), France : 2 cas (1 décès) (Jm, 2013). Une hypothèse a été émise dans une étude internationale parue sur le site du *Lancet Infectious Diseases* : le virus aurait été transmis à l'Homme dans les pays du Moyen-Orient par des chameaux eux-mêmes porteurs du MERS-CoV et d'anticorps sériques neutralisants. Ceci expliquerait peut-être le cluster de cas dans cette région du monde. Pour cette raison, l'OMS a conseillé l'étroite et précautionneuse surveillance de tout syndrome respiratoire aigu sévère inhabituel (*severe acute respiratory infection*, SARI), avec au besoin une mesure d'isolement, une recherche du MERS-CoV au LBM de virologie et une vigilance accrue des professionnels de santé, même en cas de signes atypiques chez des sujets immunodéficients. La notification détaillée de cas à l'OMS est une urgence (Ferguson and Van Kerkhove, 2014).

En 2012, deux nouveaux SRAS like- CoV (99,9 % d'identité avec le SRAS-CoV humain) ont été isolés depuis des chauves-souris de la famille *Rhinolophidae* dans la province du Yunnan en Chine. L'isolement de ces virus de fèces de chauves-souris montre qu'elles peuvent également constituer une source d'infection directe pour l'Homme (**Ge et al., 2013**). En juin 2012, à Jeddah (Arabie Saoudite), un nouveau CoV a été isolé chez un patient décédé suite à un syndrome respiratoire aigu et une défaillance organique multiple (**Zaki et al., 2012**). Après une caractérisation génétique approfondie, ce virus s'est avéré appartenir au genre Beta-CoV, lignée C, et le nom de Coronavirus du Syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV) a été validé (**De Groot et al., 2013**). Cette lignée comporte plusieurs virus phylogénétiquement proches du MERS-CoV, retrouvés chez certaines familles de chauves-souris en Afrique, Asie, Amérique et Europe (**Memish et al., 2013**).

Le SARS-CoV-2 appartient à la famille des coronavirus (CoV), dénomination liée à la « couronne » que forment certaines protéines à la surface de ces virus. Il a été identifié pour la première fois à Wuhan en Chine, en décembre 2019. Plusieurs coronavirus sont déjà connus pour être capables d'infecter les humains : trois coronavirus saisonniers responsables de symptômes hivernaux sans gravité (rhumes), le SARS-CoV responsable du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) et le MERS-CoV responsable d'une atteinte respiratoire potentiellement sévère (*Middle East Respiratory Syndrome*) (**Nagy and Alhatlani, 2021**). Le SARS-CoV-2 est responsable de la maladie COVID-19. Le nouveau coronavirus (2019-nCoV), appelé encore le Sars-CoV-2 par le Comité international de taxonomie virale (ICTV), appartient à la famille Coronaviridae (sous-type Coronavirinae et genre β étacoronavirus). Il a été transmis à l'homme probablement par le pangolin, sur un marché de fruits de mer à Wuhan, dans la province du Hubei, en Chine, en décembre 2019. La découverte d'une pneumonie d'étiologie inconnue a poussé les chercheurs chinois à isoler rapidement l'agent pathogène en janvier 2020. La rapidité de la transmission interhumaine a causé une pandémie (**Kaufner et al., 2020**).

Le SARS-CoV-2 est le troisième coronavirus humain (CoV) responsable d'un syndrome respiratoire sévère à avoir émergé au cours des 20 dernières années, les deux précédents étant le SARS-CoV en 2002 et le MERS-CoV en 2012. Le SARS-CoV-2, qui provoque chez l'homme la maladie COVID-19, s'est propagé en pandémie début 2020. Le 8 juillet 2020, plus de 11,8 millions d'infections étaient recensées avec au moins 544 000 morts. L'agent étiologique de la COVID-19 a rapidement été identifié et dès le 26 janvier 2020, 10

génomiques viraux ont été séquencés. La comparaison de leurs séquences donne un taux d'identité de 99,98 % entre paires de séquences génomiques, ce qui est caractéristique d'une émergence récente (**Shors, 2021**). Au moment du séquençage des premiers isolats de SARS-CoV-2, les coronavirus les plus proches disponibles dans les bases de données étaient les souches bat-SLCoVZXC21 et bat-SL-CoVZC45, isolées en 2015 et 2017 à partir de chauves-souris de la région de Zhoushan, située l'est de la République populaire de Chine dans la province du Zhejiang, et dont les génomes présentent 88 % d'identité avec le SARS-CoV-2 (**De Greef, 2020**). La séquence du génome du SARS-CoV-2 est plus distante de celles du SARS-CoV (79 % d'identité) et du MERS-CoV (50 % d'identité), responsables des épidémies humaines précédentes. Il fut alors conclu que le SARS-CoV-2 était un nouvel agent infectieux à transmission interhumaine appartenant à la famille des SARS-CoV, dont le réservoir animal était la chauve-souris (**Sallard, 2020**).

Au 12 juin 2020, 7 558 687 cas d'infection, confirmés par des tests spécifiques (identification de la présence du virus par RT-PCR ou après hospitalisation pour détresse respiratoire, ont été recensés à travers le monde (COVID-19 Dashboard, Center for Systems Science and Engineering [CSSE], Johns Hopkins university, Baltimore, États-Unis), dont au moins 422 544 décès, donnant un taux de mortalité moyen d'environ 5,6 %. Ce chiffre (décès/diagnostiqués positifs) est sans doute surestimé car un grand nombre de cas asymptomatiques n'entrent pas dans ce calcul, puisqu'ils n'ont pas été confirmés par un test diagnostic (**Chossegros, 2020**). Le taux réel de mortalité devrait ainsi être plus faible. À noter que la mortalité varie énormément en fonction des tranches d'âge, les personnes de plus de 65 ans étant les plus à risque de développer une forme sévère de la maladie (**Juckel, 2020**).

Un marché de fruits de mer de la ville de Wuhan semble être l'épicentre de cette nouvelle épidémie COVID-19. Dans ce type de marchés un facteur favorable à la transmission des agents pathogènes entre les animaux. Néanmoins, encore aujourd'hui, l'origine du virus n'a pas été clairement identifiée, mais l'origine zoonotique est très fortement suspectée : le virus le plus proche du SARS-CoV-2 identifié à ce jour est un virus de chauve-souris qui présente une similarité de génome de 98 % environ, et le pangolin est soupçonné d'être l'hôte intermédiaire (**Tratner, 2003**).

2. Origine évolutive

L'origine zoonotique (issue d'un hôte animal avec transmission à l'homme) des CoV est largement documentée. Les virus de cette famille infectent plus de 500 espèces de chiroptères (ordre de mammifères comprenant plus de 1 200 espèces de chauves-souris) qui représentent un réservoir important pour son évolution en permettant, entre autres, la recombinaison des génomes chez des animaux infectés simultanément par différentes souches virales (**Sallard et al., 2020**). Un saut d'espèce ou zoonose s'observe lorsqu'un virus adapté à espèce animale passe vers l'espèce humaine. Théoriquement, il existe deux possibilités. Soit le virus est mal adapté, montrant peu de capacités de muter et donc à s'adapter et à se stabiliser chez l'Homme. Ceci va entraîner la fin de l'évènement car il n'y aura pas de possibilité de transmission interhumaine en l'absence d'adaptation humaine. L'autre possibilité est l'adaptation comme au cours du SRAS ou du MERS-CoV responsables de maladies graves avec des mortalités de 10 % et 35 %, respectivement. Concernant le SARS-CoV-2, l'adaptation a été non seulement possible mais favorisée par une ARN polymérase de faible fidélité générant des mutations (**Elie and Alizon, 2020**).

Le virus est moins virulent mais plus transmissible, avec une sorte d'équilibre transmissibilité/pathogénicité. Le réservoir naturel du SARS-CoV-2 est la chauve-souris. Ce mammifère est connu pour porter de nombreux virus (Coronavirus, Ebola, Nipah, etc.). Pour qu'un saut d'espèce vers l'Homme survienne, il faut un contact rapproché des hommes avec des animaux. Il existe généralement un hôte animal intermédiaire avant le passage chez l'Homme. Par exemple, on observe le passage de la chauve-souris vers la civette palmée pour le SRAS, vers le chameau pour le MERS-CoV et vers les grands singes pour Ebola (**Kaufer et al, 2020**). Concernant le SARS-CoV-2, l'hôte intermédiaire semble être le pangolin ou fourmilier via un contact direct lié au trafic de ces animaux. En effet, chaque année, environ 1 million de fourmiliers passent d'Afrique à l'Asie pour sa consommation. Le réservoir naturel du SARS-CoV-2 est la chauve-souris (**Seksik, 2020**). La **Figure 1** représente la phylogénie et émergence des coronavirus.

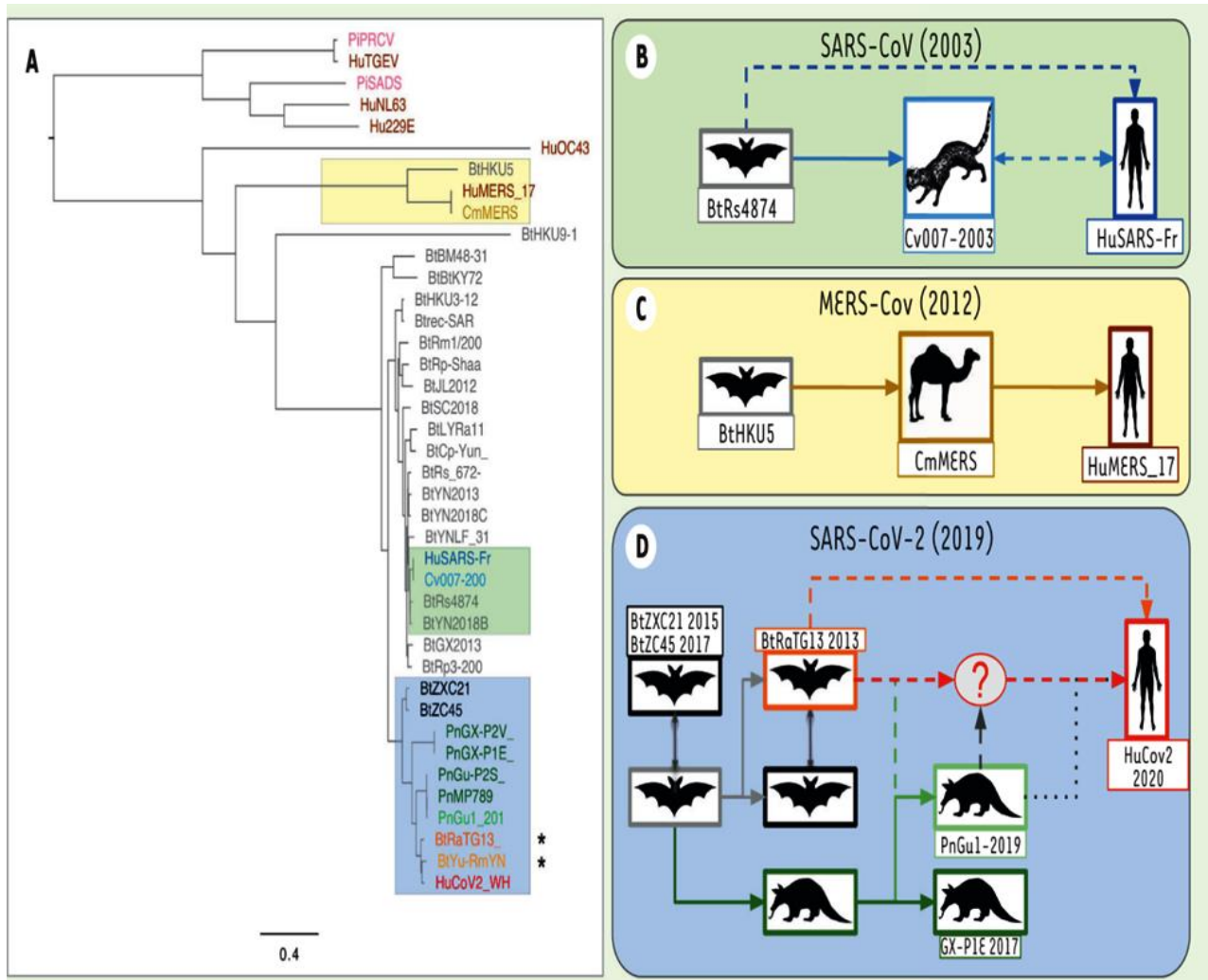


Figure1 : Phylogénie et émergence des coronavirus (Sallard *et al.*, 2020).

Bt (chauve-souris), Hu (humain), Pn (pangolin), Cv (civette), Cm (dromadaire), Pi (porc). On constate que les distances entre HuCoV2 et les souches virales les plus proches (BtYuRmYN02[r>t], BtRaTG13) sont plus élevées que pour SARS-CoV (humain - civette).

3. Biologie des coronavirus

3.1. Phylogénie

Le terme coronavirus fait référence à la sous-famille des *Coronavirinae*, appartenant à la famille des *Coronaviridae*, elle-même faisant partie de l'ordre des *Nidovirales*. Les coronavirus infectent de nombreuses espèces mammifères et aviaires. Selon la taxonomie actuelle, les *Coronavirinae* sont subdivisés en quatre genres nommés *Alpha-*, *Beta-*, *Gamma-* et *Deltacoronavirus* (Kin and Vabret, 2016). Les infections à Coronavirus (CoV) sont généralement associées à des troubles respiratoires ou intestinaux bénins chez l'Homme et les animaux. Les CoV humains connus à ce jour appartiennent aux genres Alpha- et Beta-CoV.

Au cours de la dernière décennie, l'émergence de nouveaux Beta-CoV humains, également très représentés dans les populations animales a été observée (Arsevskaja, 2014).

Les coronavirus font partie de l'ordre des *Nidovirales*, de la famille des *Coronaviridae* et de la sous-famille des *Coronavirinae* qui regroupe 4 genres : *alphacoronavirus*, *betacoronavirus*, *gammacoronavirus* et *deltacoronavirus*. Les coronavirus infectent une grande diversité d'hôtes, incluant de nombreuses espèces d'oiseaux et de mammifères, dont l'Homme. Les *alphacoronavirus* et *betacoronavirus* circulent parmi les mammifères, les *gammacoronavirus* et les *deltacoronavirus* infectent les oiseaux et les mammifères (Shors, 2021). Parmi les animaux, les coronavirus sont responsables de pathologies variées. Le *gammacoronavirus Infectious Bronchitis Virus* (IBV) est responsable d'infections respiratoires chez le poulet, et a un impact important pour l'industrie avicole. Le *betacoronavirus mouse hepatitis virus* (MHV) infecte les souris et peut provoquer des hépatites ou des encéphalites selon la souche virale (El-Sayed and Kamel, 2021). De nombreux coronavirus infectant les animaux sont responsables d'infections gastro-intestinales. Parmi ceux-ci, l'*alphacoronavirus porcine epidemic diarrhea coronavirus* (PEDV) a été à l'origine de la mort de nombreux porcelets dans les élevages porcins en Amérique et en Asie en 2013 (Kaufer et al., 2020). Au sein des *betacoronavirus*, on distingue 4 lignages : le lignage A auquel appartiennent les coronavirus humains HKU1 et OC43, le lignage B auquel appartient le SARS-CoV (pour *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus*), le lignage C auquel appartient le MERS-CoV (*Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus*) et le lignage D auquel appartiennent les coronavirus de chauve-souris HKU4 et HKU5, proches du MERS-CoV (Annan et al., 2013).

Les coronavirus humains : Ils sont au nombre de cinq : HCoV-229E et HCoV-OC43, décrits dans les années 1960 ; le SARS-CoV, identifié en 2003 lors de l'épidémie de SRAS ; HCoV-NL63, décrit en 2004 aux Pays-Bas, et enfin HCoV-HKU1, découvert en 2005 à Hong-Kong. La chronologie des événements et l'histoire font que les coronavirus 229E et OC43 sont souvent désignés comme les coronavirus « classiques », alors que les HCoV NL63 et HKU1 sont désignés comme les « nouveaux » coronavirus. Le SARS-CoV, quant à lui, et tous les SL-CoV, forment un groupe à part, et sont à l'origine de la majorité des publications scientifiques (Vabret et al., 2013). Les premiers coronavirus humains 229E (HCoV-229E) et OC43 (HCoV-OC43) furent isolés dans les années 1960 et sont classés respectivement parmi les *alphacoronavirus* et *betacoronavirus*. En particulier, HCoV-229E a été découvert au

étaient peu pathogènes, cette famille de virus suscita peu d'intérêt en médecine humaine (Kaufer *et al.*, 2020).

En 2002, un premier coronavirus hautement pathogène émergea dans la population humaine, le *betacoronavirus* SARS-CoV. Il fut responsable d'une épidémie de syndromes respiratoires aigus sévères qui débuta en Chine avant de se propager rapidement à travers le monde. Malgré des mesures de quarantaine efficaces qui permirent de contenir l'épidémie, environ 8000 personnes furent infectées avec un taux de mortalité de 10% environ. A la suite de l'épidémie de SARS-CoV, les *betacoronavirus* humains NL63 (HCoV-NL63) et HKU1 ont été respectivement découverts en 2004 et en 2005 et sont responsables d'infections eu sévères (Hussain *et al.*, 2020). De nouveau en 2012, un coronavirus fut isolé chez un patient atteint d'une pneumonie sévère. Ce *betacoronavirus*, apparu en Arabie Saoudite, fut nommé *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus* (MERS-CoV). A ce jour, le MERS-CoV est responsable d'une épidémie qui est toujours en cours, mais restreinte à la péninsule arabe, avec un nombre total de plus de 2000 cas recensés et un taux de mortalité d'environ 35% (Kaufer *et al.*, 2020). Jusqu'en 2019, six étaient connus comme responsables d'infections humaines : deux *alphacoronavirus* (HCoV-NL63, HCoV-229E) et quatre *betacoronavirus* (HCoV-OC43, HCoV-HKU1, SARS-CoV-1, MERS-CoV). En janvier 2020, un nouveau *betacoronavirus*, le SARS-CoV-2, est isolé en Chine chez des patients de la ville de Wuhan présentant un tableau de pneumonie virale sévère (Bonny *et al.*, 2020). On distingue cliniquement les coronavirus humains faiblement pathogènes, dont font partie HCoV-229E, HCoV-NL63, HKU1 et OC43 et deux coronavirus humains hautement pathogènes, le MERS-CoV et le SARS-CoV (Kin and Vabret, 2016). La Figure 2 représente la classification des coronavirus humains.

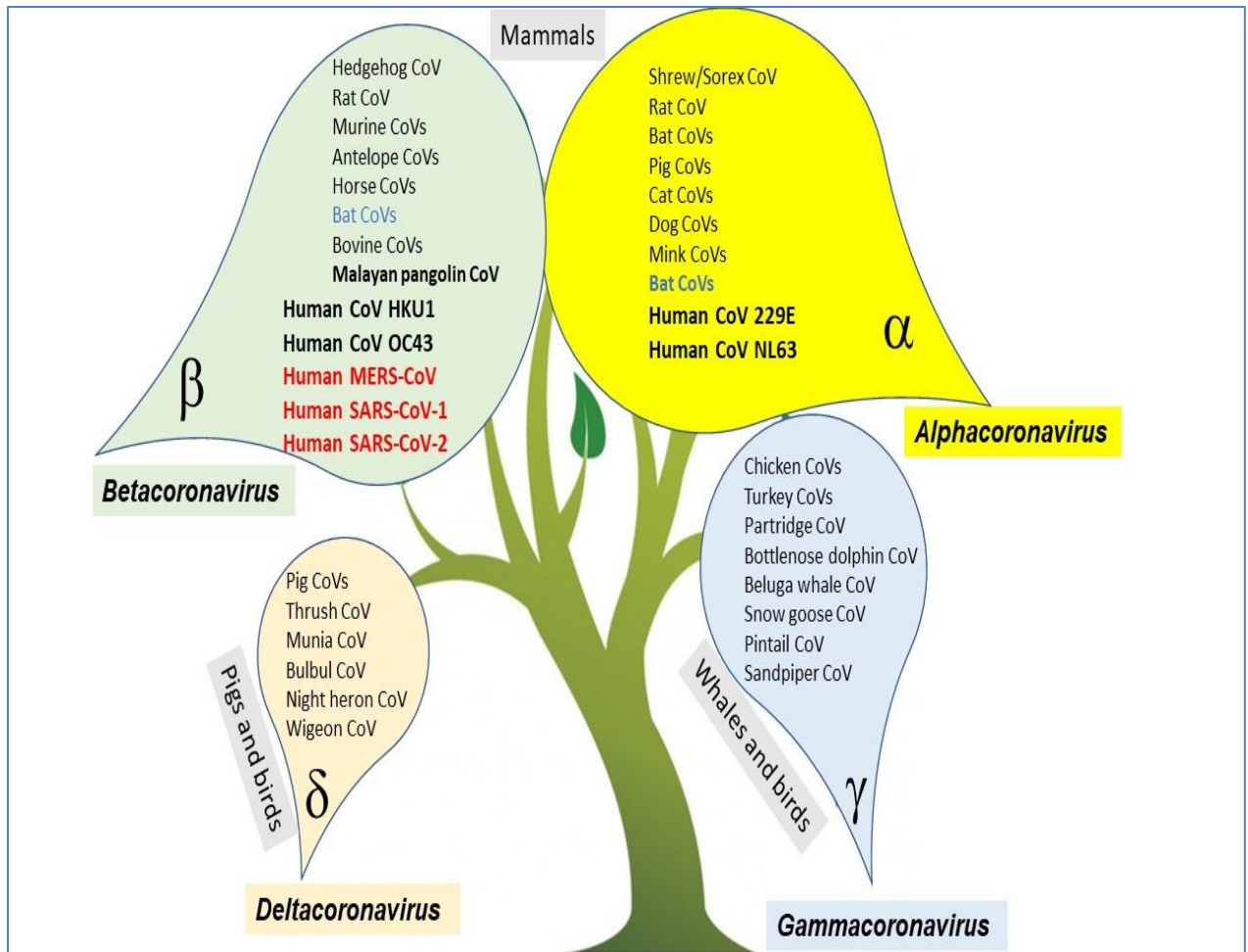


Figure 2 : Classification des coronavirus humains (*Betacoronavirus* et *Alphacoronavirus*)

(Shors, 2021).

3.2. Génome du SARS-CoV-2

Les coronavirus sont des virus à ARN simple brin positif enveloppés. Ils ont la particularité de posséder le plus long génome à ARN parmi les virus à ARN, constitué de 27 000 à 32 000 bases (soit un génome 100 000 fois plus petit que le génome humain). Ce génome est coiffé en 5' et polyadénylé en 3' (Bonny *et al.*, 2020). La partie codante est divisée en plusieurs sections. Les deux premiers tiers du génome sont constitués de deux grandes régions chevauchantes, *open reading frame* (ORF) 1a et ORF1b, codant le complexe de réplication-transcription, dont le gène *RNA-dependent RNA Polymerase (RdRp)* qui code l'ARN polymérase ARN-dépendante. Le dernier tiers du génome code les protéines de structure (*S*, *E*, *M*, *N*) et des protéines non structurales variables selon les espèces de

coronavirus (Lefeuvre *et al.*, 2020). La **Figure 3** représente l'organisation génomique de Sars-CoV-2.

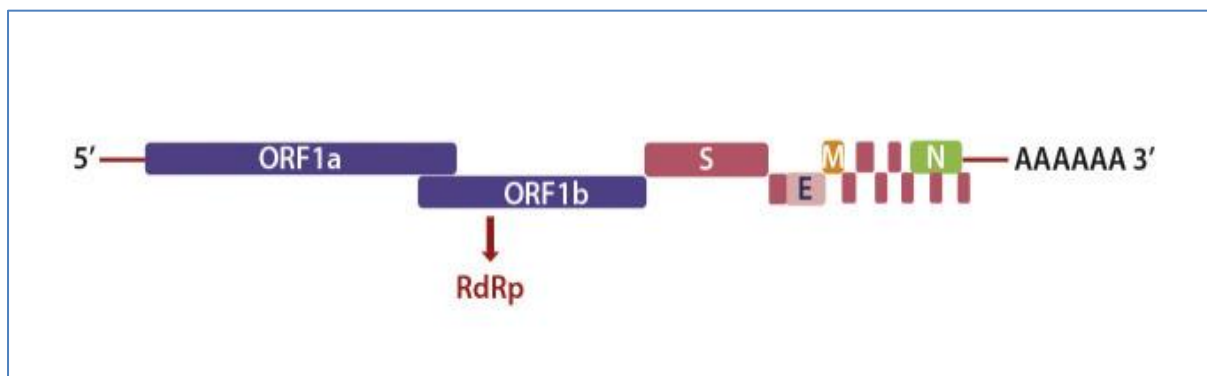


Figure 3 : Organisation génomique du Sars-CoV-2 (Bonny *et al.*, 2020).

ORF : open reading frame ; RdRp : gène codant l'ARN polymérase ARN-dépendante ; S, E, M, N : gènes codant les protéines de structure (S [surface], E [enveloppe], M [membrane], N [nucléoprotéine]).

Plus d'une dizaine de cadres de lecture (en anglais *open reading frame*, ORF) constituent le génome viral. Deux ORF dénommées ORF1a et ORF1b, constituant les deux tiers de ce génome, codent 2 polyprotéines, pp1a et pp1ab. Ces deux ORF présentent un unique codon d'initiation et de terminaison. Elles ne constituent par conséquent qu'un seul et unique cadre de lecture (Mittal *et al.*, 2020). La biosynthèse des deux polyprotéines est rendue possible grâce à un décalage du cadre de lecture causé par une structure secondaire particulière de l'ARN génomique, un pseudo-nœud, qui provoque le retour en arrière d'une base sur le ribosome. Pp1a et pp1ab sont les précurseurs de 15 à 16 protéines, dites non-structurales, que l'on nomme nsp (*non-structural proteins*), qui seront produites par auto-clivage des deux précurseurs. (Juckel *et al.*, 2020). Les protéines ainsi produites s'assemblent ensuite entre elles pour former le complexe réplicase-transcriptase indispensable à la réplication et à la transcription de l'ARN génomique viral lors de l'infection. Chacune des protéines nsp possède une activité précise : **nsp12** est ainsi responsable de l'activité polymérase dépendante de l'ARN et **nsp14**, de l'activité de relecture, permettant de corriger de potentielles erreurs insérées lors de la synthèse d'un nouveau brin d'ARN viral (Amir *et al.*, 2020).

A. Le tiers restant du génome code quatre protéines structurales : S, E, M et N. Certains coronavirus en possèdent une cinquième : l'hémagglutinine estérase (HE). Des gènes codant

des protéines « accessoires » (nommés ORF3, ORF4, etc.), en nombre variable, sont également insérés entre les gènes codant les protéines structurales. Bien que la majorité des fonctions de ces protéines accessoires soient encore aujourd'hui mal comprises, elles semblent jouer un rôle très important dans la pathogénicité des coronavirus (**Tratner, 2003**). Une étude réalisée sur des virus mutants, n'exprimant qu'une partie de ces protéines, révèlent en effet leur implication dans l'atténuation de la réponse immunitaire innée de l'hôte, en inhibant la synthèse des interférons de type b, essentiels dans la lutte contre une infection virale (**Shors, 2021**).

3.3. Structure du virus

Coronaviruses sont un groupe de virus ARN enveloppés de la famille *Coronaviridae*. Leur apparence extérieure ressemble à cela d'une tête sous la microscopie électronique, qui a provoqué leur nom scientifique (« tête » latine de signification de « corona » ou « halo »). Coronaviruses capable d'infecter des êtres humains sont montrés pour apparaître par l'intermédiaire de la boîte de vitesse de croix-hôte des animaux (**Al-Tawfiq and Memish, 2016**). Virus sphérique, enveloppé de 60-220 nm, comprend de l'extérieur vers l'intérieur, la glycoprotéine Spike (S) (donne l'aspect en couronne au virus en microscopie électronique), l'enveloppe, la membrane et la nucléocapside (**Amir et al., 2020**). La nucléocapside, hélicoïdale, formée de la protéine de capsid (N) complexée à l'ARN viral, est protégée par une enveloppe phospholipidique dans laquelle sont enchâssées les glycoprotéines de surface (S, HE, M et E). La protéine S est la protéine qui lie le récepteur cellulaire du SARS-CoV-2 (ACE2) et permet l'entrée dans la cellule. Elle est formée de deux sous-unités : S1 qui contient le domaine de liaison au récepteur cellulaire, et S2 qui est essentiel pour la fusion du virus à la membrane cellulaire (**Bonny et al., 2020**).

3.3.1. Protéines structurales

A. Protéine Spike(S)

D'une taille de 180 à 200 kDa, la protéine S (protéine de pointe ou Spike (S) se compose d'un N-terminal extracellulaire, d'un domaine transmembranaire (TM) ancré dans la membrane virale et d'un court segment C-terminal intracellulaire. La protéine S existe normalement dans une conformation stable ; une fois que le virus interagit avec la cellule hôte, un réarrangement structurel extensif de la protéine S se produit, permettant au virus de fusionner avec la

membrane de la cellule hôte (Tratner, 2003). Les protéines S sont recouvertes de molécules de polysaccharide pour les camoufler, échappant à la surveillance du système immunitaire de l'hôte lors de l'entrée (Huang *et al.*, 2020). La protéine S est le médiateur de la liaison au récepteur et de la fusion membranaire. La protéine spike contient deux sous-unités, S1 et S2. S1 contient un domaine de liaison au récepteur (RBD), qui est responsable de la reconnaissance et de la liaison avec le récepteur de surface cellulaire. La sous-unité S2 est la "tige" de la structure, qui contient d'autres éléments de base nécessaires à la fusion membranaire. La protéine de pointe est la cible commune des anticorps neutralisants et des vaccins (Juckel *et al.*, 2020). Il a été signalé que le CoV-2 du SRAS (2019-nCoV) peut infecter les cellules épithéliales respiratoires humaines par interaction avec le récepteur ACE2 humain... La protéine S joue un rôle déterminant dans la réponse immunitaire de l'hôte et est impliqué dans la pathogenèse virale par l'activation de la réponse au stress du réticulum endoplasmique, et par conséquent tout changement mutationnel peut entraîner une altération de la pathogenèse (Yadav, 2021).

La protéine S est synthétisée sous la forme d'un précurseur inactif. Deux clivages protéolytiques successifs sont nécessaires pour assurer sa fonction biologique. **Le premier clivage** appelé *priming* génère deux sous-unités, S1 et S2. **Le second** libère l'extrémité d'un peptide, dit de fusion, localisé au début de la sous-unité S2. Ces clivages protéolytiques, catalysés respectivement par la furine et la protéine TMPRSS2 (*transmembrane serine protease 2*), permettent la fusion entre les membranes virale et cellulaire. Ils sont donc indispensables à l'entrée et à la réplication virale à l'origine de la formation des nouveaux virions (Sallard *et al.*, 2020). La protéine S1 de SARS-CoV et SARS-CoV-2, produit du clivage de S, contient le domaine RBD qui assure la reconnaissance du récepteur cellulaire ACE2 par le virus (Mittal *et al.*, 2020). Elle contient également des sites antigéniques qui sont exposés à la surface du virus et accessibles au système immunitaire, constituant des antigènes pouvant être reconnus par les anticorps produits par les hôtes infectés (Yadav, 2021). Les résidus du RBD impliqués directement dans la reconnaissance d'ACE2 subissent, eux aussi, des contraintes évolutives fortes. La protéine S joue un rôle déterminant dans l'initiation du cycle viral. Elle participe à la reconnaissance par le virus des récepteurs exprimés par les cellules de l'hôte, ACE2 (enzyme de conversion de l'angiotensine 2), ce qui permet ensuite son entrée. Ce récepteur, présent chez les différentes espèces infectées (Bonny, 2020). La **Figure 4** représente les composants structuraux du virus et l'organisation de son génome.

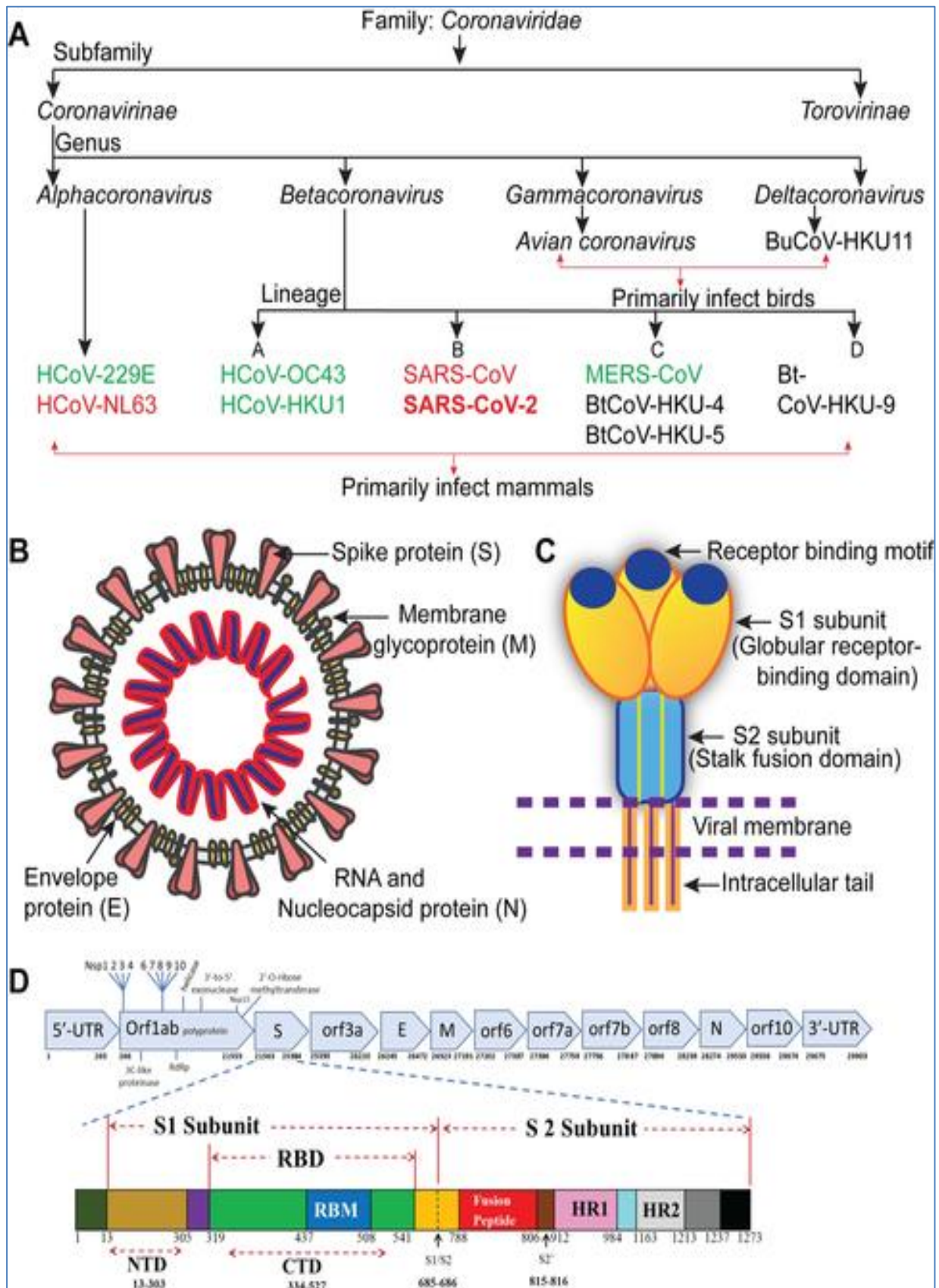


Figure 4 : Classification (B), structure de la coronavirus (C) et structure génomique (D) (Mittal *et al.*, 2020).

B. Protéine membranaire (M)

La protéine membranaire M est une protéine structurale codée par le génome. Elle est la plus abondante des protéines constituant l'enveloppe virale. Protéine de 25 à 35 kDa, elle possède au moins un site de glycosylation (O- ou N-glycosylation selon le genre du virus) localisé au niveau d'un très court ectodomaine. Ce domaine est suivi de trois domaines transmembranaires, eux-mêmes suivis d'une longue séquence C-terminale qui représente plus de la moitié de la protéine. La protéine M est considérée comme le moteur de l'assemblage des particules virales (**Juckel et al., 2020**). Elle s'associe à d'autres protéines structurales virales, telle que la nucléocapside, facilitant l'assemblage moléculaire des particules virales ainsi que être impliqué au cours de la pathogenèse. Bien que la protéine M possède divers acides aminés, mais il est structurellement préservé dans les différents genres (**Yadav, 2021**). À l'exception des β -CoV et des δ -CoV qui présentent une O- glycosylation lié, l'autre protéine M du coronavirus subit une N-glycosylation. La glycosylation joue un rôle vital dans le tropisme des organes et la signalisation de l'interféron (**Mittal et al., 2020**).

C. Protéine enveloppe (E)

Cette protéine structurale, codée par le génome, est la protéine d'enveloppe E. Petite protéine de 8 à 12 kDa, elle est la moins abondante des protéines de l'enveloppe virale, mais elle n'est pourtant pas la moins importante. Elle se compose en N-terminal d'un court ectodomaine hydrophile, d'un long et unique domaine transmembranaire et d'un segment hydrophile en C-terminal, formant l'endodomaine (**Petherick, 2020**). La découverte d'une activité de canal ionique suggère que cette protéine intervient dans la sécrétion des nouveaux virions. Cette protéine semble également indispensable à l'assemblage de l'enveloppe virale. Les protéines E intervient dans plusieurs processus du cycle de vie du virus, tels que l'assemblage, le bourgeonnement, la formation de l'enveloppe et la pathogénèse (**Yadav et al., 2020**).

D. Protéine N (nucléocapside)

Cette protéine structurale est la protéine de nucléocapside (N), une phosphoprotéine de 43-50 kDa associée à l'ARN génomique pour former la nucléocapside hélicoïdale. La nucléocapside est complexée à l'ARN viral et l'enveloppe qui l'entoure est de type phospholipidique dans laquelle sont enchâssées les glycoprotéines de surface (S, HE, M et E) (**Yadav, 2021**). La protéine N est uniquement complexée dans l'organisation structurale de la

nucléocapside. Protéine N – Cette protéine structurale, qui lie et encapside l'ARN viral, est la protéine la plus abondante dans le SRAS-CoV-2. Il possède distinctement trois domaines hautement conservés ; un domaine N-terminal, un domaine de liaison à l'ARN ou une région de liaison et un domaine C-terminal. Il a été observé que ces trois domaines peuvent ensemble orchestrer la liaison à l'ARN, et son statut phosphorylé est un prérequis pour déclencher un dynamisme structurel facilitant l'affinité pour l'ARN viral versus non viral (**Lounnas and Guillaume, 2020**).

La protéine N participe à l'empaquetage de l'ARN dans une conformation de type perles-sur-une-chaîne. En plus d'être impliquée dans l'organisation du génome viral, la protéine N facilite également l'assemblage du virion et améliore l'efficacité de la transcription du virus, entre autres. En raison de sa nature immunogène considérablement élevée, la protéine N peut être utile en tant que cible potentielle du vaccin. Plus important encore, les protéines M, E et S possèdent une séquence signal de trafic, qui permet leur translocation vers le réticulum endoplasmique (**Yadav et al., 2021**). La protéine de la nucléocapside (protéine N) est la protéine la plus abondante dans les coronavirus. La protéine N est une phosphoprotéine hautement immunogène, et elle est normalement très conservée. La protéine N du coronavirus est souvent utilisée comme marqueur dans les tests de diagnostic (**Petherick, 2020**).

3.3.2. Les protéines non-structurales (réplicases)

Les protéines non-structurales codées par les cadres de lecture ouverts (ORF1a et ORF1b) sont au nombre de 16 (nsp1 à nsp16). Elles participent à la réplication du génome du virus et la régulation de ce processus mais également potentiellement à un mécanisme d'évasion immunitaire (nsp3, nsp13, nsp15, nsp16) (**Bonny et al., 2020**).

3.3.3. Protéines accessoires

Le SARS-Cov2 encode une série identique de facteurs accessoires supplémentaires 3a, 3b, 6, 7a, 7b, 8, 9b, très semblable au SARS-Cov1 avec un degré d'identité troublant pour certains facteurs. La protéine codée par l'ORF3a participerait au blocage de la signalisation des interférons, via la régulation négative de l'expression d'IFNAR (rôle de la protéine ORF3a du SARS-CoV-1) et de la phosphorylation de STAT-1 (par la protéine nsp3) (**Lounnas et al., 2020**). L'ORF3b et l'ORF6 sont des antagonistes démontrés de l'INF-1. Le

facteur codé par l'ORF7a, une petite protéine composée de 122 acides aminés, partage 100% d'identité avec celui du SARS-Cov1 (Mittal *et al.*, 2020). Le rôle de l'ORF7b est jusqu'ici inconnu, probablement à la fois auxiliaire et structural. La protéine de SARS-CoV2 codée par l'ORF8 montre une homologie de séquence de moins de 20% par rapport à celle de l'ORF8 trouvé sur le SARS-CoV-1. Il a été proposé que l'ORF8 puisse nuire à la fonction immunitaire de l'hôte de plusieurs façons (Yadav, 2021). Les études ont montré que l'ORF8 du SARS-CoV-2 (mais pas celui du SARS-CoV-1), entraîne une suppression des complexes majeurs d'histocompatibilité (MHC-1) un élément essentiel de la réponse immunitaire. La sur-expression exogène de l'ORF8 perturbe également la signalisation de l'interféron 1 (IFN-1) un médiateur de la réponse immunitaire. La protéine de l'ORF9b (sous unité du gène nucléocapside ORF9) est un suppresseur de l'interféron-1 par l'intermédiaire de la formation d'un complexe avec la protéine TM70 intermédiaire de signalisation indispensable dans la réaction immunitaire innée (Lounnas and Guillaume, 2020).

4. Cycle virale

Le cycle du virus dans la cellule se décompose en trois grandes étapes : (1) l'entrée du virus dans la cellule hôte, (2) la réplication du génome et (3) la formation et la sécrétion de nouveaux virions. La connaissance du cycle viral permet de déterminer les cibles thérapeutiques inhibant sa réplication (Juckel *et al.*, 2020). La **Figure 5** représente les différentes étapes du cycle virales du SARS-CoV-2.

A. L'entrée à la cellule hôte

Ainsi, pour délivrer son génome, le virus doit fusionner son enveloppe virale avec la membrane de la cellule cible. Pour assurer le succès de l'infection, la fusion du virus nécessite d'être finement orchestrée, avec, tout d'abord, la délivrance d'un signal d'activation donné au virus. La fusion est ainsi initiée à la suite d'importants réarrangements conformationnels de la protéine S qui résultent de son clivage protéolytique par des protéases de la cellule cible. La protéine S est une protéine de fusion de type I. Elle présente un peptide (dit peptide de fusion) qui, au cours des réarrangements conformationnels de la protéine, est inséré dans la membrane de la cellule cible (Sallard *et al.*, 2020). En effet, la protéine S est constituée de deux sous-unités fonctionnelles : la sous-unité S1 permet la liaison du virus au récepteur de la cellule hôte et la sous-unité S2 assure la fusion de l'enveloppe virale et la membrane cellulaire. Le clivage de la protéine S par les protéases de la cellule hôte active la fusion au

niveau de deux sites en tandem, heptad repeat 1 (HR1) et heptad repeat 2 (HR2) (Amir *et al.*, 2020).

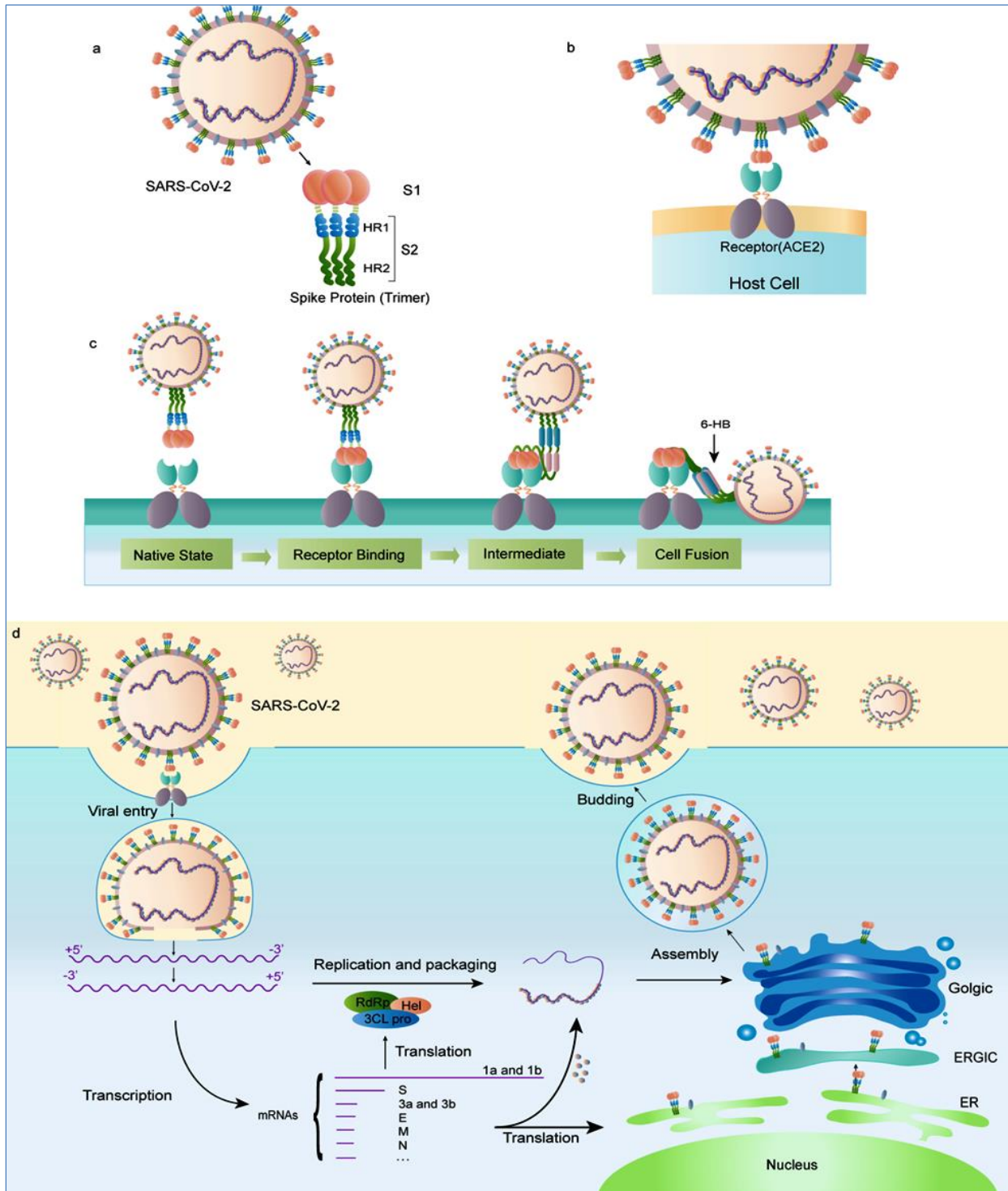


Figure 5 : Différents étapes de cycle viral de la SARS-CoV-2. (A) structure de la protéine S. (B) liaison de la protéine S au récepteur ACE2. (C) Fusion du virus et la membrane de la cellule infectée. (D) Réplication du SARS-CoV-2 dans la cellule hôte et assemblage et libération de nouveaux virons (Huang *et al.*, 2020).

Les modifications conformationnelles de la protéine qui s'ensuivent permettent alors le rapprochement et la fusion de l'enveloppe virale avec la membrane cellulaire par son domaine S2. Ce qui provoque la formation d'un pore par lequel la nucléocapside, contenant le génome viral, est injectée dans le cytoplasme de la cellule (**Seksik, 2020**). La protéine S du SARS-CoV-2 utilise le récepteur cellulaire ACE2 - une metalloprotéase dont la fonction première est la dégradation de l'angiotensine II en angiotensine 1-7 pour rentrer dans la cellule hôte. Bien étudiée chez le SARS-CoV-1, la liaison de la sous unité S1 à ACE2 entraîne une modification conformationnelle de la protéine S, exposant S2 et permettant l'endocytose puis la fusion membranaire. Cette fusion nécessite l'activation de S par le clivage au niveau de la jonction S1/S2 et d'un autre site de S2, notamment réalisée par la protéase membranaire TMPRSS2 (transmembrane protéase serine 2). Dans le cas du SARS-CoV-2, l'ajout d'un site de clivage furine permet un clivage des sous-unités S1/S2 dès la biosynthèse virale et pourrait majorer le potentiel infectant du virus. De façon intéressante, en dehors d'ACE2, le SARS-CoV-2 pourrait également utiliser d'autres récepteurs cellulaires de la protéine S pour infecter les cellules n'exprimant pas ACE2, ainsi que démontrée sur des lymphocytes T in vitro (**Bonny et al., 2020**). Selon la protéase utilisée, deux voies d'entrée s'offrent au virus. Si certaines protéases sont exprimées à la membrane de la cellule, comme la protéase TMPRSS2 (transmembrane serine protéase 2), la fusion sera réalisée directement à la surface de la cellule. Mais en l'absence de telles protéases, le virus sera internalisé dans le cytoplasme par endocytose. L'activation de la fusion entre le virus et l'endosome (la vésicule d'endocytose) qui le contient fera alors intervenir les protéases endosomales, comme les cathepsines ou la furine (**Juckel et al., 2020**).

B. La réplication

Le cycle de réplication des coronavirus a été largement étudié. Après la fusion et le largage de la nucléocapside dans le cytosol de la cellule hôte, la machinerie cellulaire traduit le gène de la réplicase en deux polyprotéines (pp1a et pp1ab) clivées en nombreuses protéines indispensables au cycle viral (notamment deux protéases virales et une ARN-polymerase ARN-dépendant) s'assemblant en un large complexe de transcription et de réplication. Ce complexe permet d'une part de reproduire l'ARN viral et d'autre part, par le biais de la formation de petits brins d'ARN anti-sens appelés ARN sous-génomiques, la production de

protéines de structure des nouveaux virions. Le complexe réplécase-transcriptase est ancré dans un réseau membranaire de la cellule infectée, appelé réseau vésiculo-membranaire, qui est dérivé de son réticulum endoplasmique et qui forme des « usines » d'amplification virale (**Gatignol, 2021**). Ce réseau est probablement important pour concentrer les éléments viraux et cellulaires nécessaires à la réplication du virus, mais aussi pour créer un environnement protecteur contre les défenses intracellulaires de l'hôte.

La réplication de l'ARN génomique repose sur la synthèse initiale d'un intermédiaire ARN négatif qui sert ensuite de matrice pour la synthèse des ARN génomiques de pleine longueur. Cette synthèse intermédiaire est réalisée par nsp12, une polymérase à ARN dépendante de l'ARN. Contrairement à la réplication de l'ARN génomique qui est un processus de synthèse continue, le mécanisme de transcription est discontinu et caractéristique des Nidovirus. Il aboutit à la synthèse d'ARN sous-génomiques qui codent les protéines accessoires et structurales. Ces ARNm sous-génomiques seront ensuite traduits par la machinerie ribosomale de la cellule hôte (**Juckel et al., 2020**). Finalement les brins d'ARN synthétisés sont combinés avec la protéine N pour former la nucléocapside et l'assemblage avec les glycoprotéines d'enveloppe permet le bourgeonnement de nouvelles particules virales (**Bonny et al., 2020**).

C. L'assemblage et la sécrétion des virions

Les protéines S, M et E, traduites simultanément, sont ensuite adressées au réticulum endoplasmique de la cellule. Des groupements glycosides sont alors ajoutés aux protéines natives S et M. Celles-ci seront ensuite transportées, par voie vésiculaire, vers le compartiment intermédiaire entre le réticulum endoplasmique et l'appareil de Golgi (ERGIC), qui est le site d'assemblage des coronavirus. C'est le lieu d'une multitude d'interactions protéiques et du bourgeonnement des nouvelles particules virales. Cette étape dans le ERGIC est cruciale pour le bon assemblage des virions (**Juckel et al., 2020**). Les virus néoformés sont alors transportés *via* des vésicules de transport vers l'appareil de Golgi puis vers la surface cellulaire, où ils sont libérés par exocytose afin d'infecter les cellules environnantes, voire un nouvel hôte, par contamination *via* les gouttelettes de sécrétions oro-pharyngées dispersées par la toux d'une personne infectée, ou manu portés (**Gatignol, 2021**).

5. Mode d'infection par le coronavirus

- Le mode de transmission du SARS-CoV-2 peut être de quatre ordres (**Figure 6**). Trois d'entre eux sont des modes de transmission directs de personne à personne : (i) par des gouttelettes et/ou (ii) des aérosols émis par une personne infectée et (iii) par contact direct (ex : manuportage). Le dernier mode de transmission est indirect par contact avec une surface inerte contaminée (ou fomites). La part respective de chaque mode de transmission du SARS-CoV-2 n'est pas connue, et a généré une controverse (**Sallard et al., 2021**). Scinder la transmission des infections respiratoires en mode gouttelettes pour les particules de plus de 10 µm versus aéroporté pour les particules de moins de 5 µm est simpliste (**Birgand et al., 2021**). Dans certaines circonstances, des aérosols peuvent être produits par des individus infectés, et voyager au-delà de la distance communément admise de 6 pieds (environ 2 mètres) et contaminer des surfaces bien au-delà. Mais les circonstances déterminant l'un ou l'autre mode de transmission sont multiples. Elles impliquent l'hôte infecté, l'individu susceptible d'être infecté, leurs comportements respectifs et les conditions environnementales dans lequel tous deux évoluent (**Amir et al., 2020**).

- À côté des contacts interhumains directs, la transmission peut également se faire par contact indirect, les mains se contaminant avec les surfaces. L'importance de ce mode de transmission est inconnue, mais le risque est probablement surtout présent dans les milieux de soins ou au domicile des malades. Le virus peut survivre plusieurs heures sur les surfaces extérieures ; la durée de persistance n'est pas bien connue, et dépend de l'inoculum initial, du type de surface, de la température et de l'humidité ambiante (**Van Doremalen et al., 2020**). À titre d'exemple, il a été montré (condition de laboratoire et avec un pulvérisateur à haut débit) une stabilité du virus de l'ordre de 4 heures sur le cuivre, 24 heures sur le carton, et jusqu'à 72 heures sur le plastique et l'acier inoxydable. Il est par contre bien établi que le virus est sensible au savon et aux désinfectants usuels (**De Greef et al., 2020**).

- Pendant la grossesse, l'ARN viral a été détecté dans des prélèvements nasopharyngés chez 7 % de nouveau-nés dont la mère était positive au SRAS-CoV-2. À ce jour, aucune évidence scientifique n'indique une transmission de la COVID-19 par l'allaitement. Les données publiées semblent montrer que les symptômes chez les femmes enceintes sont les mêmes que ceux de la population générale et qu'un sur risque existe chez la femme enceinte particulièrement au troisième trimestre. De même, malgré l'existence possible

d'une virémie, la transmission intra-utérine du virus reste à démontrer à ce jour, bien que quelques cas suspects aient été rapportés. (V Peyronnet *et al.*, 2020).

• Une transmission de la COVID-19 par les selles et les autres liquides biologiques a été démontrée. L'ARN viral a été détecté dans les selles et le sang des patients infectés. Si certains virus ont pu être cultivés vivants à partir des selles et que le SARS-CoV-2 est capable d'infecter les entérocytes humains, il n'existe pas aujourd'hui de preuve définitive d'une transmission féco-orale significative. Enfin l'isolement de l'ARN viral dans les urines reste à ce jour très peu décrit (Bonny *et al.*, 2020). La transmission zoonotique est une autre mode de transmission. le cas du SARS-CoV-2, le pangolin, mammifère sauvage notamment consommé en Chine pourrait avoir joué ce rôle, comme le suggère l'isolement d'une souche de coronavirus du pangolin très proche phylogénétiquement (92 % d'homologie) (Tiwari *et al.*, 2020).

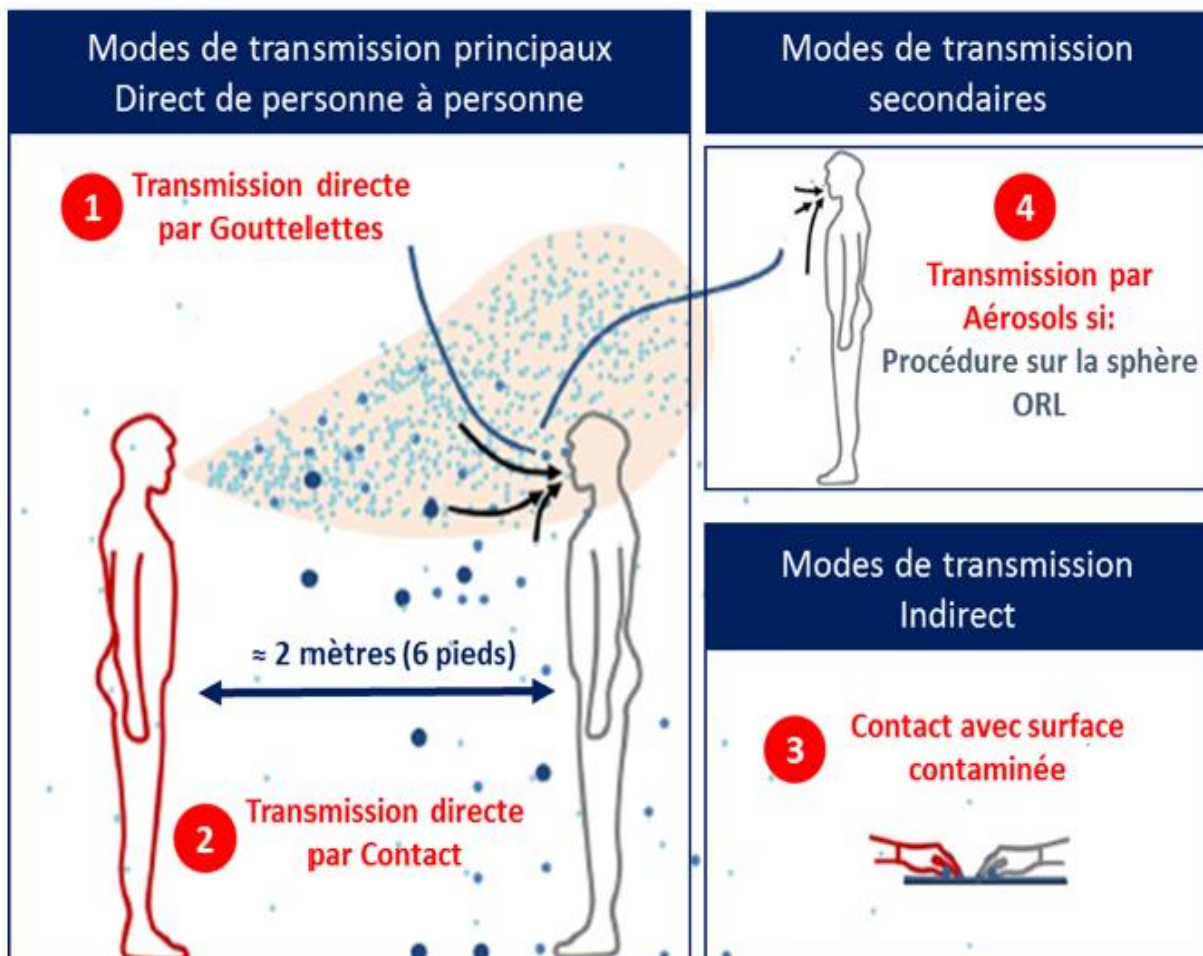


Figure 6 : Représentation schématique du différent mode de transmission du SARS-COV-2 (Birgand *et al.*, 2021).

6. Symptômes

Les symptômes les plus courants sont les suivants : fièvre, toux sèche et fatigue. D'autres symptômes moins courants peuvent toucher certains patients : perte du goût et de l'odorat, congestion nasale, conjonctivité (yeux rouges), mal de gorge, maux de tête, douleurs musculaires ou articulaires, différents types d'éruption cutanée, nausées ou vomissements, diarrhée, frissons ou vertiges. Les symptômes de la forme grave de COVID-19 sont les suivants : Essoufflement, Perte d'appétit, État confusionnel, Douleurs ou sensation d'oppressions persistantes dans la poitrine, Température élevée (supérieure à 38° C) (Juckel et al., 2020). D'autres symptômes sont moins courants : irritabilité, état confusionnel, altération de la conscience (parfois associée à des crises), troubles anxieux, dépression, troubles du sommeil, complications neurologiques plus graves et plus rares : accidents vasculaires cérébraux, inflammations du cerveau, délire et lésions nerveuses. Toute personne, quel que soit son âge, qui présente de la fièvre et/ou une toux associée à des difficultés à respirer ou à un essoufflement, des douleurs ou une sensation d'oppression dans la poitrine, ou une perte d'élocution ou de mouvement, doit immédiatement consulter un médecin (OMS, 2019).

7. Diagnostic virologique du SARS-CoV-2

Dans son bulletin de 16 décembre 2020, L'OMS a mis des 3 options disponibles pour les tests de détection du SARS-CoV-2 (OMS, 2020) :

- Les tests d'amplification des acides nucléiques, comme la RT-PCR en temps réel, sont le type de test recommandé pour confirmer une infection par le SARS-CoV-2.
- Détection directe des antigènes de la protéine virale par titrage immuno-enzymatique, notamment les dosages réalisés en laboratoire (p. ex. ELISA) et les tests de diagnostic rapides (Tests de Détection Rapide : TDR).
- Tests sérologiques de détection des anticorps IgM/IgG/IgA, notamment ELISA, test d'immunofluorescence et TDR

L'OMS recommande de ne pas délivrer de « passeports d'immunité » aux personnes qui ont un test sérologique positif indiquant la présence d'anticorps contre le SARS-CoV-2. Un résultat positif au test sérologique indique seulement une infection antérieure, et un test négatif pour les anticorps ne peut exclure une infection active par le SARS-CoV-2.

7.1.Étapes pré-analytiques

Les précautions standard de manipulation des agents infectieux au laboratoire sont suffisantes. Les coronavirus sont sensibles aux désinfectants usuels virucides tels que l'hypochlorite de sodium 0,5 %, l'acide peracétique/peroxyde d'hydrogène, l'éthanol ou l'isopropanol à 70 %, glutaraldéhyde. Selon les recommandations de l'OMS, la manipulation des prélèvements microbiologiques d'un patient suspect de Covid-19 peut se réaliser dans un laboratoire de sécurité biologique de niveau 2 en respectant les bonnes pratiques de travail, surtout lors des manipulations pouvant entraîner accidentellement des aérosols, en mettant à disposition une conduite à tenir en cas d'incident. La culture du virus doit se faire dans un laboratoire de sécurité biologique de niveau (OMS, 2020).

➤ *Prélèvements et acheminement des prélèvements*

Actuellement, le diagnostic spécifique de Covid-19 est réalisé par une RT-PCR spécifique sur un écouvillonnage nasopharyngé. Le résultat peut être obtenu généralement en quatre heures. Les prélèvements à réaliser pour le diagnostic initial de Covid-19 sont les suivants : naso-pharyngé et un prélèvement des voies respiratoires basses (crachats) en cas d'atteinte parenchymateuse et le sang. Le clinicien doit informer le laboratoire de la suspicion d'infection Covid-19. Les échantillons respiratoires sont adressés au laboratoire par un transporteur en utilisant un conditionnement de catégorie B (norme UN 3373)/triple emballage (tube – contenant rigide à visser – Biotainer rigide UN 3373). Ne pas utiliser de pneumatique (Jamai Amir *et al.*, 2020).

2.7. Étape analytique et Biologie moléculaire

Poser rapidement le diagnostic de COVID-19 - récemment renommé COVID- avec le plus d'exactitude possible est la pierre angulaire du contrôle de la pandémie. Parmi les tests diagnostiques qui nous permettent de confirmer le COVID, la réaction de transcription inverse suivie d'une réaction de polymérisation en chaîne quantitative en temps réel (RT-qPCR), et le test de diagnostic rapide basé sur la détection de l'antigène spécifique du SARS-CoV-2 sont

deux méthodes utilisées dans la phase précoce des manifestations infectieuses. Les tests de détection des anticorps sériques (ELISA et test de flux latéral) sont utilisés dans la phase ultérieure et après la guérison. 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 7**). 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.

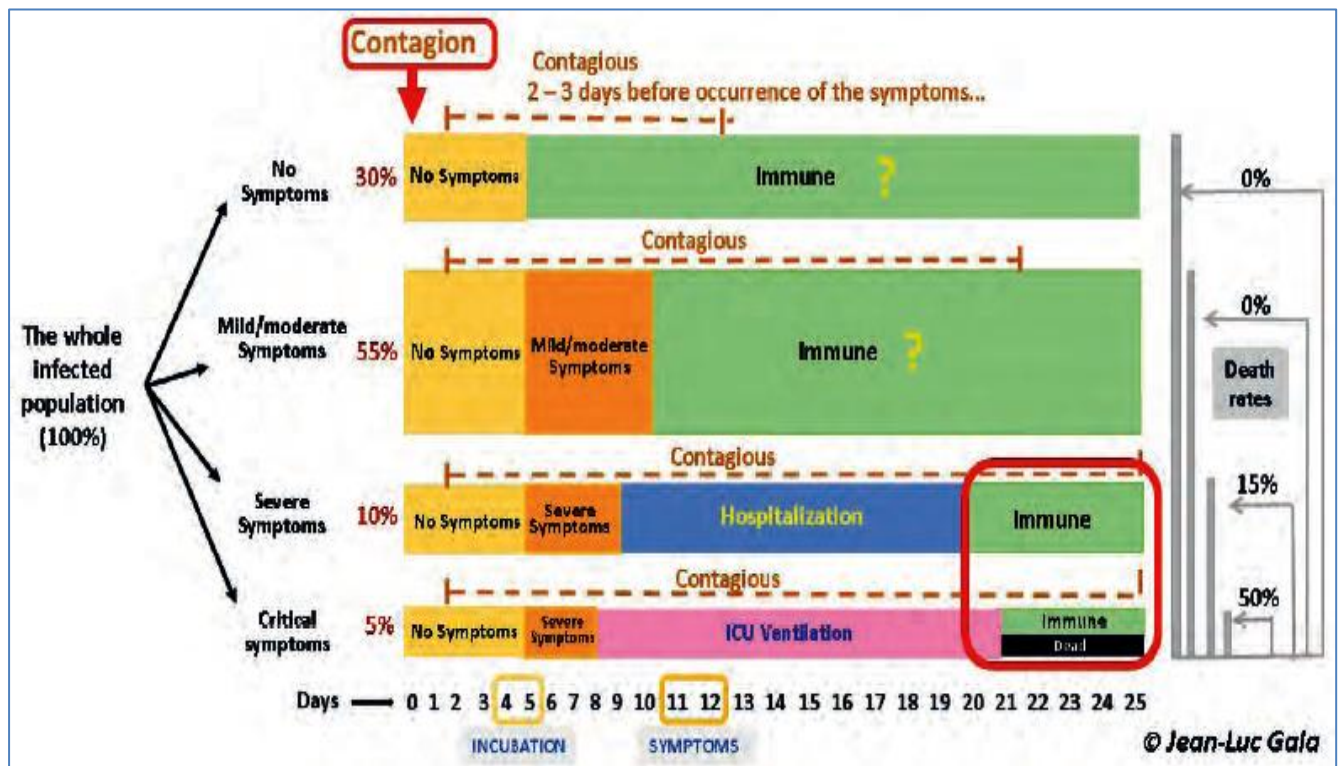


Figure 7 : Distribution des cas asymptomatiques et symptomatiques dans une cohorte de patients infectés par le SARS-CoV-2 (Gala *et al.*, 2020).

2.7.1. RT PCR en temps réel qualitative

En plus de la présentation clinique, des marqueurs biologiques et de l'imagerie qui contribuent également au diagnostic du COVID, la confirmation de cette maladie virale est faite par l'identification de l'ARN du SARS-CoV-2 dans des échantillons biologiques. Dans ce contexte de diagnostic précoce impératif mais très difficile, la détection du génome viral (ARN) dans les voies aériennes supérieures (i.e. le nasopharynx ou l'oropharynx) est l'un des piliers du diagnostic de l'infection provoquée par SARS-CoV-2. Elle se fait concrètement en analysant la présence du virus au sein d'un écouvillon nasopharynge prélevé chez un patient suspect (Thabet *et al.*, 2020). Ce test cible le gène E et RdRp (*RdRp* : gène de l'ARN polymérase ARN-dépendante) du SARS-CoV-2. La RT-qPCR permet de quantifier la charge virale dans un échantillon et de mesurer l'évolution au cours du temps (Figure 8).

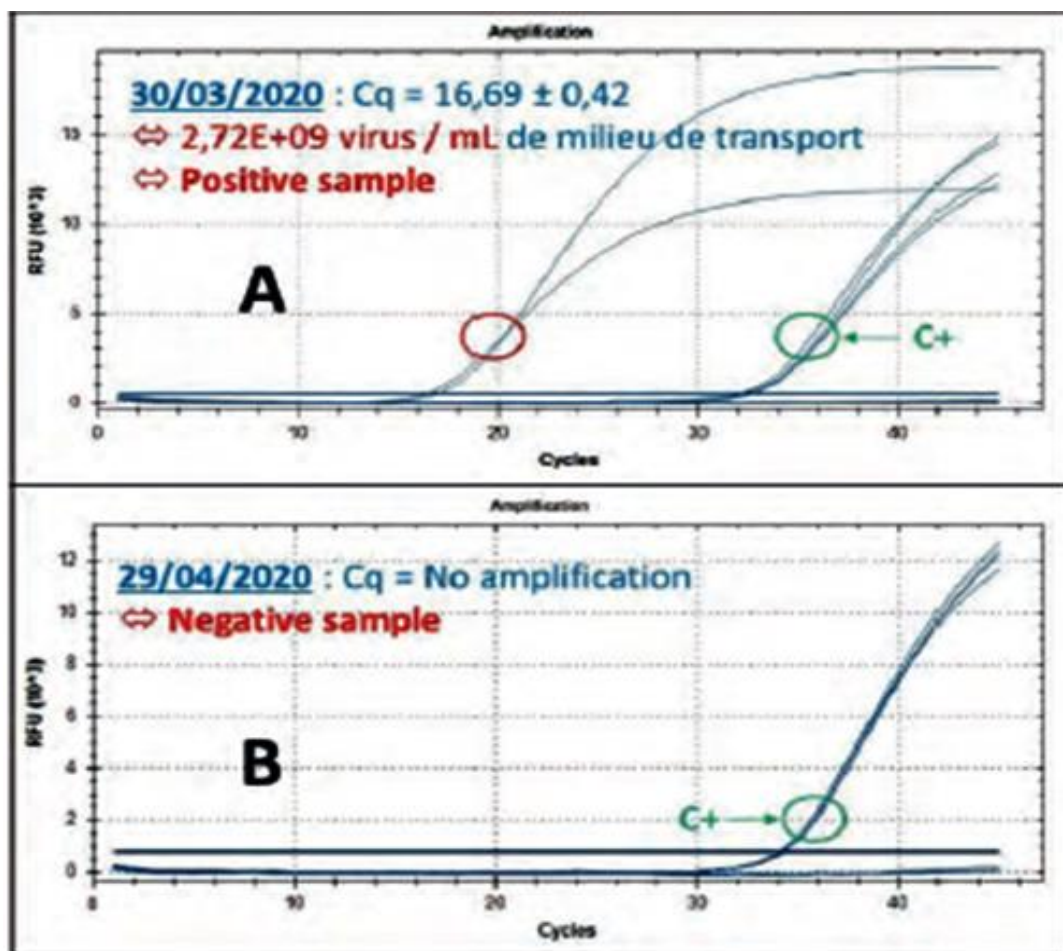


Figure 8 : Résultats RTqPCR sur le gène E du SARS-CoV-2. (A) échantillon d'un test positif d'un sujet infecté (Ct=20) et (B) échantillon d'un test négatif (absence de fluorescence) (Gala *et al.*, 2020).

L'analyse par RT-qPCR vient toutefois en complément d'autres investigations (cliniques, biologiques, et radiologiques). Bien que la spécificité de la RTqPCR pour le diagnostic de la COVID soit élevée, sa sensibilité dépend largement du type d'échantillon, du moment du prélèvement, de la technique d'échantillonnage et de la qualité du test et de l'équipe de test. Ce résultat doit donc être interprété à la lumière de l'ensemble des résultats : trop précoce ou trop tardif, il peut ne pas être informatif parce que le patient est dans la phase presymptomatique dans le premier cas, ou déjà en voie de guérison dans le second cas, avec dans ces deux cas une « charge virale indétectable ». Celle-ci est notoirement plus élevée la veille et les premiers jours de l'apparition des symptômes. Il faut également rappeler qu'un test parfait, spécifique et sensible à 100%, n'existe tout simplement pas, et que le prélèvement lui-même peut être source de résultat négatif, par exemple en raison d'un prélèvement non conforme, car effectuée à l'entrée des fosses nasales et non pas en site profond (au contact de la muqueuse du nasopharynx) tel que recommande (**Corman et al., 2020**). Le rendement de cette analyse dépend donc de facteurs multiples incluant le stade de l'infection, l'expérience du médecin qui pratique l'écouvillonnage nasopharynge mais aussi la qualité de la méthode PCR utilisée. Si l'écouvillon nasal est le prélèvement habituel et le meilleur pour confirmer la présence du CoV- 2 du SARS dans un «cas suspect», il est utile de rappeler que certains patients le supportent mal. Il requiert donc une certaine compétence de la part du médecin qui prélevé l'échantillon (**Pateron et al., 2021**).

2.7.2. Tests immunologiques ou tests sérologiques

Des 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. Interprétable.

A. L'ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, littéralement « dosage d'immunoabsorption par d'enzyme liée »)

C'est une technique immuno-enzymatique de détection qui se fait en laboratoire et qui permet de visualiser une réaction antigène-anticorps grâce à une réaction colorée produite par

l'action sur un substrat d'une enzyme préalablement fixée à l'anticorps. L'utilisation d'anticorps monoclonaux rend la détection spécifique et la réalisation d'une gamme en parallèle (droite de référence réalisée en diluant de manière sériée avec un contrôle positif) permet de quantifier les anticorps du patient présents dans le sang. Plusieurs tests sont commercialisés dont *anti-SARS-CoV-2 ELISA IgG, Euroimmun, Germany, EDI New Coronavirus COVID-19 IgG ELISA, Epitope Diagnostics (EDI), USA, et recomWell SARS-CoV-2 IgG ELISA, Mikrogen, Germany*. Une réaction enzymatique rend toutefois cette technique dépendante de la température, du pH et de l'éclairement. Concrètement, l'ELISA nécessite la réalisation de différentes étapes successives : antigène spécifique du virus SARS-CoV-2 (la protéine N contenue dans la nucléocapside virale ou le récepteur de liaison du virus dit RBD (Receptor Binding Domain) est fixé pendant une nuit dans le fond d'un puit d'une plaque 96 puits (« coating »), les anticorps présents dans l'échantillon de plasma du patient vont se fixer spécifiquement sur l'antigène. Un anticorps de détection va ensuite fixer les anticorps humains à doser (**Thabet et al., 2020**). Ces anticorps de détection sont couplés à une enzyme qui en présence de son substrat le transforme en produit de réaction détectable et mesurable grâce à l'apparition d'une coloration L'intensité de celle-ci est proportionnelle à la quantité d'enzyme présent et donc à la concentration d'anticorps recherché. Certaines de ces étapes (dont le coating) prennent plusieurs heures. Le test ELISA ne peut être effectué sur une goutte de sang. Ce n'est donc pas un test rapide et il ne peut être réalisé au lit du malade (**Corman et al., 2020**).

B. Les tests rapides immunochromatographiques sur bandelette de nitrocellulose « Lateral Flow Assay » ou « LFA »

Par opposition au test ELISA, ce sont des tests rapides qui permettent d'établir un diagnostic en quelques minutes (<15 minutes). Une réaction chimique, enzymatique ou immunologique fait apparaître une coloration particulière permettant d'interpréter immédiatement le résultat. Ce test détecte la présence d'anticorps humains anti-SARS-CoV-2 dans les échantillons de sérum (**Pateron et al., 2021**). La validation sur le plasma et la goutte de sang est en cours d'évaluation. Ce test « COVID-19 Ag Respi-Strip diagnostic assay » est un test immunochromatographique développé par la firme belge Coris Bioconcept pour la détection rapide de l'antigène CoV-2 du SRAS sur un échantillon nasopharyngé (**Figure 9**). Il a été mis au point pour identifier les patients COVID-19 positifs. A ce titre c'est test de screening rapide, qui constitue une alternative à la RT-qPCR, et permet de prendre rapidement

des décisions cliniques et de quarantaine. Ce test a une sensibilité de <60% et une spécificité de 99.5%. Il est positif chez les patients présentant une charge virale élevée (correspondant à un Ct de < 25). Sa faible sensibilité constitue donc un handicap majeur pour une utilisation visant à détecter tous les cas COVID-suspects 2 (Gala *et al.*, 2020).

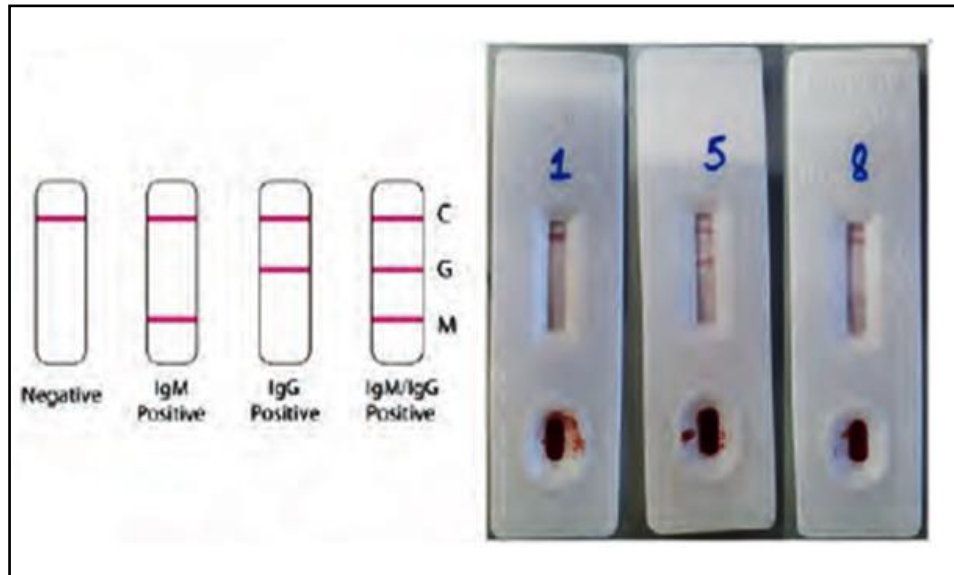


Figure 9 : Tests rapides de détection des antigènes du virus SARS-CoV-2 (Gala *et al.*, 2020). Immunochromatographie COVID-19 sur bandelette de nitrocellulose CMTA /Université de Louvain et Zentech. (1) teste négatif, (2) présence d'IgG +++, d'IgM + et (8) IgM ++ (Gala *et al.*, 2020).

3. Autres examens complémentaires

Recherche de marqueurs biochimiques pronostiques de l'évolution de la pathologie et/ou en suivi thérapeutique. Ils peuvent être recherchés dans les bilans d'admission ou de suivi mis en place par les établissements de santé. Cette étape peut ouvrir la voie à la constitution de bases de données, terrain de recherches futures.

A. Examens biologiques

- Paramètres liés aux perturbations d'hémostase : thrombopénie, D-Dimères, *Anticoagulant circulant (ACC) et Fibrinogène.*
- Paramètres liés à la fonction hépatique (élévation des LDH) et rénale (ionogramme)

- Paramètres liés à l'inflammation et l'immunité (Lymphopénie, éosinopénie, CRP, Interleukines, TNF-alpha)
- Bilan sanguin (FNS complet)

B. Imagerie Médicale

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) et de la Société française de radiologie (SFR) en mars dernier. 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 (risque d'embolie pulmonaire). Quant à la radiographie et à l'échographie, leurs indications sont majoritairement réservées aux patients de réanimation (**Hoppenot, 2020**).

Chapitre 03 :
ACE2 et Aspects
Physiopathologiques de
COVID-19

1. Récepteur ACE2 et la physiopathologie du COVID- 19

L'ACE2 est le récepteur des cellules hôtes pour le SARS-CoV-2. Le SARS-CoV-2, à l'instar de plusieurs coronavirus, infecte les cellules dotées de protéines ACE2 à leur surface, enchâssées dans la membrane cellulaire, en s'y associant *via* les protéines Spike ou S. Ces protéines ACE2 (pour « enzyme de conversion de l'angiotensine 2 ») sont des acteurs clés du contrôle de la pression artérielle (**Ni *et al.*, 2020**). ACE2 serait la porte d'entrée du SARS-CoV-2 dans l'organisme, vraisemblablement au niveau des voies aériennes supérieures et du poumon. La protéine virale spike se lie à une région spécifique de l'ACE2 (RBD - Receptor binding domaine). On pourrait envisager un traitement consistant à bloquer l'interaction de l'ACE2 avec le SARS-CoV-2 (**Samavati and Uhal, 2020**).

La surface du virus SARS-CoV-2 est recouverte d'un grand nombre de protéines Spike, qui sont essentielles pour que le virus pénètre à l'intérieur des cellules hôtes (**Figure 10**). Chaque protéine Spike se compose de deux sous-unités, S1 et S2. La sous-unité S1, à l'extrémité du spicule, contient le domaine de liaison au récepteur (DLR) qui se lie à l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (Angiotensin-Converting Enzyme 2, ACE2), le récepteur des cellules hôtes, tandis que la sous-unité S2, située sur la tige du spicule, sert de médiateur à la fusion des membranes du virus et des cellules hôtes nécessaire à l'entrée du virus. Pour qu'une fusion membranaire survienne, les sous-unités S1 et S2 doivent être fendues par la protéase transmembranaire à sérine 2 (TMPRSS2-1) (**Samavati and Uhal, 2020 ; Huang *et al.*, 2020**).

1.1.Principales caractéristiques moléculaires et cellulaires de l'ACE2

L'ACE2 est une enzyme contre-régulatrice clé qui dégrade l'angiotensine II en angiotensine, atténuant ainsi ses effets sur la vasoconstriction, la rétention de sodium et la fibrose. Le récepteur ACE2 est exprimé dans les cellules épithéliales alvéolaires pulmonaires, dans le cœur, l'endothélium vasculaire et les reins. . L'ACE2 existe sous forme circulante soluble mais à des taux faibles et son rôle fonctionnel semble être relativement minime dans des conditions normales (**Chettibi, 2020**). Les organes possédant exprimant un taux élevés de ACE2 sont les cibles privilégiées à l'infection par le SARS-CoV-2 sont illustrés dans la **Figure 11**.

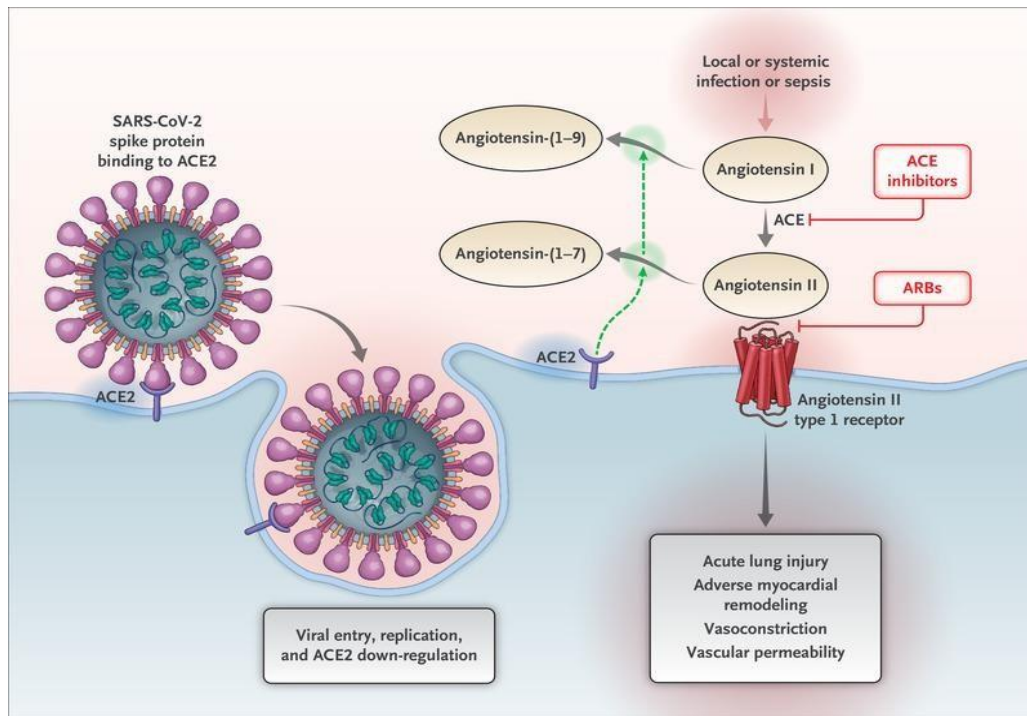


Figure 10 : Rôles du récepteurs ACE2 dans l'entrée du SARS-2 dans la cellule hôte

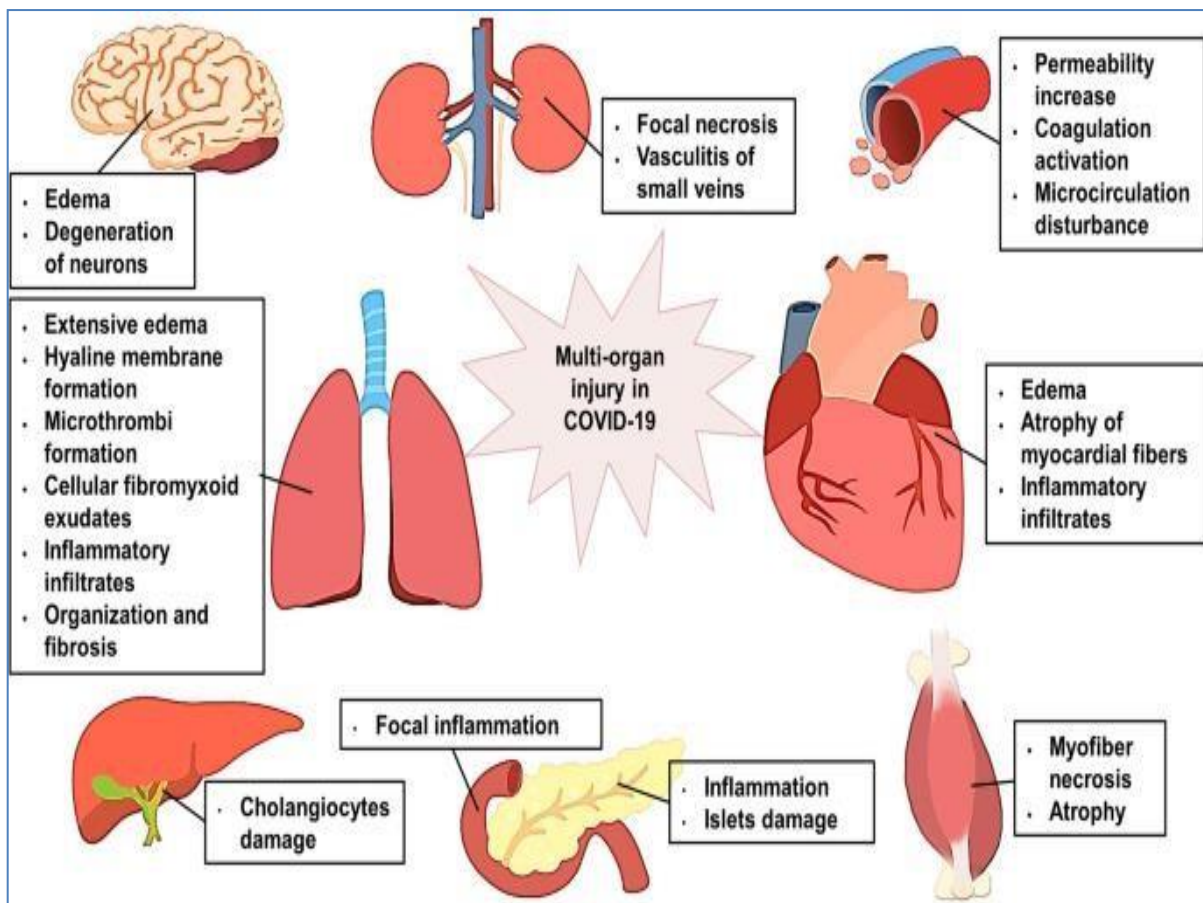


Figure 11 : Organes exprimant ACE2 sont les cibles de l'infection par le SARS-CoV-2 (Ni et al., 2020)

Le gène de l'ACE2 est localisé sur le chromosome X (rat, souris, homme) alors que le gène ACE1 est situé sur le chromosome 17. L'organisation du gène de l'ACE2 est similaire à celle de l'ACE1. Une seule protéine est produite à partir du gène ACE2 alors que deux le sont pour le gène ACE1 (Cossart *et al.*, 2020 ; Samavati and Uhal, 2020). La séquence protéique de l'ACE2 est 60% similaire à celle de l'ACE1. La protéine ACE2 est ancrée dans la membrane cellulaire par un domaine transmembranaire, l'essentiel de la protéine, dont le site catalytique, est situé dans l'espace extracellulaire. Comme l'ACE1, l'ACE2 est exprimée dans les cellules endothéliales pulmonaires, cardiaques, rénales et du tube digestif (Vaduganathan *et al.*, 2020). La protéine ACE1 circule dans le sang, alors que les données manquent pour l'ACE2. L'ACE2, comme l'ACE1, est un zinc métallopeptidase. Les substrats des deux enzymes sont différents. Très schématiquement, l'ACE1 clive l'angiotensine I inactive en angiotensine II, un peptide vasopresseur. L'ACE2 clive l'angiotensine II en une « angiotensine 1-7 » qui a une action vasodilatatrice en agissant sur un autre récepteur cellulaire que celui de l'angiotensine II, le MAS 1 proto-oncogène receptor (Gatignol, 2021). L'ACE2 agit aussi sur le métabolisme d'autres peptides impliqués en physiologie cardiovasculaire comme l'apéline, et la bradykinine. Enfin, l'ACE2 du fait de son activité mono-carboxypeptidasique peut être considérée aussi comme une enzyme de dégradation finale des petits peptides (Cossart *et al.*, 2020). La **Figure 12** récapitule les rôles des récepteurs ACE2 dans les régulations des fonctions physiologiques et lors de l'infection virale.

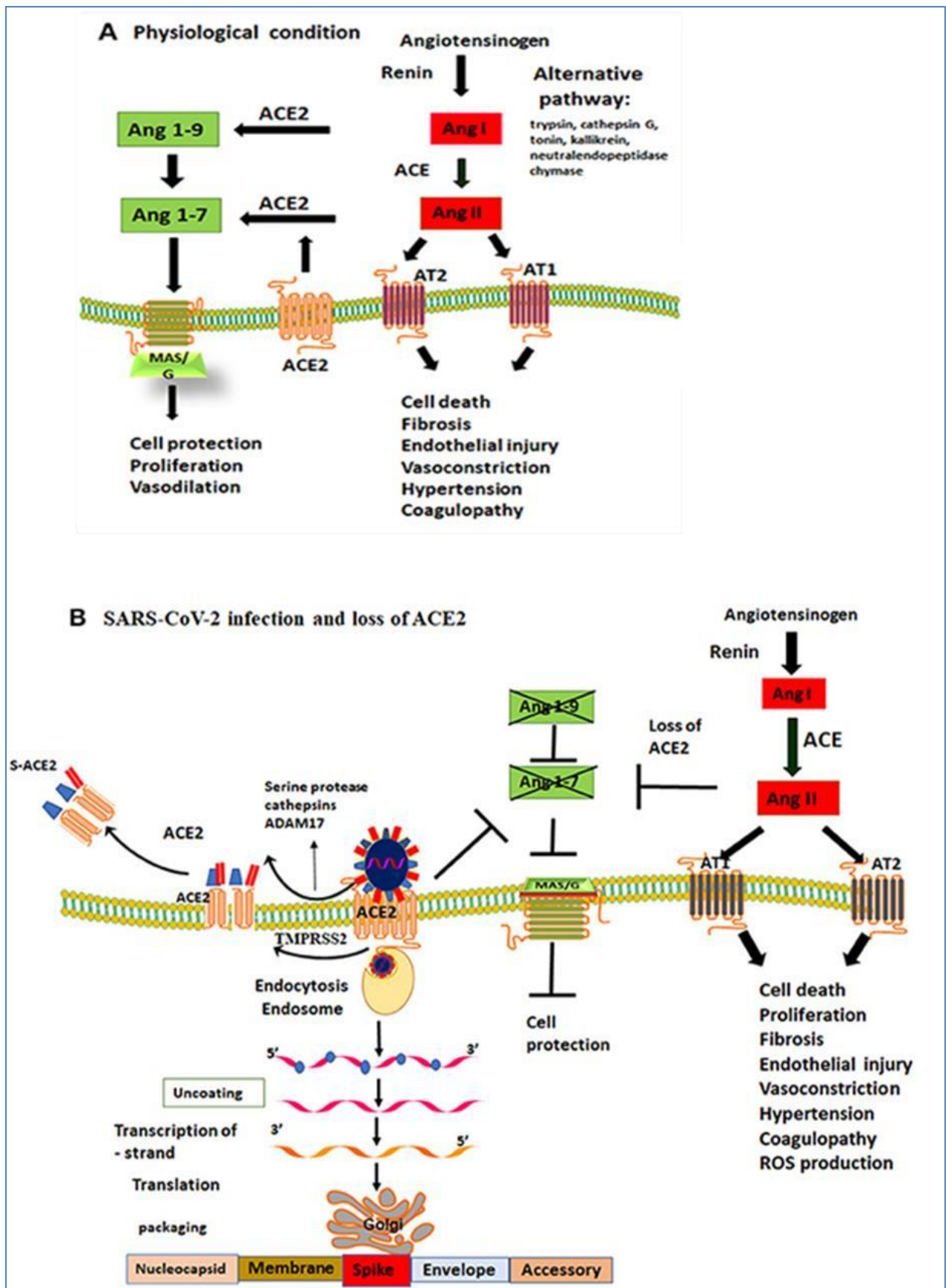


Figure 12 : Rôles des récepteurs ACE2 dans la physiologie et lors de l'infection par la SARS-Cov-2(Samavati and Uhal, 2020).

1.2. Théories à l'égard de l'ACE2

Il existe plusieurs théories au sujet de l'ACE2 et de son rôle éventuel dans la COVID-19. Ces théories sont largement fondées sur les données recueillies lors d'expériences antérieures sur des cellules et des animaux et non pas sur des recherches effectuées dans le contexte de la pandémie actuelle. Les facteurs affectants le taux cellulaires ACE2 sont :

Gènes : L'expression de l'ACE2 ne se fait pas de façon égale dans l'organisme de tout le monde. Les chercheurs ont constaté des différences en ce qui concerne l'expression de l'ACE2 et le risque de maladies cardiovasculaires chez différentes populations. Il se peut qu'une différence d'ordre génétique dans l'expression de l'ACE2 explique en partie pourquoi certaines personnes sont plus vulnérables aux lésions organiques causées par la COVID-19 (**Stawiski et al., 2020**).

Sexe : Le gène ACE2 est associé au chromosome X. Puisque les cellules des femmes ont deux copies de ce chromosome, il se peut qu'elles aient des taux plus élevés d'ACE2 que les hommes. Cette différence pourrait expliquer partiellement pourquoi certains rapports laissent croire que les hommes sont touchés de façon plus significative par les cas graves de COVID-19 que les femmes (**Hosein, 2020**).

Age : L'expression plus faible de l'ACE2 chez les jeunes enfants, comparativement aux adultes, pourrait expliquer pourquoi le COVID-19 est moins prévalent et ses manifestations cliniques moins sévères chez les jeunes enfants, et pourquoi leur fréquence de transmission est inférieure (**Dong et al., 2020**).

Traitement de l'hypertension : De nombreux médicaments utilisés pour le traitement de l'hypertension et des maladies cardiovasculaires augmentent les taux d'ACE2 sur la surface des cellules. En théorie, cela pourrait donner au SRAS-CoV-2 l'occasion d'infecter d'avantage, des cellules de ce genre (**Ni et al., 2020**).

2. Aspects physiopathologiques liés au virus SARS-CoV-2

2.1. Récepteurs ACE2 et pneumopathie

Le SRAS-CoV-2 peut traverser les muqueuses, principalement l'épithélium nasal, en se liant au récepteur ACE2. Après infection, des lésions alvéolaires diffuses étendues surviennent dans les poumons, suivies d'un œdème bilatéral, d'une hyperplasie réactive diffuse des pneumocytes de type II, d'un épaississement des cloisons alvéolaires et d'une infiltration de cellules inflammatoires. Une représentation simplifiée de l'atteinte rénale liée au COVID-19. Les changements typiques associés au COVID-19 dans les reins sont des lésions tubulaires diffuses avec perte d'intégrité de la bordure en brosse, des lésions endothéliales, des capillaires et des agrégats érythrocytaires obstruant la lumière capillaire (**Bourgonje et al., 2020**).

La **Figure 13** montre une représentation simplifiée de l'infection par le SRAS-CoV-2 et du rôle de l'ACE2 dans ce processus. L'ACE2 est un acteur central de la fonction pulmonaire normale et que son déséquilibre lors d'infections virales entraîne des pathologies pulmonaires à l'origine de lésions pulmonaires aiguës et le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SRDA), qui sont en partie causés par les réponses immunitaires de l'hôte. Les infections par le virus SARS-CoV-2, induisent une inflammation systémique associée à des effets indésirables. L'ACE2 est impliquée dans la lésion pulmonaire aiguë et induit un SDRA. L'ACE2 est également impliquée dans l'hypertension pulmonaire et la fibrose. Les études établies depuis une dizaine d'années démontrent bien que (**Bourgonje et al., 2020**). Les cellules de l'épithélium respiratoire nasal présentent une expression plus importante des gènes impliqués dans l'entrée du SARS-CoV-2 que les cellules de l'épithélium respiratoire qui tapissent la trachée ou les poumons. Ces données suggèrent que l'épithélium nasal est le réservoir majeur du SARS-CoV-2. Ce réservoir est encore augmenté par la présence de la muqueuse olfactive. une équipe a, en effet, mis en évidence que l'expression immunohistochimique de l'ACE2 au niveau de l'épithélium olfactif humain est 200 à 700 fois plus élevée que celle des cellules épithéliales respiratoires nasales ou trachéales (**Torabi et al., 2020**).

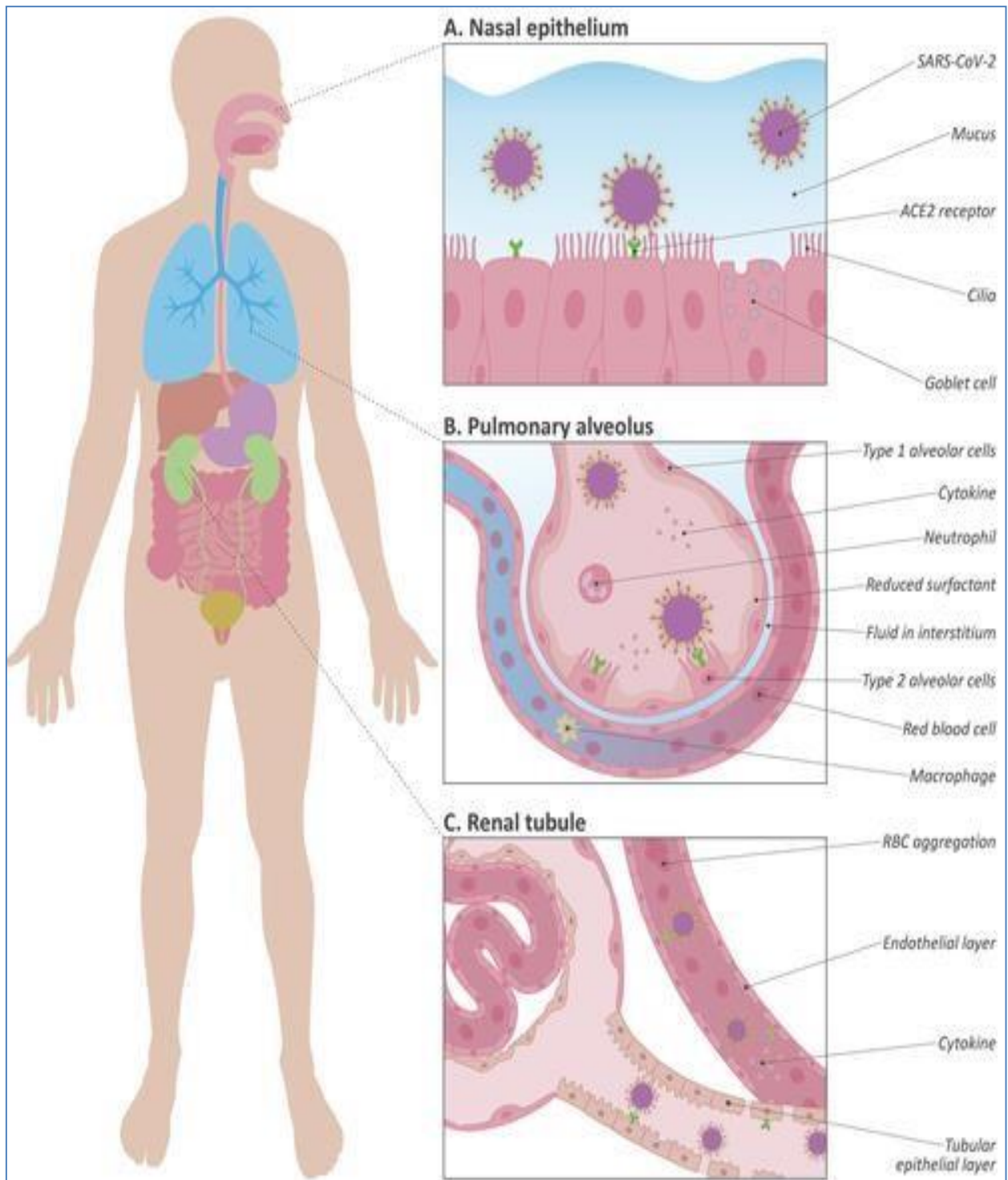


Figure 13 : Voies d'infection et d'entrée du virus SARS-CoV2 aux niveau de l'épithélium nasale, les poumons et le rein (**Bourgonje et al., 2020**)

Le SRAS-CoV-2 pénètre dans les poumons, où la protéine S du virus se lie à l'ACE2 sur les cellules, permettant au virus d'entrer dans les cellules. Certaines protéinases transmembranaires, telles que la transmembrane protéase serine 2 (TMPRSS2) et un domaine de métalloprotéase ADAM17 (disintegrin *and* metalloprotease17) participent également à ce processus. Par exemple, le SARS-CoV-2 peut utiliser TMPRSS2 pour l'amorçage de la protéine S dans les lignées cellulaires. Les cellules infectées et les cellules inflammatoires stimulées par les antigènes viraux peuvent produire des cytokines pro-inflammatoires (PIC) et des chimiokines pour activer des réactions immunologiques et des réponses inflammatoires pour combattre les virus. Les virus acellulaires et phagocytés par les macrophages présents dans le sang peuvent être transmis à d'autres organes et infecter les cellules exprimant l'ACE2 sur des sites locaux (**Figure 14**). Récemment, une équipe de recherche a montré que le SARS-CoV-2 se multiplie efficacement dans les voies respiratoires, qu'il cible principalement les cellules ciliées de l'épithélium et détruit leurs cils. Cette détérioration est associée à une inhibition du mécanisme de clairance mucociliée. Ce mécanisme permet d'évacuer les particules inhalées et protège les voies respiratoires des agents pathogènes. La perte des cils pourrait donc faciliter la propagation du virus plus profondément dans les voies respiratoires, jusqu'à ce qu'il atteigne les alvéoles pulmonaires et y déclenche une pneumopathie (**Robinot et al., 2021**).

Les données actuelles suggèrent que la physiopathologie du SDRA induit par le Covid-19 est, au moins en grande partie, semblable à celle du SDRA non lié au Covid-19. Il existe une concordance entre les définitions cliniques et histologiques du SDRA « classique » (**Mercat et al., 2020**). Une proportion significative de patients atteints de pneumopathie Covid-19 présente initialement une « hypoxémie silencieuse », désignant une absence de dyspnée et de signe de détresse respiratoire en présence d'une hypoxémie profonde. Le Covid-19 est multisystémique, le virus et la réaction immunitaire secondaire à l'infection se répandant par voie hématogène. Le cerveau n'est pas épargné par le Covid-19 avec le développement d'encéphalopathie ou d'autres complications. L'hypoxémie silencieuse représente une perte d'un signal d'alarme pour l'organisme, précédant parfois une rapide aggravation clinique avec issue fatale (**Breville et al., 2021**). Cliniquement, le SDRA peut être direct en rapport avec une agression épithéliale primaire (pneumonie bactérienne ou virale) ou indirecte par voie endothéliale (pancréatite aiguë). Cette agression conduit à une activation du macrophage alvéolaire qui initie la réponse inflammatoire pulmonaire, responsable d'un afflux de cellules inflammatoires, de l'œdème pulmonaire par augmentation de la perméabilité capillaire, de la destruction de la barrière alvéolo-capillaire et enfin un

processus de cicatrisation pouvant évoluer vers la fibrose pulmonaire (Ni *et al.*, 2020)... Ces remaniements inflammatoires sont responsables d'une perte de volume pulmonaire aéré. L'augmentation des forces de rétractions élastiques entraîne de fait une baisse de la compliance thoracopulmonaire avec augmentation des pressions inspiratoires (Tirolien and Garnier, 2020).

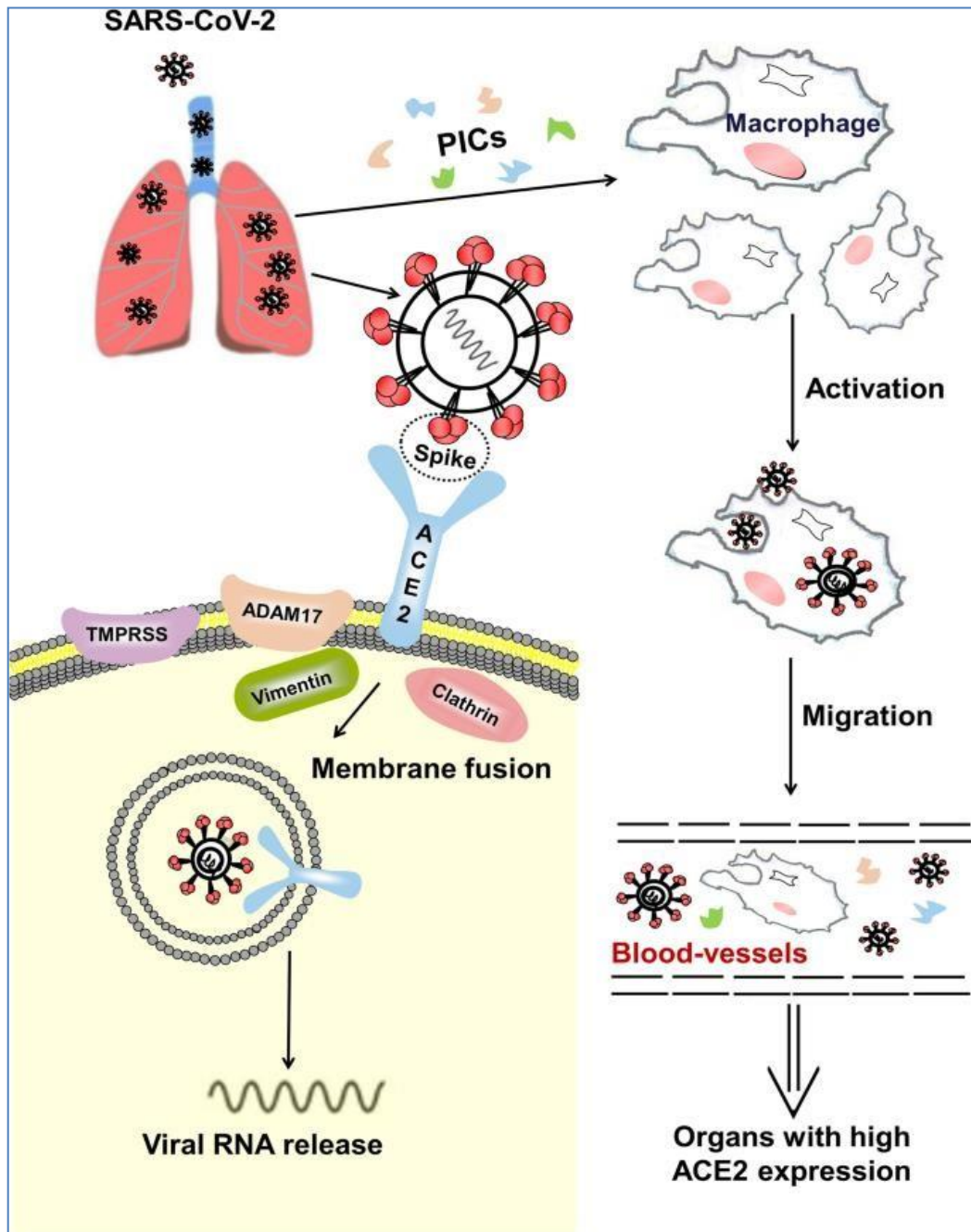


Figure 14 : Entrée du virus SARS-CoV2 dans les poumons et la production des cytokines pro-inflammatoires (PIC) par les cellules infectées et les cellules inflammatoires (Bourgonje *et al.*, 2020).

2.2. Récepteurs ACE2 et troubles neurologiques

Le SARS-CoV-2 utilise l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) comme récepteur cellulaire pour pénétrer dans la cellule hôte, ces récepteurs sont présents au niveau de l'endothélium pulmonaire, vasculaire mais également neuronal. L'affinité du virus pour le bulbe olfactif est probablement médiée par un mécanisme différent mais non encore identifié. L'invasion neurologique directe par le virus pourrait être expliquée par l'aggravation des signes respiratoires chez des patients atteints de COVID-19 sans comorbidités, par atteinte directe des centres cardiorespiratoires du tronc cérébral, notamment les noyaux ambigu et solitaire (**Hosseini et al., 2021**). Les autres atteintes neurologiques (les myélites, le syndrome de Guillain-Barré et les encéphalites aiguës nécrosantes hémorragiques) rapportées suite à l'infection au virus SARS-Cov-2, pourraient être expliquées par une réponse anormale au virus (notamment le phénomène de tempête de cytokines) fragilisant la barrière hémato-encéphalique et entraînant des complications neurologiques graves (**Boulefkhad et al., 2021**). Selon une étude rétrospective, réalisé sur 214 patients infecté par la SARS-Cov-2 à Wuhan(Chine), les auteurs identifient qu'environ 36% présentent des symptômes neurologiques et plus précisément des atteintes du système nerveux central (céphalée, vertiges, altération de l'état de conscience, épilepsie), des atteintes de type anosmie et agueusie et des atteintes musculaires (myalgie), souvent associée à une atteinte rénale et hépatique. Les hypothèses avancées sur l'implication d'une infection cérébrale directe du SARS-CoV-2, et un dysfonctionnement cérébral associé, dans le tableau pathologique des patients reste, toutefois, purement spéculatif dans l'état actuel des connaissances. En effet, le neurotropisme du SARS-CoV-2 reste à prouver, et seuls quelques cas humains de lésions cérébrales ont pour l'instant été publiés. Toutefois, l'ensemble des données présentées appellent à systématiser la mesure de l'intégrité physique et fonctionnelle du cerveau chez les patients infectés par le SARS-CoV-2, et en particulier l'intégrité du tronc cérébral (**Ogier et al., 2020**).

Différents mécanismes permettent néanmoins à certains virus de la franchir : infection directe des cellules endothéliales cérébrales avec libération des virions au niveau du parenchyme ; utilisation comme « Cheval de Troie » de cellules du système immunitaire qui peuvent la franchir ; ouverture partielle des jonctions qui résulte d'un environnement inflammatoire au niveau systémique. Le passage ou la perturbation de la BHE pourrait ainsi être utilisé par certains CoV, mais peu d'études se sont intéressées à ces mécanismes. Un tropisme particulier pour la barrière encéphalo- hématologique (BEH) pourrait aussi résulter

de l'expression par les cellules endothéliales cérébrales d'ACE2, le récepteur du virus, ce qui permettrait à celui-ci d'accéder au SNC (**Johansson et al., 2021**). Le tropisme des CoV pour certaines cellules du système immunitaire pourrait également favoriser l'invasion du SNC, par un mécanisme de « Cheval de Troie », comme cela a été montré pour de nombreux virus neurotropes. Les macrophages expriment ACE2 et leur infection par les HCoV pourrait donc représenter une voie d'entrée pour le virus dans le SNC (**Salinas and Simonin, 2020**). L'épithélium nasal pourrait ainsi représenter une cible privilégiée pour les HCoV. La forte expression d'ACE2 par les cellules sustentaculaires de cet épithélium pourrait conférer à ces cellules une forte sensibilité à l'infection et expliquer en partie la perte d'odorat que l'on observe chez certains patients infectés par le SARS-CoV-2. Le rôle de ce récepteur dans le tropisme neuronal de certains HCoV et dans les atteintes associées reste donc à déterminer (**Bilinska et al., 2020**). L'ACE2 présente dans les cellules du système nerveux central (cerveau, moelle épinière) et périphérique favorise l'infection du SRAS-CoV-2 et avec la neuropiline-1 (NRP1) et le CD147 potentialiseraient l'infection du virus dans le système nerveux central (**Samavati and Uhal., 2020**).

2.3. Récepteurs ACE2 et la perte de l'odorat

La perte brutale de l'odorat due au SARS-CoV-2 est principalement liée à la destruction massive de l'épithélium olfactif. On dénombre plusieurs arguments biologiques, cliniques et d'imagerie en faveur de cette hypothèse. Le SARS-CoV-2 infecte les cellules par le biais d'interactions entre sa protéine S et le récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II (ACE2) sur les cellules cibles. La liaison est suivie d'un clivage de la protéine S qui expose des domaines favorisant la fusion, permettant ainsi l'entrée du virus dans la cellule. Ce clivage semble majoritairement induit par la *protéase transmembranaire à sérine 2* (TMPRSS2) de la cellule hôte, bien que d'autres protéases puissent également être impliquées. Ainsi, il semble nécessaire que la cellule hôte exprime le récepteur ACE2 pour que la fixation virale se fasse, et qu'elle active ses propres protéases pour que le SARS-CoV-2 puisse l'infecter (**Nguyen et al., 2021**). L'épithélium olfactif est composé de plusieurs types de cellules : les neurones sensoriels olfactifs immatures et matures, les cellules non neuronales telles que les cellules de soutien (les cellules sustentaculaires). Les cellules sustentaculaires sont intimement associées aux neurones sensoriels olfactifs car elles enveloppent les cils dendritiques sensoriels qui se projettent dans l'espace aérien et permettent la capture des molécules odorantes. Plusieurs types de cellules non neuronales présentes dans l'épithélium olfactif expriment ACE2 et TMPRSS2, qui facilitent la liaison et

la pénétration du SARS-CoV-2 nécessaire à sa réplication et à sa diffusion dans l'organisme. Des travaux portant sur les types de cellules de l'épithélium olfactif exprimant ACE2 et d'autres gènes d'enzymes nécessaires à l'entrée virale chez les souris et chez l'homme concluent que les neurones sensoriels olfactifs n'expriment pas, quant à eux, les récepteurs ACE2. *A contrario*, la coexpression d'ACE2 et TMPRSS2 a été observée dans les cellules de soutien, les glandes de Bowman, les cellules microvillaires et les cellules souches qui sont à l'origine de la réparation de l'épithélium endommagé ou dégradé. Deux équipes ont démontré une surexpression intense de la protéine ACE2 dans une large population de cellules sustentaculaires concentrées dans la région dorso-médiale de l'épithélium olfactif de souris. La coexpression d'ACE2 et TMPRSS2 dans les cellules de soutien de l'épithélium olfactif suggère qu'elles pourraient être la cible initiale de l'infection par le SARS-CoV-2. Un article récemment publié a étudié l'aspect morphologique de l'épithélium olfactif sur un modèle animal (hamster) après l'instillation nasale du SARS-CoV-2. Ils ont observé une dégradation massive de l'épithélium olfactif à J2 post-infection par le SARS-CoV-2 (**Bryche et al., 2020**).

2.4. Récepteurs ACE 2 et maladies intestinales

Le SARS-CoV-2 est responsable d'une symptomatologie digestive polymorphe pouvant précéder l'apparition des symptômes respiratoires. Dans la cohorte de 552 hôpitaux chinois regroupant 1 099 patients publiée dans le *New England Journal of Medicine*, les auteurs ont observé des nausées ou vomissements dans 5 % des cas et une diarrhée dans 3,8 % des cas. Des cohortes plus récentes suggèrent qu'une diarrhée peut être observée dans 2 à 10 % des cas, voire jusque dans 39 % dans une cohorte de 140 patients tandis que des nausées ou vomissements était rapportés dans 1 à 17 % des cas. La diarrhée est généralement de courte durée, n'excédant pas 3-4 selles par jour (**Nahon, 2020**).

Le SARS-CoV-2 semble les utiliser pour se fixer sur la cellule et y entrer. Le récepteur ACE2 est présent au niveau des cellules alvéolaires mais aussi au niveau du tractus digestif. En effet, il est observé au niveau de la partie supérieure de l'œsophage, mais aussi au niveau des entérocytes de l'iléon et des colonocytes. En outre, le SARS-CoV a également été identifié au niveau hépatique et pancréatique. Le SARS-CoV-2 pourrait également être à responsable d'une atteinte intestinale directe par l'intermédiaire de la réponse inflammatoire. Plusieurs études ont par ailleurs montré la présence du matériel génétique du virus dans les selles

(Jusqu'à 53 % des patients analysés). Enfin, il est possible que la présence du coronavirus perturbe le microbiote intestinal cours (**Nahon, 2020**).

Le SARS-CoV-2 se lie à l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) pour pénétrer dans les poumons, entraînant l'accumulation d'angiotensine II (ANG II) et la diminution de l'angiotensine (1-7) (Ang1-7). L'ANG II associé à l'AT1R favorise la libération des cytokines et augmente les cellules CCR9+CD4+T. Le CCL25 favorise le recrutement des récepteurs C-C des chimiokines de type 9 (CCR9) + CD4+T dans l'intestin grêle. La flore modifiée favorise alors la polarisation des cellules Th17, et enfin l'IL-17A provoque le recrutement des neutrophiles (**Ye et al., 2021**). Les cytokines et les bactéries pénètrent également dans les poumons par la circulation sanguine, affectant davantage l'inflammation pulmonaire. Axe intestin-foie : le SARS-CoV-2 se lie à l'ACE2 pour entrer dans l'intestin, inhibe l'absorption de la voie de transport B0AT1/ACE2, puis affecte l'activation de la cible mammifère de la rapamycine (mTOR) pour réduire l'expression des peptides antimicrobiens. La flore intestinale est transférée au foie par la veine porte, où elle se lie à des récepteurs de type péage, provoquant une hépatite. Le foie peut également transporter des métabolites vers l'intestin par les voies biliaires (**Chunxiang et al., 2020**).

L'expression élevée de l'ACE2 dans le tractus intestinal rend l'intestin grêle et le côlon très sensible à l'infection par le SRAS-CoV-2. L'interaction du SRAS-CoV-2 avec l'ACE2 dans le tractus gastro-intestinal peut endommager la fonction barrière en perturbant les protéines barrières ZO-1, l'occludine et les claudines, et augmenter la production des cytokines inflammatoires, ce qui peut à son tour entraîner une dysbiose et une exacerbation de l'inflammation intestinale (**Cipriano et al., 2020**). En outre, l'inflammation intestinale peut augmenter la dysbiose et les dommages à la fonction de la barrière muqueuse intestinale, et les lymphocytes intestinaux, les cellules dendritiques et les macrophages peuvent perpétuer la tempête de cytokines. Dans les modèles animaux, les fuites intestinales peuvent être atténuées ou exacerbées par le gain ou la perte de l'expression de l'ACE2 (**Pola et al., 2021**).

Le récepteur ACE2 est exprimé sur la surface luminale du tractus gastro-intestinal et dans les entérocytes. Cette distribution peut servir de site secondaire pour l'infection entérique par SARS-CoV-2. De nombreux patients malades du Covid-19 souffrent également d'inconfort gastro-intestinal et de diarrhée, désordres pouvant intervenir avant les affections

respiratoires. La détection par qPCR de l'ARN viral dans les fèces confirme cette observation. Une situation de dysbiose intestinale a été corrélée avec le début de l'hypertension pulmonaire ce qui est lié à l'hyperactivation de l'axe ACE / Ang II / AT1R à partir de la perte d'ACE2 (Manus, 2020). L'infection par SARS-CoV-2 semble pouvoir conduire à la dégénérescence de la barrière hémato-intestinale, à la propagation des bactéries et à celles d'endotoxines allant jusqu'au choc septique. Le diabète et l'altération pulmonaire, qui altèrent eux-mêmes le microbiote intestinal, peuvent voir cette action amplifiée par l'infection virale (Becherini, 2020). L'infection par le SRAS-CoV-2 provoque un dérèglement à long terme de l'absorption Tryptophane des intestins en raison d'un déséquilibre de l'ACE2 dans le système gastro-intestinal. De faibles taux sériques et musculaires de tryptophane peuvent être à l'origine des symptômes à long terme les plus courants du COVID-19, tels que la dépression, les troubles du sommeil, la fatigue et la faiblesse musculaire, qui sont similaires aux symptômes de la carence en tryptophane (Eroğlu et al., 2021). La Figure15 représente l'effet du SARS-CoV-2 sur la fonction intestinal et l'altération de l'absorption du tryptophane.

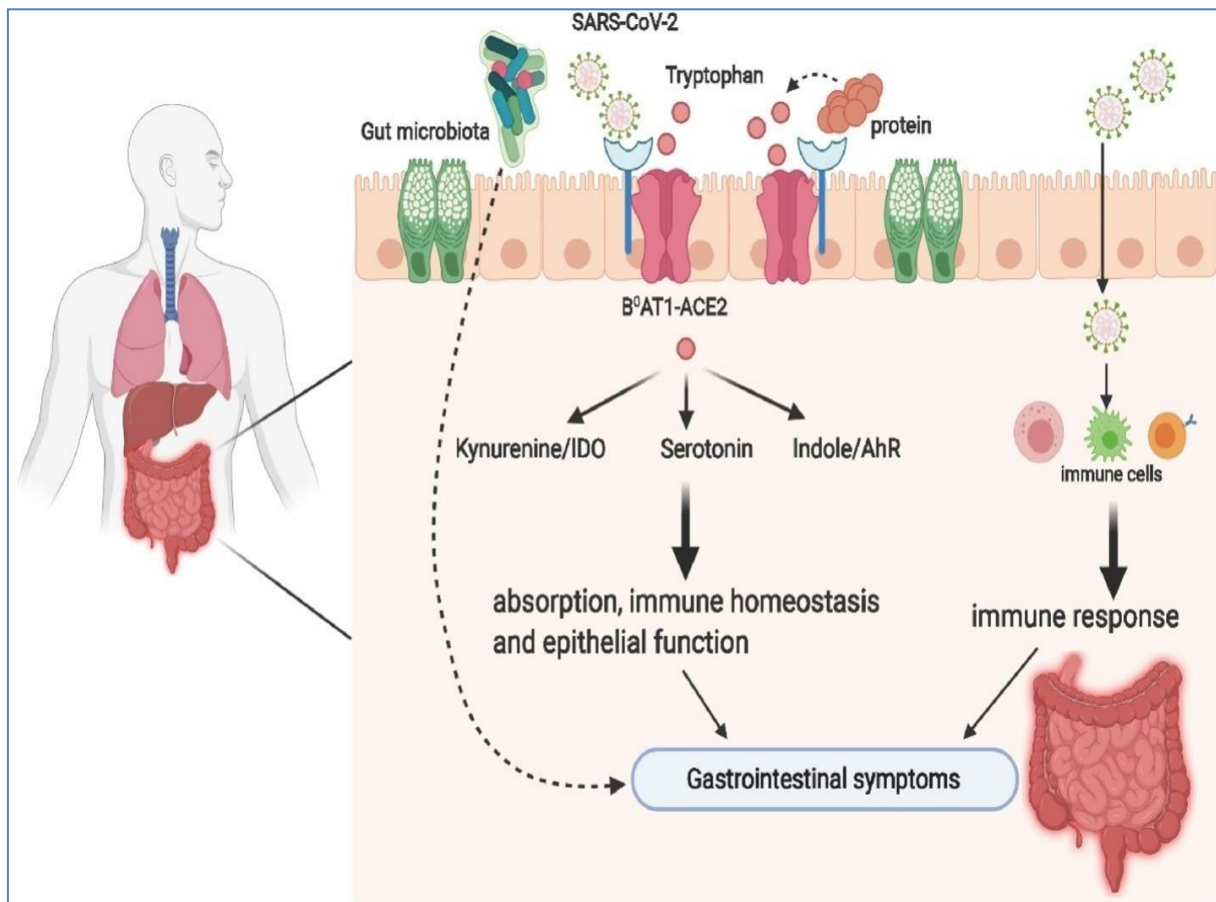


Figure 15 : Mécanismes d'action du virus SARS-CoV2 et trouble gastro-intestinal suite à l'infection virale (Yang and Xiao, 2021)

2.5. SRAS-CoV-2 Coagulopathie (thrombopathie)

Même si la compréhension des mécanismes qui sous-tendent la coagulopathie liée à la COVID-19 évolue rapidement, une hypothèse récente évoque un lien en cascade entre lésions endothéliales, activation inflammatoire et immunitaire et coagulation (**Figure 16**). L'atteinte endothéliale déclenchée par l'entrée du SRAS-CoV-2 dans ces cellules jouerait un rôle clé et expliquerait probablement les signes anatomopathologiques d'endothélite diffuse dans plusieurs organes, dont les poumons, les reins, le cœur et les intestins (**Bonnet et al., 2020**). L'endothéliopathie peut causer une réponse inflammatoire chez l'hôte, caractérisée par une activation immunitaire excessive et un orage cytokinique propices à l'hypercoagulabilité et à la thrombose. L'activation des macrophages, l'expression du facteur tissulaire et la cascade inflammatoire associée (la voie de signalisation de l'interleukine) sont des caractéristiques de l'infection au SRAS-CoV-2 sévère. Étant donné les liens inextricables entre coagulation et inflammation, les D-dimères, le fibrinogène et les cytokines inflammatoires sont en corrélation dans la COVID-19. Le SRAS-CoV-2 active les voies du complément, ce qui aggrave l'atteinte des cellules endothéliales, l'activation plaquettaire et la thrombose (**Godoy et al., 2020**).

L'atteinte endothéliale déclenchée par l'entrée du coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère 2 (SRAS-CoV-2) dans les cellules par le biais du récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ECA2) entraînerait une endothélite diffuse. L'atteinte endothéliale peut occasionner une réponse inflammatoire chez l'hôte, caractérisée par une activation immunitaire excessive et un orage cytokinique, qui est propice à l'hypercoagulabilité et à la thrombose. Les aspects cliniques possibles associées à ces événements thrombotiques liés à la COVID-19 sont les complications thrombotiques veineuses et artérielles (**Godoy et al., 2020**). De plus, l'hypoxie induite par l'atteinte respiratoire peut provoquer des thromboses en augmentant la viscosité sanguine, mais également par l'augmentation des facteurs de transcription inductibles par l'hypoxie. C'est pour cette raison que l'utilisation précoce d'une anticoagulation a été suggérée. Les HBPM étaient les anticoagulants les plus utilisés dans ce suivi pour prévenir la survenue de CIVD et de TVP mais également pour leur effet anti-inflammatoire (**Tang et al., 2020**).

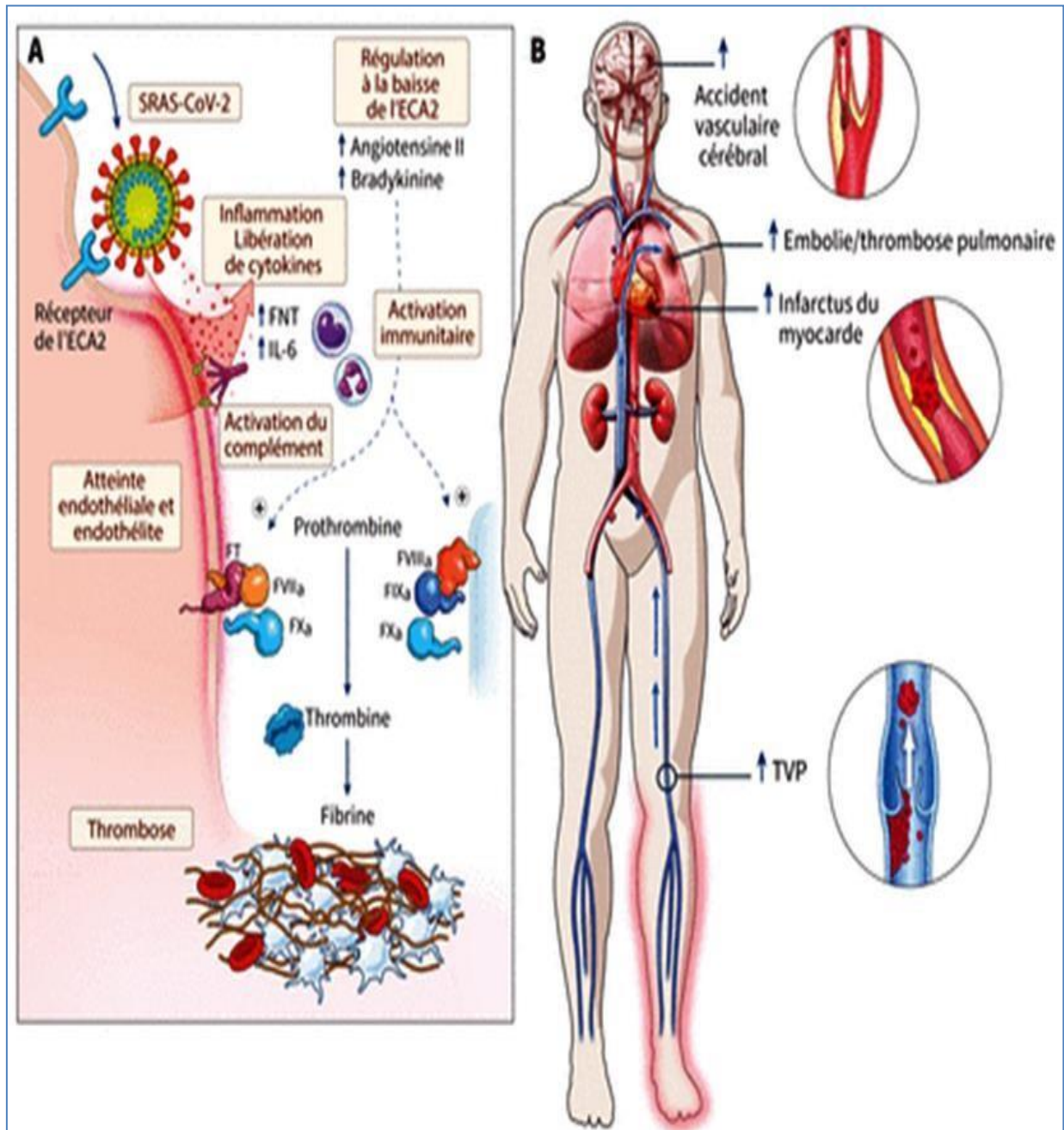


Figure 16 : Mécanismes possibles de la thrombose dans la maladie à COVID-19 et répercussions cliniques (Godoy *et al.*, 2020).

EP = embolie pulmonaire, FNT = facteur de nécrose tissulaire α , FT = facteur tissulaire, FVIIa = facteur VII activé, IL-6 = interleukine 6, TVP = thrombose veineuse profonde.

Illustration originale exécutée par l'illustratrice médicale Gail Rudakevich.

Le mécanisme par lequel l'infection à SARS-CoV-2 induit une hypercoagulabilité n'est pas connu avec précision. L'inflammation est souvent marquée dans l'infection COVID, notamment dans les formes sévères, conduisant à des élévations parfois considérables des D-dimères, du fibrinogène et de la CRP. Pour certains auteurs, l'activation de la coagulation dans les formes graves serait comparable à un tableau de coagulation intravasculaire disséminée avec thrombocytopénie, consommation des protéines de la coagulation, tableau clinique de microangiopathie thrombotique et élévation des D-dimères. Des lésions engendrées par le virus au niveau des cellules endothéliales pourraient également jouer un rôle dans le sur-risque de thrombose chez les malades COVID. Le SARS-CoV-2 pénètre dans les cellules via l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2), qui se localise le plus souvent au niveau des cellules épithéliales alvéolaires puis des cellules endothéliales, du cœur, des reins et de l'intestin. Dans les modèles expérimentaux d'infection aux SARS-CoV, la liaison de la protéine virale spike à l'ACE2 diminue l'expression de cette enzyme et active le système rénine-angiotensine (SRA) qui produit l'angiotensine 2, un peptide vasoconstricteur et pro-inflammatoire. L'activation du SRA favorise l'adhésion et l'agrégation plaquettaires et augmente le risque d'embolie pulmonaire, l'hypertension et la fibrose (Stephan *et al.*, 2021).

2.6. SARS-Cov2, réponse immunitaire et inflammation

Le système immunitaire joue un rôle important dans la défense contre les coronavirus, dont le SARS-CoV2. Il met en jeu à la fois des mécanismes de l'immunité innée et adaptative. L'enjeu essentiel est de comprendre le rôle de ces mécanismes dans le développement d'une réponse protectrice vis-à-vis du pathogène ou au contraire une réponse incontrôlée à l'origine des dommages tissulaires (Anne-Claire, 2021). La réponse immunitaire anti-virale implique à la fois la réponse immunitaire innée et la réponse immunitaire adaptative pour permettre l'élimination du virus (Figure 17).

A. Réponse immunitaire innée

Les molécules PAMP (*Pattern Recognition Receptors*), et DAMP (*Pathogen-Associated Molecular Patterns*). Initient les différents mécanismes de l'immunité innée par le biais des TLR endosomiaux (TLR3, TLR7), des RLR (RIG1, MDA5) ou d'autres senseurs cytosoliques à ARN qui activent les inflammasomes (NLRP3). La cascade de signalisation en

aval, impliquant le NF- κ B et les IRF, aboutit à la production d'IFN I et de cytokines proinflammatoires. Ces cytokines constituent la première ligne de défense contre l'infection virale. De nombreuses études soulignent que la

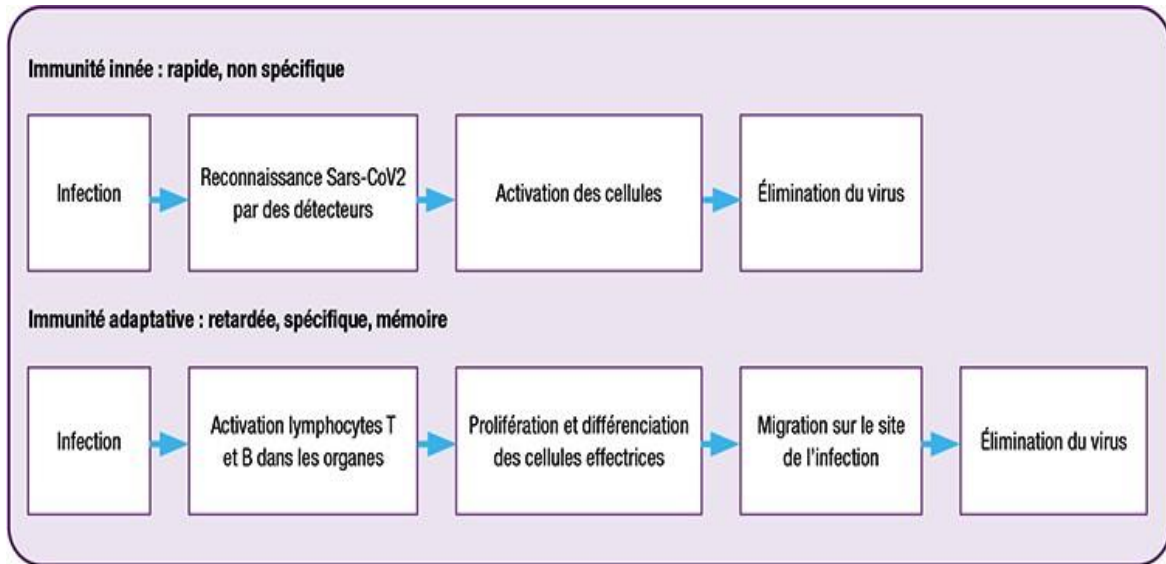


Figure 17 : Etapes de l'immunité acquise et innée (Anne-Claire, 2021).

Dysrégulation de la réponse immunitaire innée contribue activement à la physiopathologie de la maladie particulièrement dans les cas sévères. Cette dysrégulation survient à différents niveaux

- **Altération de la réponse aux IFN de type I** qui joue un rôle clé dans la réponse antivirale en limitant la dissémination du virus et en favorisant l'activation des cellules cytotoxiques. **Dysrégulation des cellules de l'immunité innée** : monocytes intermédiaires (CD14+CD16+), à phénotype inflammatoire (producteurs d'IL6 et de TNF α), chez les patients Covid-19 comparé à des témoins sains (**Plante-Bordeneuve et al., 2020**).

- **Tempête cytokinique et inflammation** : Une augmentation de nombreuses cytokines proinflammatoires (IL6, TNF α , IL1 β ,...) et chimiokines (MCP1, MIP1 α , IP10, IL8,...) a été rapportée chez les patients Covid-19. Cette tempête cytokinique peut avoir des conséquences au niveau systémique, entraînant une défaillance de multiples organes (**Combadiere, 2020**). De même, la fixation du virus à l'ACE2 entraîne une diminution de son activité enzymatique

avec augmentation de la concentration de l'angiotensine II, cette augmentation a été rapportée comme facteur aggravant les lésions inflammatoires induites par le virus particulièrement au niveau pulmonaire (**Rokni et al., 2020**).

- **Complément** : Le système du complément est l'un des éléments de la réponse immunitaire anti virale. Une étude récente sur le SARS-CoV, qui est étroitement liée au SARS-CoV-2, a révélé que l'activation de la fraction C3 du complément exacerbe la maladie (**Kaushic, 2021**).

B. Réponse immunitaire adaptative

La réponse immunitaire adaptative constitue la 2^{ème} ligne de défense antivirale, l'activation des lymphocytes LT et LB induit la génération des effecteurs favorisant l'élimination des cellules infectées par le virus. Les TCD8⁺ cytotoxiques sont capables d'induire la mort cellulaire par l'excrétion de perforine et de sérines protéases comme les granzymes qui sont contenus dans des granules intracellulaires. Le TCD4 helper (Th) fournit de l'aide aux LB induisant la production d'anticorps par les plasmocytes (**Lamara Mahammed et al., 2019**).

La réponse humorale au SRAS-CoV-2 est vastement étudiée, étant donné l'importance attendue des anticorps dans la protection contre une réinfection. La réponse immunitaire humorale, est caractérisée par la production d'anticorps neutralisants dirigés contre la protéine N de la Nucléocapside, la protéine S et le RBD (receptor binding domain) du virus SARS- CoV-2, ces anticorps jouent un rôle dans l'élimination du virus via la phagocytose dépendante d'anticorps ou la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (**Fallet et al., 2021**). Les anticorps dirigés contre le domaine RBD sont hautement immunogènes. En effet, ces anticorps bloquent l'interaction de domaine RBD avec le récepteur ACE2 ce qui empêche la pénétration du virus SARS-CoV-2 dans la cellule cible (**Lamara Mahammed et al., 2019**). Plusieurs études ont montré qu'une infection par le SRAS-CoV-2 induit une solide réponse des anticorps dans les 7 à 14 jours, des anticorps IgM, IgG et IgA ayant été détectés chez presque toutes les personnes infectées, les IgG persistant durant les semaines suivant le rétablissement 24. Les anticorps les plus fréquemment détectés sont dirigés contre les protéines N et S du SRAS-CoV-2 25,26. Les anticorps dirigés contre le domaine de liaison aux récepteurs de la protéine S présentent un intérêt (**Kaushic, 2021**).

Chapitre 04 :
Traitements Préventifs et
Thérapies

La pandémie de la nouvelle maladie la COVID-19, apparue en décembre 2019 en chine représente un défi mondial, en particulier en ce qui concerne l'augmentation rapide du nombre de patients gravement malades atteints de pneumonie et l'absence de traitement définitif. Cependant les travaux issus des précédentes le SRAS en 2003 et MERS en 2012 fournissent des pistes pour des options thérapeutiques... A ce jour, il n'existe aucun traitement efficace avec un niveau de preuve scientifique suffisant contre le SRAS-CoV-2. Ainsi, nous présentons des différentes options de prise en charge de COVID-19 les plus utilisées dans le monde.

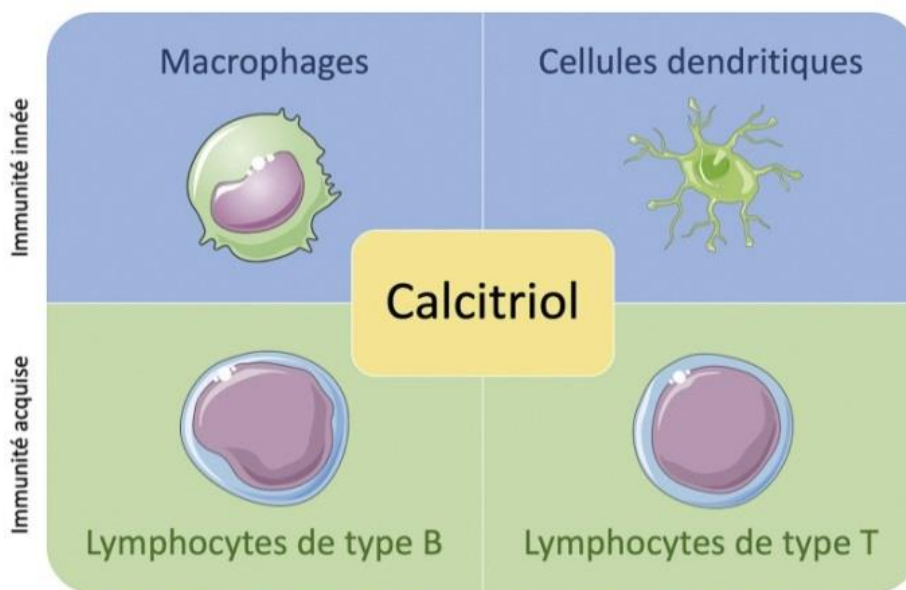
1. Vitamines

Des preuves récentes ont mis en évidence le rôle de la supplémentation nutritionnelle, et si elle est administrée à des doses quotidiennes supérieures à celles recommandées, elle pourrait être bénéfique pour réduire potentiellement la charge virale et l'hospitalisation des patients COVID-19. Les vitamines sont des composants alimentaires essentiels en raison de leurs propriétés antioxydantes et de leurs effets immunomodulateurs. Certains d'entre eux régulent l'expression des gènes dans les cellules immunitaires et soutiennent la maturation et la différenciation des cellules immunitaires (**Shakoor et al., 2020**).

A. Vitamine D

La vitamine D3 est produite au niveau de la peau par transformation du 7-déshydrocholestérol sous l'action de la lumière ultraviolette. En l'absence d'exposition suffisante à la lumière du soleil, un apport alimentaire, sous forme de nutriments, est indispensable. Dans tous les cas, un transport jusqu'au foie est nécessaire pour que cette provitamine soit hydroxylée une première fois (25-hydroxycholécalférol ou calcidiol), avant de l'être ensuite par le rein, pour devenir la forme active de la vitamine D (1,25-dihydroxycholécalférol ou calcitriol) Le calcitriol est la forme hormonale active de la vitamine D, porteuse de trois groupes hydroxyyles (1,25[OH]₂D) (**Anne-Claire, 2021**). La Prévalence relativement élevée de faible statut en vitamine D a été signalé à l'échelle mondiale au cours des dernières décennies. Les niveaux moyens de la partie nord de l'Europe sont meilleurs en raison de la consommation d'huile de foie de morue et de suppléments de vitamine D ainsi que de l'enrichissement du lait et des produits laitiers (**Drali, 2020**). La vitamine D est impliquée dans le métabolisme phosphocalcique. L'action principale

du cholécalciférol est d'accroître l'absorption intestinale du calcium et du phosphate, et d'équilibrer le bilan phosphocalcique, la formation et la résorption osseuse. Des récepteurs à la vitamine D sont présents dans une grande majorité de cellules immunitaires, telles que les macrophages, les cellules dendritiques ou les cellules B et T activées (**Dramé *et al.*, 2021**). Agissant à la fois sur l'immunité innée et acquise, la vitamine D permet d'augmenter l'activité antimicrobienne, en lien avec les macrophages et les monocytes. La vitamine D agit également sur l'expression de gènes, permettant une diminution des cytokines pro-inflammatoires (interleukines [IL] 12 et IL23) et une augmentation de molécules inhibitrices (IL10 et TNF-alpha) (**Junaid and Rehman., 2019**). En ce qui concerne l'immunité acquise, elle augmente l'apoptose des cellules B et réduit la production d'immunoglobulines de type G et M. Enfin, elle joue un rôle important sur la réponse des lymphocytes T à travers la stimulation ou l'inhibition de cytokines. Autrement dit, la vitamine D possède un rôle immunomodulateur important et serait garante de notre homéostasie immunitaire (**Anne-Claire, 2021**). La **Figure 18** le rôle des calcitriol dans l'activation des cellules de l'immunité innée et acquise.



Figures 18 : Effet immunomodulateurs de la vitamine D (**Anne-Claire, 2021**)

La pertinence de la supplémentation en vitamine D pour limiter la gravité ainsi que la mortalité de la Covid-19 n'est toujours pas clairement établie. La vitamine D diminuerait le risque infectieux en réduisant la réplication virale. Elle pourrait donc présenter un intérêt dans le cadre de l'épidémie de Covid-19. Dans l'ensemble, la littérature médicale démontre que la supplémentation en zinc, vitamine C et vitamine D peut atténuer les infections respiratoires virales en bloquant l'entrée de virus à travers les jonctions cellulaires (**Souza et al. ,2020**). Il est bien admis que la pathologie du COVID-19 implique une interaction complexe entre le SRAS-CoV-2 et le système immunitaire du corps. Le calcitriol (1,25-dihydroxyvitamine D3) exerce des impacts prononcés sur l'axe ACE2 / Angiotensine avec une expression améliorée de l'ACE2. L'ACE2 est le récepteur de la cellule hôte responsable de la médiation de l'infection par le SRAS-CoV-2. De ce point de vue, il pourrait être évident que le risque d'infection peut être plus élevé (**Drali, 2020 ; Aygun, 2020**). La **Figure 19 et 20** regroupe les principales fonctions de la vitamine D lors de la pandémie de la Covid 19.

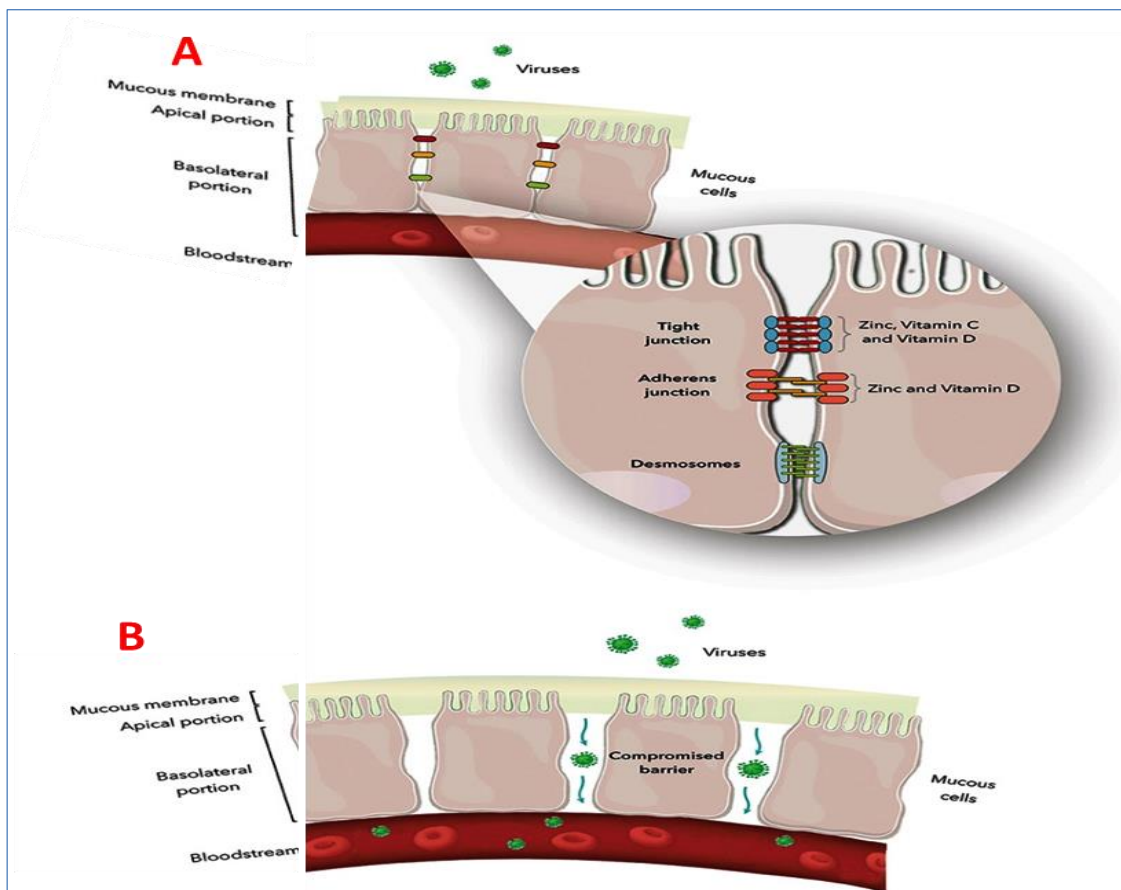


Figure 19 : Renforcement de la barrière de la jonction cellulaire blocage de l'entrée des virus (**Souza et al., 2020**). (A) Protection totale en présence de la vitamine C et D et le Zinc et (B) Entrée massive en déficit de ces trois éléments.

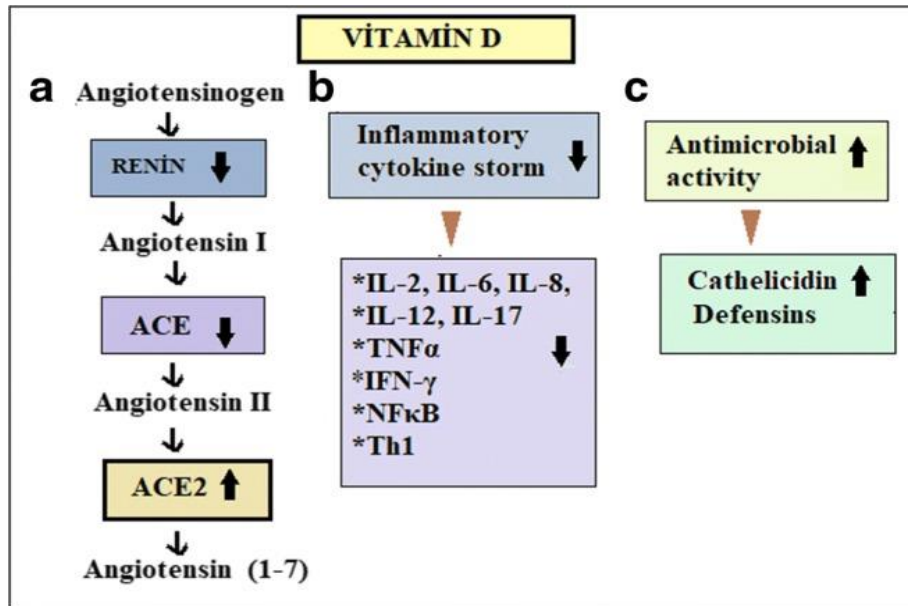


Figure 20 : Principales rôles de la vitamine D lors de pandémie de la Covid19 (Aygun, 2020).

Le rôle de la vitamine D a été mis en lumière dans le contexte de la crise sanitaire due au Sars-CoV-2. Une étude américaine rapporte les bienfaits de la vitamine D dans la réduction du risque d'infection des voies respiratoires liée aux virus de la grippe ou de la Covid-19. Cette vitamine serait à même de diminuer le risque infectieux en réduisant la réplication virale et les concentrations en cytokines pro-inflammatoires. Ces dernières sont notamment à l'origine des complications respiratoires résultant d'une inflammation importante du tissu pulmonaire provoquant des pneumonies ou des syndromes respiratoires aigus, habituellement appelés "l'orage cytokinique" (Grant *et al.*, 2020). Plusieurs auteurs et sociétés savantes conseillent une prise de vitamine D pendant la pandémie de la Covid-19. Ils s'appuient sur le fait qu'une grande partie de la population mondiale est carencée. L'académie nationale de médecine en France recommande (Piroux, 2021) :

- de doser rapidement le taux de vitamine D sérique (c'est-à-dire la 25-OH-D) chez les personnes âgées de plus de 60 ans atteintes de Covid-19 et d'administrer, en cas de carence, une dose de charge de 50 000 à 100 000 UI qui pourrait contribuer à limiter les complications respiratoires de l'infection par le Sars-CoV-2 ;
- de prescrire une supplémentation en vitamine D de 800 à 1 000 UI par jour chez les patients de moins de 60 ans dès la confirmation du diagnostic de Covid-19.

B. vitamine C

La vitamine C, ou acide L-ascorbique, est une substance organique active présente à des doses habituellement faibles dans l'organisme humain. La vitamine C constitue une stratégie thérapeutique adjuvante sûre, rapide et efficace dans le renforcement et le maintien de l'immunité tant innée qu'adaptative, facilement déployable et accessible pour se protéger des infections respiratoires virales et bactériennes. Elle s'inscrit dans le champ plus général de l'immunonutrition, auquel il sera sans doute fait de plus en plus recours dans la prévention des risques viraux épidémiques (**Carr and Maggini, 2017**). La vitamine C exerce ses effets sur les différentes lignées de cellules immunitaires (**Letonturier, 2020**) :

- elle induit l'activation du facteur nucléaire κ B (NF- κ B) au niveau des macrophages en assurant une régulation de gènes exprimés par eux (la translocation du NF- κ B étant ainsi bloquée),

- elle diminue la sécrétion par les monocytes de cytokines pro-inflammatoires,

- elle protège les polynucléaires neutrophiles de leur propre oxydation, en leur permettant d'augmenter leur chimiotactisme et leur capacité de phagocytose sur les agents pathogènes,
- elle favorise la maturation de lymphocytes T et sur les lymphocytes B, elle renforce prolifération des lymphocytes B pour une production augmentée d'immunoglobulines permettant l'élimination des antigènes viraux.

- elle favoriserait la cytotoxicité des cellules Natural killer sur les cellules tumorales et les pathogènes infectieux.

Il a été rapporté que la tempête de cytokines liée aux neutrophiles était associée à la gravité et au décès des patients atteints de COVID-19. La Th17, une cellule T CD4+ sécrétant l'IL-17, possède un lien unique pour augmenter la fonction des neutrophiles. La vitamine D via le récepteur de la vitamine D (VDR) pourrait supprimer efficacement la production de cytokines de Th17. La vitamine C pourrait diminuer le nombre de neutrophiles, accompagner le processus apoptotique et éviter la nécrose inflammatoire suite à l'activation des neutrophiles (**de Melo et al., 2020**). La **Figure 21** rapporte le rôle simultanée de de Vc et de Vd dans amélioration de la tempête de cytokines liée aux neutrophiles chez les patients atteints de COVID-19, en particulier ceux en soins intensifs. La vitamine C a permis de réduire considérablement la durée de la ventilation mécanique et du séjour à l'hôpital, et d'améliorer

le taux de survie sans provoquer d'autres effets néfastes (Kumar *et al.*, 2021). Dans les pneumonies Covid-19, la vitamine C semble favoriser la fonction immunitaire et réduire l'inflammation et le stress oxydatif en supprimant respectivement NF-kB et CRP. En outre, son mécanisme d'induction d'autophagie entrave la gravité du COVID-19 en produisant des IFN et en diminuant les niveaux d'IL inflammatoires (Letonturier , 2020). De plus, il a été prouvé historiquement et expérimentalement que l'acide ascorbique améliore les conditions de comorbidité chez les patients infectés par le SRAS-CoV-2, car il est étroitement lié à la susceptibilité à d'autres maladies (Farjana *et al.*, 2020). La Figure 22 récapitule les principaux mécanismes impliqués dans les effets pharmacologiques de la vitamine C sur le virus de la pandémie COVID-19.

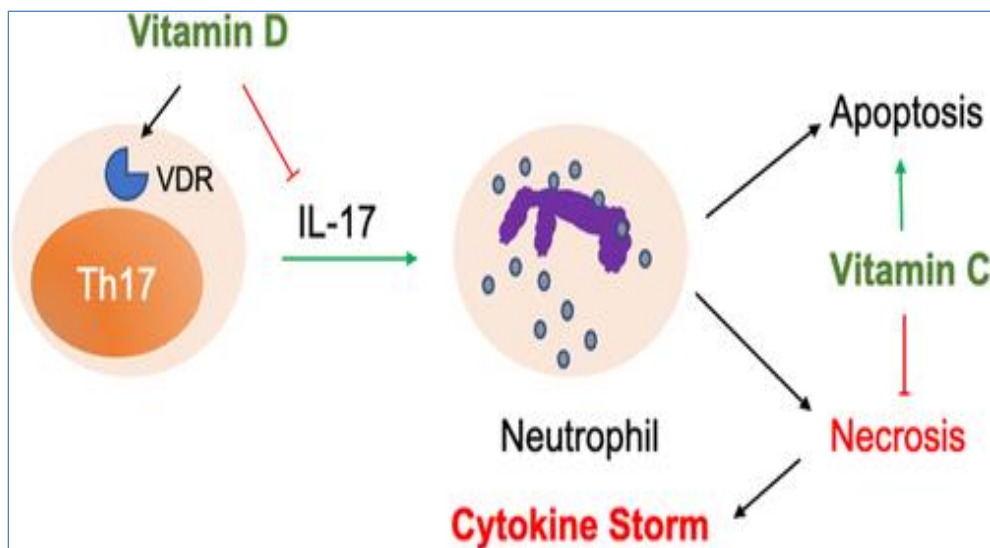


Figure 21 : Mécanismes impliqués dans les effets pharmacologiques de la vitamine C sur le virus de la pandémie COVID-19(Farjana *et al.*, 2020).

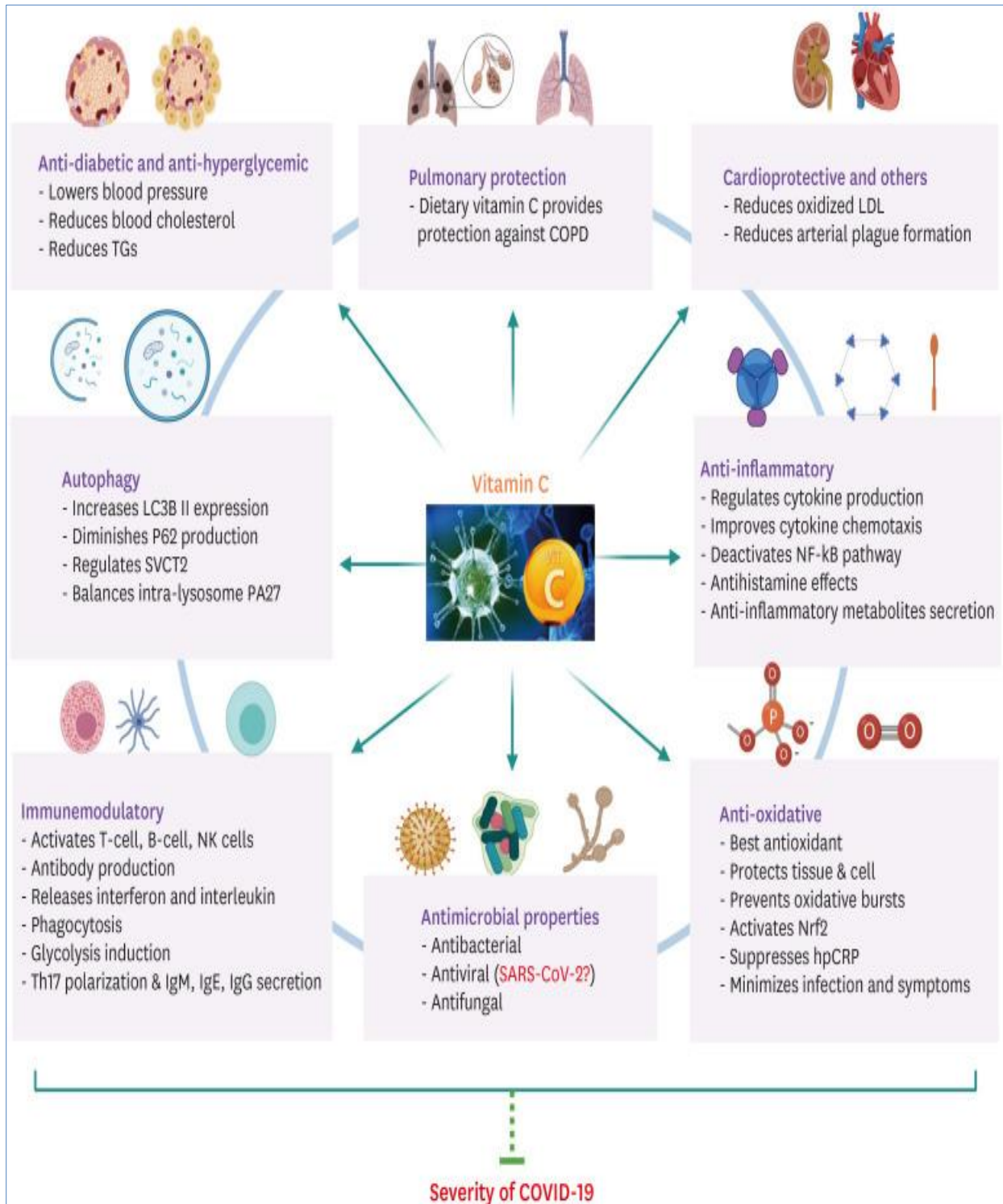


Figure 22 : Mécanismes impliqués dans les effets pharmacologiques de la vitamine C sur Covid19 (Farjana *et al.*, 2020).

LDL, low-density lipoprotein, **LC3B**, light chain 3B; **NF-kB**, nuclear factor-kappaB; **C**-reactive protein; **TG**, triglycerides; **COPD**, chronic obstruction pulmonary disease; **P62**, sequestosome-1; **SVCT2**, sodium-dependent vitamin C transporter; **Nrf2**, nuclear factor erythroid 2–related factor 2.

C. Vitamine K

La vitamine K est essentielle à la production de protéines qui régulent la coagulation et il existe principalement sous deux formes : la vitamine K1 (phytoménadione, phylloquinone ou phytonadione) et la vitamine K2 (ménaquinones) (Simes *et al.*, 2020). Le SRAS-CoV-2 apparaît comme une maladie rare avec une pléthore de signes et de symptômes jamais vus auparavant dans les infections respiratoires. Elle est initialement considérée comme une maladie respiratoire avant de devenir également une maladie vasculaire. Un lien possible avec de faibles niveaux de vitamine K et des cas graves de COVID-19 a récemment été signalé (Behnood *et al.*, 2020).

Les rôles divers et distincts de la vitamine K dans la modulation de la coagulation sanguine, la dégradation de l'élastine, l'immunomodulation et la gestion de la santé vasculaire, ainsi que la faible toxicité de la vitamine K chez l'homme font de la vitamine K un remède attrayant utilisé à titre prophylactique comme supplément ou thérapeutique pour améliorer COVID-19 résultats de la maladie. La **Figure 23** représente l'implication potentielle de la coagulopathie dans la pathogenèse de l'infection virale par le SRAS-CoV-2 et le rôle de la vitamine K. La vitamine K possède également des propriétés anticoagulantes par activation des protéines C, S et Z. Contrairement aux protéines C et Z qui sont principalement localisées dans le foie, la moitié de la protéine S est synthétisée dans les cellules endothéliales jouant ainsi un rôle fondamental dans la prévention locale de la thrombose (Kudelko *et al.*, 2021).

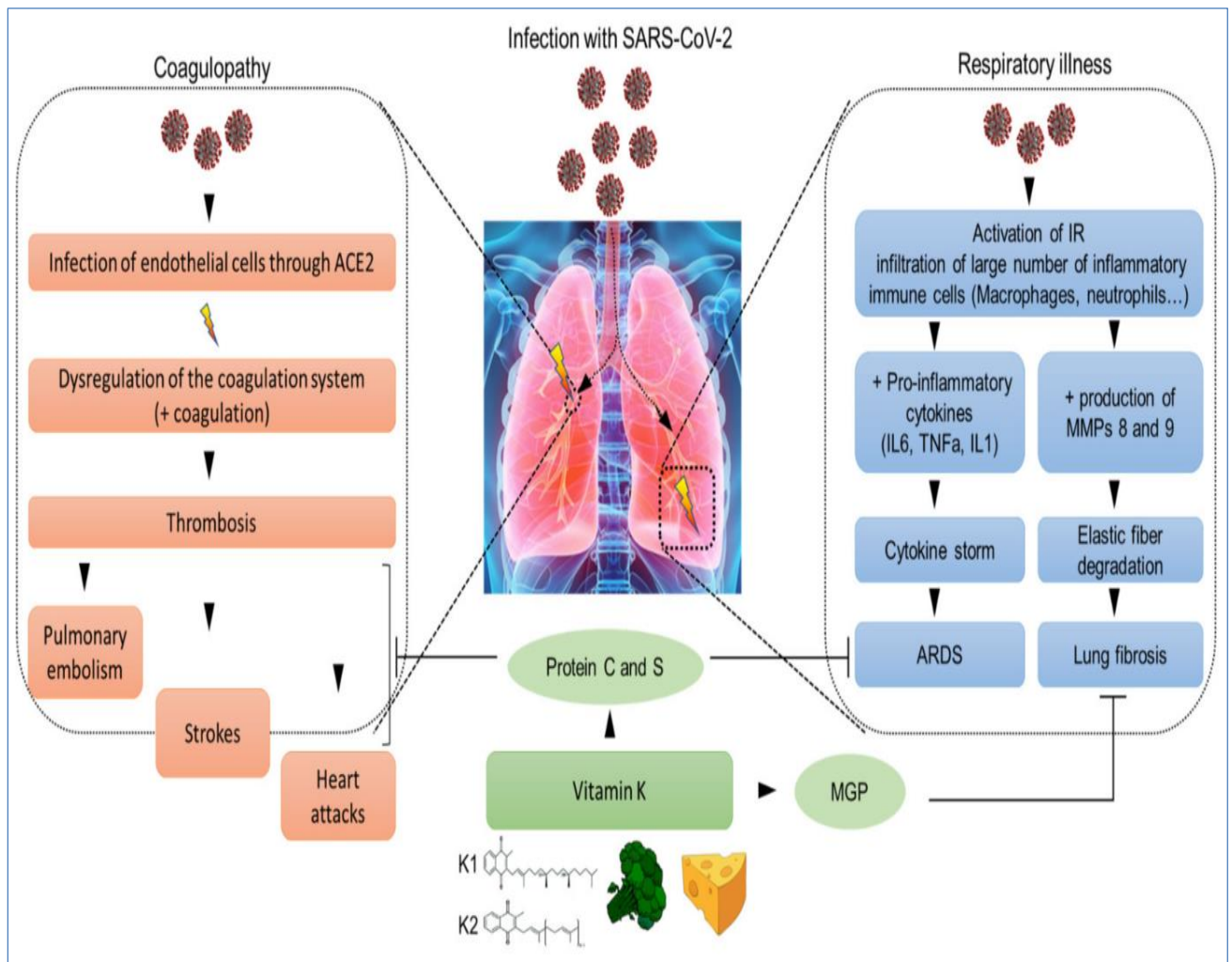


Figure 23 : L'implication potentielle de la coagulopathie dans la pathogénèse de l'infection virale SARS-CoV-2 et les effets bénéfiques potentiels de la vitamine K (**Kudelko *et al.*, 2021**)

2. Oligoéléments

A. Zinc

Le zinc est un oligoélément son rôle dans le système de défense antioxydant a été largement étudié. Des études ont mis en évidence son rôle dans la régulation de la glutathion peroxydase et dans l'expression de la métallothionéine, ainsi que son rôle de cofacteur de la superoxyde dismutase. Le zinc participe à la régulation de l'état inflammatoire chronique par la réduction des cytokines inflammatoires (**Olechnowicz et al., 2018**). La carence en zinc est connue pour entraîner un dysfonctionnement de l'immunité humorale et à médiation cellulaire- α) (**Jan et al., 2020**). Même si les données disponibles sur l'effet direct du zinc et du Covid19 sont encore rares, son effet antiviral a été prouvé contre d'autres maladies virales. Ce modèle était évident sur les infections virales à travers plusieurs voies de modulation telles que la fusion, la réplication, la traduction de protéines virales, l'entrée de particules virales, en particulier celles impliquant une pathologie du système respiratoire (**Nandeeta et al., 2021**). Il a été découvert que le zinc affine et améliore la morphologie des cils des cellules épithéliales et agit comme un stabilisateur membranaire et aide à maintenir l'intégrité du cytosquelette. Les protéines des jonctions serrées membranaires telles que ZO-1 et l'expression de la claudine-1 sont améliorées pour renforcer la fonction de barrière de l'épithélium respiratoire (**Souza et al., 2020**). Le fonctionnement amélioré des antioxydants de l'épithélium respiratoire et la suppression de l'activation des caspases et de l'apoptose protègent davantage la muqueuse épithéliale respiratoire. Le zinc minimise également l'expression des récepteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE-2) diminuant la probabilité de liaison virale des récepteurs ACE2 (**Wessels et al., 2020**). Le zinc module également le système immunitaire et augmente la production d'IFN α par les leucocytes (**Samad et al., 2021**). Le zinc a une action antioxydante bien connue avec une production réduite d'espèces réactives de l'oxygène et des espèces réactives de l'azote. Il présente également une action anti-inflammatoire en inhibant la signalisation NF- κ B conduisant à une diminution de la production de cytokine pro-inflammatoire. Le zinc s'est avéré augmenter l'activité des cellules Natural Killer, l'activité des cellules T cytotoxiques et la signalisation des récepteurs des cellules B, ainsi qu'une production accrue d'anticorps (**Nandeeta et al., 2021**). Les cations zinc, en particulier en combinaison avec l'ionophore pyrithione, inhiberaient l'activité de l'ARN polymérase du SRAS-COV-2, réduisant ainsi la réplication virale. De plus, le zinc inhibe l'activité de l'enzyme RdRp du SARS-CoV-2 également pendant la phase d'élongation de la synthèse d'ARN. Ainsi, les ions zinc semblent inhiber le traitement protéolytique

adéquat des polyprotéines de réplicase et l'activité RdRp. Sachant que, RdRp est une enzyme codée dans le génome du SRAS-CoV-2, est essentielle pour le cycle de réplication du virus (Velthuis *et al.*, 2010 ; Inzi, 2020). Les principaux rôles du zinc dans la thérapie anti Covid 19 sont représentés dans la **Figure 24**.

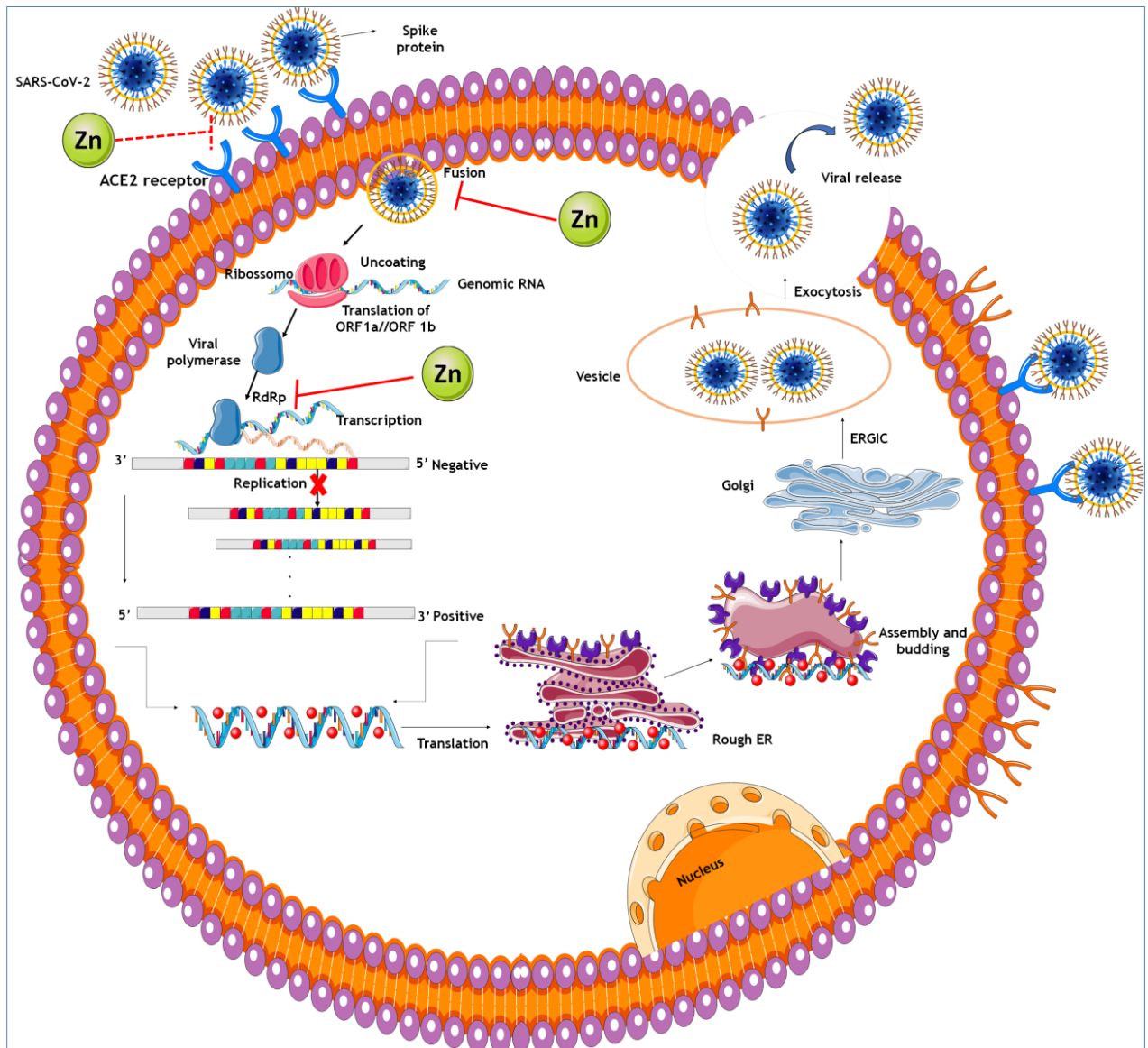


Figure 24 : Principales mécanismes du zinc dans la thérapie anti- Covid-19 (Marreiro *et al.*, 2021).

B. Sélénium

Le sélénium est un oligo-élément essentiel pour la biologie redox des mammifères en se présentant sous forme de sélénocystéine dans les centres catalytiques de nombreuses sélénoprotéines. Un apport adéquat de l'acide aminé sérine est nécessaire à la synthèse de la sélénocystéine, qui est incorporée dans les sélénoprotéines. Les carences nutritionnelles en sélénium peuvent avoir un impact non seulement sur la réponse immunitaire, mais également sur la pathogénicité d'un virus. La principale source de sélénium dans le corps humain est l'alimentation d'origine végétale et animale (**Saroj et al., 2021**). Le sélénium renforce le système immunitaire, diminue l'infection virale et réduit le stress oxydatif et l'inflammation. De plus, un lien entre la carence en sélénium et la gravité de la maladie COVID-19 suggère l'importance de ce nutriment dans COVID-19 (**Zhang et al., 2021**). Les résultats de la supplémentation en sélénium chez les patients gravement malades sont prometteurs ; par conséquent, la supplémentation en sélénium peut être une stratégie supplémentaire pour gérer la maladie Covid-19. De futures études dans de grandes cohortes sont nécessaires pour valider les avantages de la supplémentation en sélénium dans la maladie Covid-19 (**Khatiwada and Subedi, 2021**). Le sélénium pourrait affecter la coagulation sanguine et la formation de thrombose sous forme de sélénite de sodium qui pourrait diminuer la formation de thromboxane A2 (TXA2) qui joue un rôle clé dans l'activation et l'agrégation des plaquettes sanguines (**Hai Yang, 2021**). Une carence alimentaire en sélénium, associée à un stress oxydatif accru chez l'hôte, peut modifier un génome viral d'un virus normalement faiblement pathogène en un agent hautement virulent après son entrée dans l'hôte (**El-Sayed and Kamel, 2021**).

3. Médicaments anti -virales

Les thérapies antivirales possibles pourraient être classées en deux catégories, selon la cible, agissant soit contre le coronavirus lui-même, soit protégeant le système immunitaire. Les thérapies contre le coronavirus impliquent l'inhibition de la synthèse d'ARN viral en affectant le matériel génétique viral, l'inhibition de la réplication virale et le blocage de l'activité enzymatique virale. De plus, certaines thérapies sont basées sur le blocage de l'interaction du virus avec les récepteurs cellulaires humains ou du processus d'auto-assemblage viral, en affectant des protéines structurales (**Marreiro et al., 2021**).

3.1. Inhibition de l'entrée du SARS-CoV-2 dans la cellule

Chloroquine, hydroxychloroquine et COVID-19

La chloroquine et l'hydroxychloroquine sont deux anti-malariques de la classe des amino-4-quinoléines. Ils ont un grand volume de distribution et sont fortement liés aux protéines plasmatiques. Leur métabolisme est hépatique et leur élimination principalement rénale. Ces molécules s'accumulent donc dans les tissus et peuvent être retrouvées plusieurs semaines à mois dans les tissus. La chloroquine et l'hydroxychloroquine sont par ailleurs connues pour leurs effets anti-inflammatoires et la raison pour laquelle elles sont utilisées dans les maladies auto-immunes/inflammatoires (**Samer et al., 2019**). La chloroquine et l'hydroxychloroquine sont des agents ont une activité immuno-modulatrice largement utilisés en rhumatologie. Ces agents présentent également une activité antivirale bien connue, à large spectre. Si leurs mécanismes d'action restent incomplètement élucidés, il a été montré que ces molécules s'accumulent dans les endosomes et lysosomes et augmentent le pH dans ces organelles, altérant ainsi leur fonctionnement essentiel pour l'endocytose des coronavirus (**Bonny et al., 2020**). Par ailleurs, des données *in vitro* suggèrent que la chloroquine modifie la glycosylation d'ACE2 (**Benucci et al., 2020**). L'une des options thérapeutiques la plus largement utilisé contre le SRAS-COV-2 est sans doute la chloroquine. Il est admis que l'enzyme de conversion de l'angiotensine-2 (ACE2) est un récepteur fonctionnel du SRAS-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. En raison de son effet inhibiteur sur l'ACE2, la chloroquine semble être un puissant inhibiteur de l'infection par le SRAS-COV. Il a été démontré que le SRAS-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 (**Samer et al., 2019**). De plus, chez 100 patients Covid-19, les résultats ont démontré une supériorité des sels de chloroquine par rapport au traitement témoin, en inhibant l'exacerbation de la pneumonie, en améliorant l'imagerie pulmonaire, en favorisant la clairance du virus et en raccourcissant la durée d'évolution de la maladie . Actuellement plusieurs essais cliniques de l'hydroxychloroquine dans le traitement de Covid-19 sont en cours et pourraient fournir des arguments solides sur l'efficacité de l'hydroxychloroquine (**Traore et al., 2019**). Début juin, une large étude basée sur l'extraction de données de plus de 96 000 dossiers médicaux ne décrivant pas d'efficacité de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine, mais une augmentation de la mortalité et du risque d'arythmies

ventriculaires a été retirée du Lancet, compte tenu des nombreux doutes qui planaient sur son contenu et sa méthodologie (**Matusik et al.,2020**).

D'autres médicaments visent l'inhibition de l'entrée du SARS-CoV-2 dans la cellule et empêchant le virus de pénétrer dans la cellule en agissant sur les mécanismes nécessaires à la fixation du virus à son récepteur, son endocytose ou la fusion membranaire. L'inhibition de TMPRSS2 par le Camostatate, réduit significativement l'infection des cellules par le SARS-CoV-2 *in vitro* et fait l'objet de plusieurs essais cliniques (**Hoffmann et al., 2020**). L'Umifenovir (Arbidol) un autre médicament agissant par inhibition de la fusion du virus avec la membrane cellulaire, l'arbidol présente une activité contre le SARS-CoV-1 *in vitro*. Très utilisée en Chine, cette molécule fait l'objet de plusieurs essais cliniques (**Bonny et al 2020**). Chlorpromazine, un neuroleptique découvert en 1951, a montré une inhibition *in vitro* la réplication du SARS-CoV-1 et du MERS-CoV. Cet effet serait lié à l'inhibition clathrine-dépendante de l'endocytose virale. Un essai est en cours pour déterminer son intérêt clinique potentiel (**Plaze et al., 2020**).

3.2. Inhibition de la protéase du SARS-CoV-2

Une autre stratégie est de cibler les protéases virales indispensables à la réplication. Les protéases virales sont essentielles à la production de virions par la cellule infectée car elles participent à une étape de maturation en coupant les polyprotéines virales synthétisées à des sites bien précis. Elles sont spécifiques d'un virus donné et agissent sur les protéines virales, ainsi que sur quelques protéines de la cellule hôte, pour favoriser la réplication virale. C'est pour cela qu'elles suscitent un grand intérêt pour stopper la propagation des épidémies virales (**Ladoux et al., 2020**). Si des études structurales permettront le développement de molécules spécifiques, des traitements développés contre la protéase du VIH ont montré une certaine efficacité *in vitro* contre le SARS-CoV-1 et le SARS-CoV-2 (**Zhang et al., 2020**). Les coronavirus sont des virus à ARN qui détournent la machinerie translationnelle de l'hôte pour générer des protéines virales. L'ARN viral code pour deux polyprotéines qui se chevauchent : pp1a et pp1ab, qui sont respectivement de 450 kD et 750 kD. Les polyprotéines doivent être clivées afin de libérer des protéines fonctionnelles individuelles pour la réplication et la transcription virales (**Ching-Hsuan et al., 2021**). Les protéases codées virales comprennent la protéase principale (Mpro), également appelée *3C-like proteinase* (3CLpro), et une protéase de type papaine (PLpro). La Mpro coupe les polyprotéines en 11 positions,

principalement au niveau des séquences Leu Gln | Ser Ala Gly conservées, ce qui permet l'assemblage du complexe de réplication virale (Vuong *et al.*, 2020). La deuxième protéase PL^{pro} (*papain-like protease*) a des propriétés différentes de celles de 3CL^{pro}, notamment une activité déubiquitinase, et elle pourrait intervenir pour altérer la réponse immunitaire innée de l'hôte infecté. La structure cristalline de cette protéase n'est pas encore connue (Juckel *et al.*, 2020). Compte tenu de son rôle crucial dans la réplication du virus, la Mpro du SRAS-CoV-2 est une cible médicamenteuse de premier plan pour la thérapie antivirale Covid-19. Le coronavirus Mpro est une cystéine-protéase pour laquelle il existe de nombreuses classes d'inhibiteurs. Les inhibiteurs de protéase sont des candidats médicaments courants s'ils répondent aux exigences de faible toxicité, de solubilité et de réversibilité (Magro *et al.*, 2021). L'association Lopinavir / Ritonavir est un inhibiteur de protéase couramment utilisé comme une option thérapeutique dans les cas du traitement de l'infection par le VIH. Dans un essai clinique randomisé récent, a montré que chez les patients hospitalisés adultes atteints de Covid-19 sévère ; le Lopinavir / Ritonavir (400 mg / 100 mg, deux fois par jour pendant 14 jours) n'a aucun effet bénéfique par rapport au groupe de soins standard. Le risque de lésion hépatique, de pancréatite, d'éruptions cutanées sévères et de lésion rénale aiguës, ainsi que les interactions médicamenteuses dues à l'inhibition du CYP3A, lui ont été également imputables lors des essais cliniques (Traore *et al.*, 2020). Une molécule de la famille des α -Kétoamides a été retenue pour son efficacité d'insertion dans le site catalytique de la protéase, ce qui bloque son activité et permet de réduire considérablement la production virale dans des cellules de poumon humain infectées avec le SARS-CoV-2 *in vitro*, ainsi que dans des modèles d'études précliniques (Ladoux *et al.*, 2021). La tolérance de cette molécule par l'organisme, la voie d'administration la plus adaptée, et ses effets indésirables devront être évalués avant de pouvoir éventuellement l'utiliser pour traiter les patients atteints du Covid-19 (Juckel *et al.*, 2020). Le principe d'action des molécules bloquant les protéases est schématisé dans la **Figure 25**.

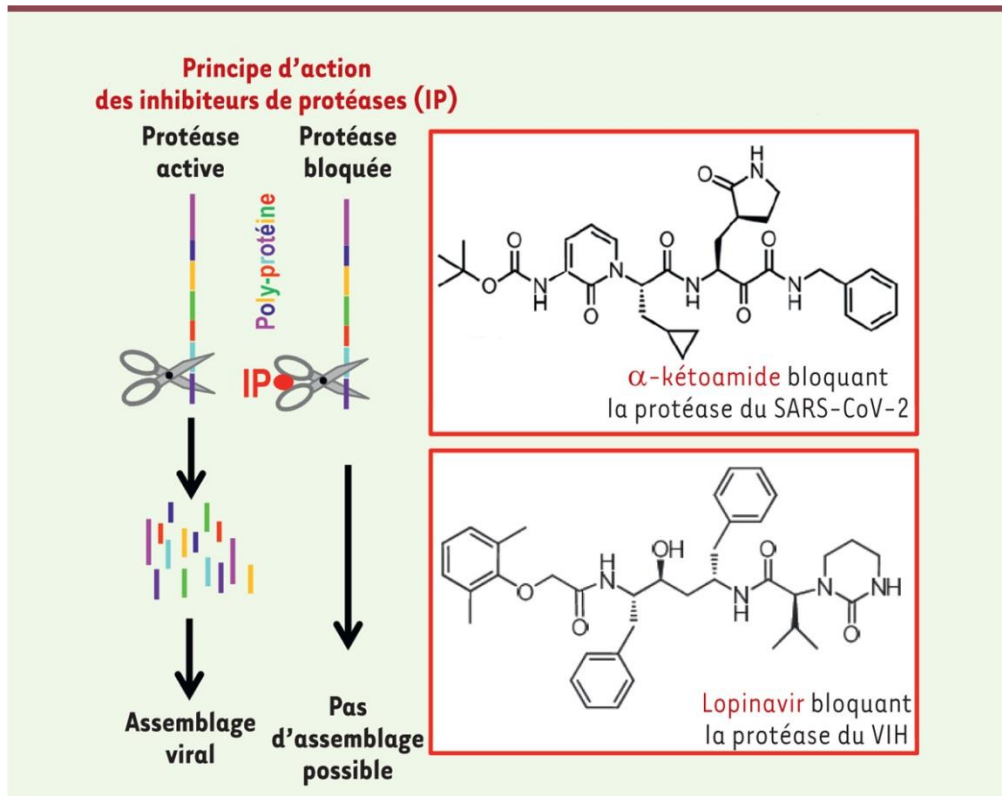


Figure 25 : Mode d'activation et inhibition des protéases virales (Ladoux *et al.*, 2021)

3.3. Inhibition de la synthèse de l'ARN viral

L'inhibition de la synthèse du matériel génomique viral a été utilisée avec succès pour le traitement de nombreux virus. Dans le cas du SARS-CoV-2, plusieurs molécules se repositionnent comme des candidats prometteurs. Le Remdésivir est un produit antiviral à large spectre, précurseur analogue nucléosidique de l'adénosine, possédant une activité in vitro contre divers de virus tels que Ebola, Marburg, Mers-Cov, Sars-Cov, le virus respiratoire syncytial, ou encore les virus Nipah et Hendra (Letonturier, 2020). Le Remdésivir administré par voie intraveineuse comme promédicament, auquel la cellule hôte est plus perméable. Le promédicament est converti à l'intérieur de la cellule hôte en métabolite actif qui interfère avec l'ARN polymérase ARN-dépendante (une enzyme qui catalyse la réplication de l'ARN à partir d'un modèle d'ARN), empêchant ainsi la réplication du virus (Wu and Morris, 2021). Lors de la réplication virale, Remdésivir agit comme un leurre pour la polymérase virale et est incorporé au sein des réplicons. L'information génétique alors rendue erronée par sa présence,

il se produit un ralentissement, voire un blocage de la synthèse de l'ARN viral. Le cycle viral des nouveaux virions est ainsi compromis ou avorté (**Juckel et al., 2020**). Favipiravir et Ribavirine se sont des analogues de nucléosides sont l'une des options thérapeutiques antivirales issues des épidémies précédentes du SRAS et du MERS. Ils ont un effet antiviral à large spectre via les mécanismes de mutagenèse létale, de terminaison de chaîne et d'inhibition de la biosynthèse des nucléotides. Le Favipiravir et la Ribavirine constituent deux des analogues de nucléosides les plus représentatifs de ces options. Ces médicaments présentent un effet antiviral en inhibant la biosynthèse des nucléotides (**Bonny et al., 2020**). L'inhibition de la synthèse du matériel génomique viral a été utilisée avec succès pour le traitement de nombreux virus. Dans le cas du SARS-CoV-2, plusieurs molécules se repositionnent comme des candidats prometteurs. Le Favipiravir, pro-drogue d'un analogue nucléotidique inhibant l'ARN polymérase virale, est actif *in vitro* contre le SARS-CoV-2 (**Boubacar et al., 2019**). De même, le Remdésivir, une pro-drogue métabolisée en analogue nucléosidique, inhibe la réplique du SARS-CoV-1 dans un modèle murin et de SARS-CoV-2 *in vitro* mais les essais dans la Covid-19 ne permettent pas de conclure. Enfin la Ribavirine inhibe l'ARN-polymérase de nombreux virus à ARN mais avec une efficacité *in vitro* limitée contre le SARS-CoV-2 (**Wang et al., 2015**).

3.4. Agents immunomodulateurs

Les agents immunomodulateurs auraient plutôt un intérêt dans la phase secondaire de l'infection, en particulier lors de l'état hyperinflammatoire induit par le virus. Les patients sévères atteints de Covid-19 semblent développer une réponse immunitaire et inflammatoire excessive et dérégulée, dans laquelle l'IL-6 jouerait un rôle essentiel. Il a été montré que sa concentration était corrélée à la sévérité de la maladie. Inhiber les cytokines inflammatoires pourrait donc permettre d'atténuer cette réaction (**Ingraham et al., 2020**). Les anti-interleukines sont des anticorps utilisés dans le traitement de maladies inflammatoires telles que la polyarthrite rhumatoïde. L'interleukine 6 (IL-6) est l'un des médiateurs de l'inflammation qui suit la réponse immunitaire contre le virus dans les alvéoles pulmonaires. Trois anticorps monoclonaux enregistrés bloquent les récepteurs IL6 (IL6-R) (**Terrier et al., 2021**) :

- Le Tocilizumab (Actemra©, Roche) est une immunoglobuline IgG1 humanisée qui se lie à l'IL6-R soluble et lie à la membrane, inhibant la signalisation pro-inflammatoire de l'IL-6.
- Le Sarilumab (Kevzara©, Sanofi/Regeneron) est une immunoglobuline IgG1 entièrement humaine qui se lie à l'IL6-R soluble et lie à la membrane.
- Le Siltuximab (Sylvant©, Janssen-Cilag) est une immunoglobuline IgG1 κ chimique empêchant la liaison de l'IL-6 humaine aux récepteurs solubles et membranaires de l'IL-6 (IL-6-R).

L'Anakinra est un traitement commercialisé sous le nom de Kineret par le laboratoire suédois Sobi (Swedish Orphan Biovitrum). Il s'agit d'un médicament immunomodulateur. L'inhibiteur des récepteurs de l'interleukine 1 Anakinra fait partie des pistes thérapeutiques à l'étude dans le cadre du traitement des patients Covid-19 positifs. L'Anakinra bloquerait l'une des cytokines, appelée l'interleukine-1 (IL-1), à l'origine de "l'orage cytokinique" (**Vidal, 2021**). Le Tocilizumab et le Sarilumab sont dirigés contre le récepteur de l'interleukine 6 (IL-6), tandis que l'Anakinra cible le récepteur de l'IL-1. Le rationnel derrière l'utilisation des molécules bloquant les récepteurs à l'interleukine 6 (IL-6) repose sur une accumulation de données montrant l'implication de l'IL-6 dans le Covid-19. L'IL-6 est une cytokine pro-inflammatoire produite par divers types de cellules, notamment les lymphocytes, les monocytes et les fibroblastes (**Zhang et al., 2020**). L'infection par le SARS-CoV induit une production dose-dépendante d'IL-6 à partir des cellules épithéliales bronchiques. Les premières données pathologiques portant sur l'analyse de cryométrie de flux périphérique d'un patient décède d'un Covid19 a révèle une diminution des cellules CD4 et CD8, mais une augmentation de la proportion de cellules Th17 (**Xu et al., 2020**). Les cellules Th17 sont des cellules T auxiliaires différenciées des cellules Th0 qui sont principalement stimulées par l'IL-6 et IL- 23 (**Zhang et al, 2020**). L'inflammation systémique associée au COVID-19 est associée à une libération accrue de cytokines, comme l'indiquent les taux sanguins élevés d'IL-6, de protéine C- réactive (CRP), de D-dimères et de ferritine. Une étude non publiée et ayant inclus 40 patients atteints de COVID-19 (dont 13 graves) suggère que les cas graves ont une augmentation des cytokines inflammatoires (IL-6, IL-10, IL-2 et IFN- γ) dans le sang périphérique (**Zhou et al., 2021**).

3.5. Thérapie antibactérienne

Une co-infection ou une infection croisée d'agents pathogènes bactériens comme le staphylococcus aureus peut être rencontrée chez les patients atteints de pneumonie, en particulier ceux dans un état grave lors d'un traitement médical à l'hôpital. Il est nécessaire de tester la cinétique de la procalcitonine (PCT) et de la protéine de réaction C (CRP) chez les patients Covid19 pour le diagnostic et l'intervention en temps opportun d'une infection bactérienne. Un traitement antibiotique est recommandé dans le traitement des patients Covid19 (**Boubacar et al., 2020**). L'Azithromycine est un médicament antibiotique de la famille des macrolides commercialisé en France depuis 2008. Elle agit essentiellement sur les bactéries atypiques notamment celles avec un mécanisme intracellulaire. Une fois dans l'organisme, ils modifient la synthèse des protéines bactériennes, ce qui provoque la mort des bactéries (**Kamel et al., 2021**).

L'Azithromycine peut bien fonctionner seule pour diverses raisons. Il a été démontré qu'il avait une activité antivirale contre d'autres virus à ARN, des propriétés anti-inflammatoires et des effets antiviraux dans les cellules épithéliales bronchiques (**Tafler et al., 2021**). L'Hydroxychloroquine associée à l'Azithromycine fut un des premiers traitements suggérés pour le Covid-19. Dans une étude rétrospective, le traitement par Hydroxychloroquine en association avec l'Azithromycine a été associé à une issue favorable dans 71 % des patients atteints de pneumonie sévère à Covid19, avec une fréquence notable d'effets secondaires et d'allongement du QT cardiaque, notamment chez les patients sous ventilation mécanique. Les risques associés à ce traitement devraient être étudiés plus en profondeur chez les patients sévère (**Flurin et al., 2020**). Une étude rétrospective d'une série de patients admis au service de pneumologie de l'hôpital d'Oran (Algérie) durant la période allant du 19 mars 2020 au 30 août 2020 pour covid19 confirmé, et mis sous protocole thérapeutique associant l'Hydroxychloroquine et l'Azithromycine. L'évolution était favorable chez 100 patients. Des effets secondaires (trouble cardiaques, rénale et hépatiques) ont été constatés dans 12 cas (**Lellou et al., 2021**).

3.6. Inhibiteurs de la Janus kinase

Il apparut récemment, les inhibiteurs de Janus kinases (JAK) viennent s'ajouter à l'arsenal thérapeutique afin d'offrir aux patients une nouvelle ligne de traitement. Les cytokines, hormones et facteurs de croissance, régulent des effets biologiques aussi fondamentaux que la prolifération, la différenciation et l'apoptose. La fixation de ces facteurs à leur récepteur induit l'association de plusieurs chaînes du récepteur et l'activation d'une cascade de signaux intracellulaires. Parmi ceux-ci, la voie d'activation des tyrosine kinases JAK (Janus kinases) et de leurs cibles particulières, les facteurs de transcription STAT (signal transducer and activator of transcription), semble de plus en plus participer au processus d'oncogenèse (**Moutaouakkil *et al.*, 2020**). Les protéines tyrosine kinases de la famille JAK ont été initialement identifiées comme des kinases pré-associées aux récepteurs de l'interféron (IFN) et plus généralement des cytokines. L'interaction récepteur-ligand induit l'activation des JAK, les quelles phosphorylent alors les chaînes du récepteur activé et créent ainsi des sites d'ancrage pour des facteurs de transcription STAT via leur domaine SH2. Les STAT sont alors phosphorylées par les JAK et forment des dimères qui migrent vers le noyau pour se fixer sur les séquences d'ADN présentes dans le promoteur des gènes cibles (**El Jammal *et al.*, 2019**).

Les JAK et les STAT sont également activées directement ou indirectement par de multiples autres stimuli hormonaux ou facteurs de croissance dont les récepteurs sont différents des récepteurs aux cytokines. La multiplicité des JAK elles-mêmes (4 membres) et des STAT (7 membres), et leurs partenariats multiples conduisent à la formation d'un grand nombre de combinaisons d'homo- et hétérodimères STAT ainsi que de plus larges complexes transcriptionnels, participant ainsi à la régulation de l'expression de nombreux gènes (**Espert *et al.*, 2005**). Les récepteurs de la nouvelle pneumonie à coronavirus (Covid19) pourraient être l'ACE2, qui est une protéine de surface cellulaire largement répandue sur les cellules du cœur, des reins, des vaisseaux sanguins, en particulier des cellules épithéliales alvéolaires. Le virus Covid19 pourrait envahir et pénétrer dans les cellules par endocytose. L'un des régulateurs connus de l'endocytose est la protéine kinase 1 associée à AP2 (AAK1). Les inhibiteurs d'AAK1 peuvent interrompre le passage du virus dans les cellules et peuvent être utiles pour prévenir les infections virales (**Mehta *et al.*, 2020**). Le Ruxolitinib est un inhibiteur des Janus Kinases a été proposé récemment pour stopper l'hyperactivité immunitaire et la tempête cytokinique tout en améliorant le syndrome de détresse respiratoire

aïgu. Des cas cliniques récents ont souligné la bonne évolution des malades avec manifestations sévères de la Covid19 ayant reçu le Ruxolitinib (**Tazi, 2021**). Comme le Ruxolitinib, le Baricitinib est un inhibiteur des Janus kinase 1 (JAK1) et Janus kinase 2 (JAK2) qui sont des tyrosines kinases qui interviennent dans les voies de signalisation JAK. Le Baricitinib a été identifié comme un inhibiteur de la kinase avec une affinité élevée pour la protéine kinase 1 associée à l'AP2 (AAK1). AAK1 a été précédemment décrit comme un régulateur crucial de l'endocytose médiée par la clathrine du coronavirus et d'autres virus (**Stebbing et al., 2020**). À la lumière de cela, le Baricitinib peut avoir des effets antiviraux directs en empêchant l'entrée du virus dans les cellules cible. Ce mécanisme pourrait être complémentaire aux avantages anti-inflammatoires potentiels dans le cadre de la tempête de cytokines associée à un Covid19 sévère (**Titanji et al., 2021**).

3.7. Corticoïdes

Les corticoïdes possèdent des propriétés anti-inflammatoires qui pourraient être utiles lors de l'inflammation systémique dérégulée. Cependant, des craintes existent quant à une aggravation de l'infection et à une clairance virale retardée, en lien avec leurs effets immunosuppresseurs (**Matusik et al., 2020**). À l'heure actuelle, l'administration systémique de glucocorticoïdes a été empiriquement utilisée pour les complications graves afin de supprimer les manifestations choc cytokinique chez les patients atteints de Covid-19, tels que le syndrome de détresse respiratoire, les lésions cardiaques aiguës, les complications rénales aiguës et les patients avec des niveaux plus élevés de D-dimère. Cependant, il n'y a aucune preuve provenant d'essais cliniques randomisés pour soutenir le traitement par glucocorticoïdes pour Covid-19 (**Moutaouakkil et al., 2020**).

3.8. Anticoagulants

Les patients Covid-19 ont un risque accru de coagulopathie. Ce trouble de la coagulation est provoqué par une augmentation des D-dimères et est associé à une augmentation de la mortalité chez les patients. Cette augmentation des D-dimères peut être due à une inflammation intense stimulant la fibrinolyse intrinsèque dans les poumons et déversant les cytokines pro-inflammatoires dans le sang. Ce processus se traduit par une inflammation pulmonaire chez les patients Covid-19 (**Traore et al., 2020**). L'anticoagulation par héparines de bas poids moléculaire (HBPM) est conseillée. En revanche, les

anticoagulants oraux directs (Rivaroxaban, Apixaban), du fait de l'utilisation d'antiviraux, est à déconseiller ; de même aussi pour les antivitamines K (équilibre difficile, interactions médicamenteuses). Enfin, le renforcement de la surveillance de la fonction rénale et des plaquettes est à privilégier. Un cas d'embolie pulmonaire au décours du Covid-19 a été rapporté. Des chercheurs ont insisté sur la nécessité de la prévention de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) et soulignent que l'embolie pulmonaire aiguë est une cause de détérioration des pneumonies virales (**Zuily et al., 2020**). À noter que pour la prévention de la MTEV hors réanimation, l'HBPM préventive est recommandée aux doses habituelles ; par contre, pour les patients en réanimation, l'utilisation d'énoxaparine à 0,6 au lieu de 0,4 est à discuter, surtout quand les D-dimères sont très élevés (**Susen et al., 2020**). Les HBPM étaient les anticoagulants les plus utilisés dans ce suivi pour prévenir la survenue de thrombose mais également pour leur effet anti-inflammatoire (**Tang et al., 2020**).

3.9. Plasma convalescent

Le plasma du convalescent dérivé des patients ayant des anticorps contre le COVID-19 peut être efficace pour réduire le taux de mortalité des patients gravement malades atteints de maladies virales (**Traore et al., 2020**). Le plasma convalescent est issu de patients guéris de la Covid-19. Il a été suggéré qu'il pourrait permettre une immunité passive par la transfusion d'anticorps dirigés contre le virus Sars-CoV-2. Une méta-analyse issue d'études observationnelles a montré qu'il pourrait diminuer la mortalité (*odds ratio* : 0,25, intervalle de confiance [IC] 95 [0,14–0,45]) (**Matusik et al., 2020**). Selon les études randomisées robustes disponibles à ce jour, les plasmas convalescents peuvent diminuer le risque de complication chez les patients à hauts risques (population âgée et avec comorbidités) s'ils sont administrés suffisamment précocement et avec des plasmas à hauts titres d'anticorps. En revanche, il n'y a pas d'efficacité clairement démontrée chez les patients avec une infection sévère ni les patients sous ventilation mécanique (**Vu and Waldvogel, 2021**).

3.10. Vaccins

L'effervescence d'une course aux vaccins pour enrayer la pandémie mondiale de la Covid-19 exige, comme pour toute thérapie, une succession d'étapes avant l'autorisation gouvernementale de mise sur le marché. Il s'agit chronologiquement de la *phase préclinique* sur l'animal (souris transgénique, hamster, macaque), de la *phase 1* testant l'innocuité et la réponse immunitaire sur un petit nombre de volontaires, *la phase 2* élargit l'évaluation à des centaines d'individus selon des groupes définis tels que l'âge (enfants, adultes, personnes âgées), *la phase 3* s'étend à des milliers de personnes volontaires dont une partie reçoit un placebo pour tester l'efficacité protectrice du vaccin et éventuellement révéler de rares effets secondaires qui auraient pu passer inaperçus dans les phases précédentes. *La phase 4* est vaccinale, mesurant l'impact de son utilisation sur la protection individuelle et collective ainsi que sur l'épidémiologie de la Covid-19. Elle fait suite à l'autorisation de mise sur le marché (approval des Anglo-Saxons).

3.10.1. Principe de la vaccination

Le principe de la vaccination dans le cas du SARS-CoV-2 est d'exposer le système immunitaire de l'hôte à la protéine virale Spike (protéine S). Cette protéine est la « clé » qui permet au virus d'entrer dans la « serrure » de nos cellules pour les infecter. La présence de la protéine S suffit à déclencher une réponse immunitaire, et à garder en mémoire l'intérêt de se protéger contre ce virus. Lors d'une prochaine infection par ce virus, les cellules du système immunitaire le reconnaîtront et l'élimineront. La protéine S permet la fixation du virus à la surface de la cellule immunitaire grâce à un domaine de liaison au récepteur (RBD), qui est responsable de la reconnaissance et de la liaison avec un récepteur de surface cellulaire. Différentes techniques vaccinales ou bien plateformes vaccinales visent donc à véhiculer cette protéine Spike dans l'organisme sous des formes pouvant provoquer la réponse immunitaire.

3.10.2. Plateformes vaccinales

Les dirigeants de neuf entreprises du médicament (AstraZeneca, BioNTech, GlaxoSmithKline, Johnson & Johnson, Merck, Moderna Inc., Novavax Inc., Pfizer Inc. et Sanofi) ont pris un engagement historique, en septembre 2020, soulignant leur volonté commune de préserver l'intégrité du processus scientifique dans la recherche de vaccin (**Blin., 2021**). À l'heure actuelle, plus de 187 candidats vaccins sont en cours de développement contre le COVID-19, dont 44 à divers stades des essais cliniques sur l'homme. En Octobre 2020, les premiers résultats des essais cliniques de phase précoce testant 9 candidats vaccins ont été publiés. Les vaccins testés représentent un large éventail de technologies de plateforme vaccinale (**Figure 26**). En général, les résultats de ces essais suggèrent que la vaccination était relativement sûre et raisonnablement bien tolérée. Cependant, la grande majorité de ces efforts de vaccination sont fondées sur l'idée d'induire des anticorps neutralisants le virus, mais un défi majeur est d'induire une amplitude et une durabilité élevées des titres de anticorps neutralisants (**Grigoryan and Pulendran., 2020**).

Contre la Covid-19, cinq vaccins font l'objet d'essais cliniques de phase III de grande taille (plus de 10 000 participants), auxquels s'ajoutent deux vaccins évalués dans des études de phase II/III plus modestes. En tout, ces essais mobilisent plus de 200 000 participants à travers le monde. Les vaccins évalués dans ces études de phase III se regroupent en familles « les *plateformes vaccinales* » : vaccins inactivés, recombinants, vectorisés sans réplication (au sein d'adénovirus humains ou simiens) et à ARN messager (mARN) (**Grigoryan and Pulendran., 2020**). La **Figure 27** représente les plateformes vaccinales des vaccins Covid19.

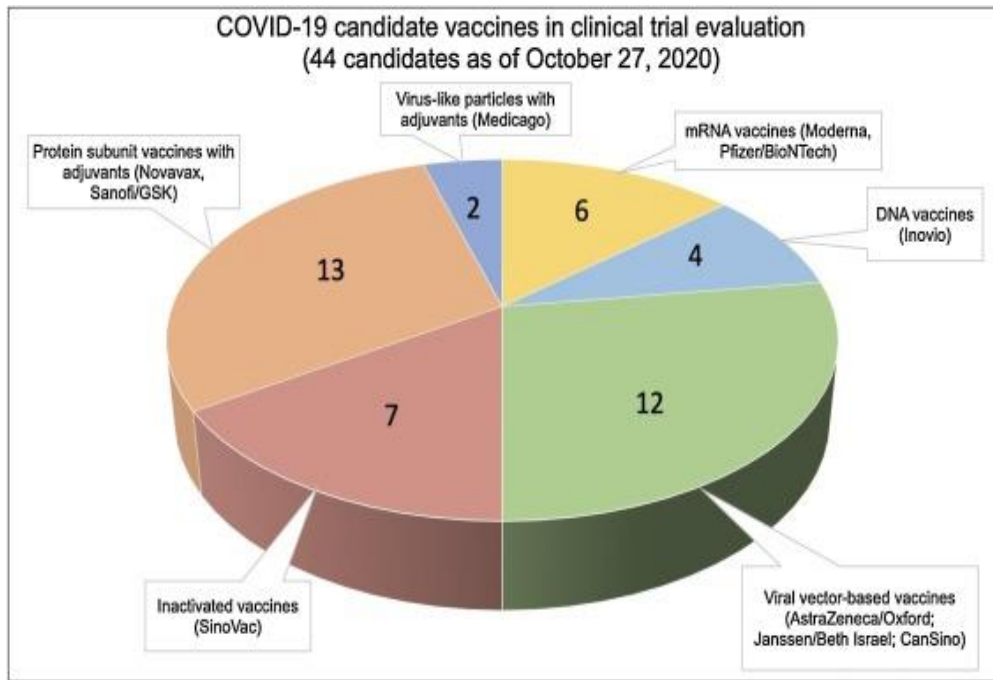


Figure 26 : Répartition de vaccins candidats anti-Covid-19 en phase d'évaluation clinique en Octobre 2020 (Grigoryan and Pulendran., 2020). Les chiffres représentent le nombre de vaccins candidats de cette plate-forme technologique actuellement en test clinique

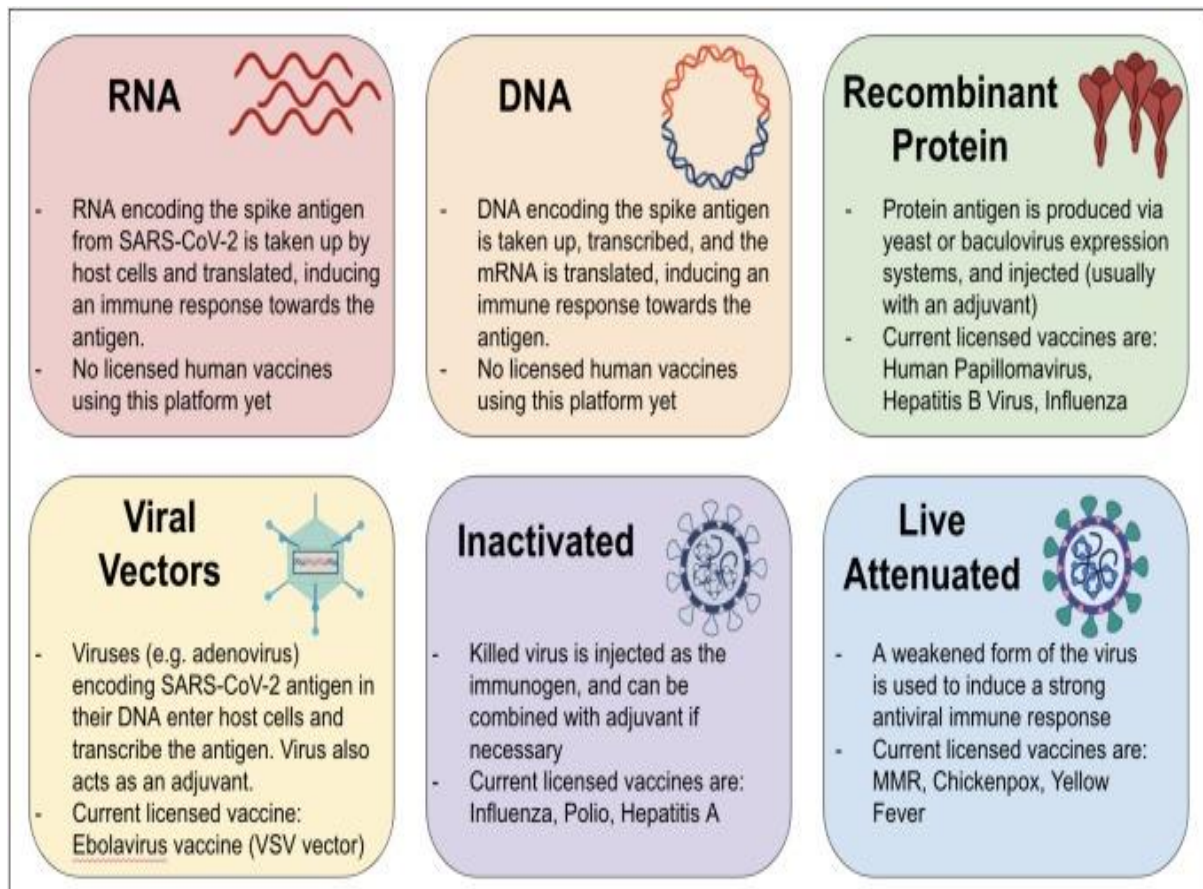


Figure 27 : Plateformes vaccinales de types acides nucléiques et vecteurs viraux des vaccins Covid-19 (Grigoryan and Pulendran., 2020).

D'autres familles de vaccins sont à des stades plus précoces de leur évaluation : vivants atténués (administrés par voie intranasale), vectorisés avec réplication (au sein de virus Influenza ou de virus des oreillons), à ARN autorépliquant ou à ADN (Vidal, 2021 ; Nagy and Alhatlani, 2021). Le but des nouvelles stratégies est d'utiliser nos cellules comme usine de production de la protéine d'intérêt contre laquelle nous souhaiterions nous immuniser. Pour délivrer ce matériel génétique, il est possible d'utiliser soit des adénovecteurs non répliquant qui contiennent de l'ADN (transcrit en ARNm puis traduit en protéine S), soit des nanoparticules lipidiques inertes qui contiennent directement l'ARNm (traduit en protéine S) (Fallet, 2021). La principale différence entre ces deux véhicules vaccinaux est que, dans le cas des adénovecteurs, il faut pouvoir délivrer le matériel génétique directement dans le noyau de la cellule alors que, dans le cadre des ARNm, il suffit de délivrer le matériel génétique dans le cytoplasme de la cellule. Cela permet en somme de sauter une étape et de court-circuiter celle de la transcription de l'ADN. Dans la technique des vaccins à ARN messenger, l'ARNm contient des instructions génétiques pour que le corps produise lui-même une protéine spécifique, il ne modifie et n'altère pas le contenu de notre code génétique. Dans les deux cas cela va aboutir à l'expression de la protéine S à la surface de la cellule et de peptides dégradés de la protéine S sur les complexes majeurs d'histocompatibilités (CMH), un élément clé servant à l'activation des lymphocytes T (Blakney and Geal, 2021). La Figure 28 montre le mode de vaccination d'une cellule hôte par adénovecteur ou ARNm et l'induction de la réponse humorale et cellulaire ;

3.10.3. Types des vaccins

Les vaccins de Pfizer/BioNTech (BNT162b2, commercialisé sous le nom de Comirnaty) et Moderna (mRNA-1273) sont à base d'ARNm et les premiers de ce genre autorisés dans le monde. D'autres, comme celui de CureVac, sont en cours de développement. Ce type de vaccin est exempt d'adjuvant mais contient divers excipients dont du cholestérol, du polyéthylène glycol (PEG) servant à améliorer la solubilité aqueuse du vaccin et des solutions tampons (Blakney and Geal, 2021). AstraZeneca (ChAdOx1 nCoV-19), Janssen (Ad26.COV2.S) et Gamaleya (Gam-COVID-Vac, commercialisé sous le nom de Sputnik V) ont choisi d'exploiter la technologie des adénovecteurs contre le Covid-19 sur la base des résultats et de l'expérience obtenue avec le développement d'autres vaccins, notamment contre le virus Ebola, le VIH ou encore le virus respiratoire syncytial (Vidal, 2021 ; Nagy and Alhatlani, 2021). Le Tableau 1 représente la différence entre les plateformes

vaccinales conçus contre la Covid 19. Une des limitations liées aux adénovecteurs réside dans la forte séroprévalence des adénovirus dans la population et de la potentielle immunité dirigée contre le vecteur qui en découle. Afin de contourner ce problème, AstraZeneca utilise un adénovirus de chimpanzé, dont la séroprévalence humaine est très faible (**Grigoryan and Pulendran., 2020**). Gamaleya mise sur l'utilisation de deux sérotypes différents entre la première dose et le rappel. Cela reste néanmoins un problème important, puisque si nous développons une réponse immune et notamment des anticorps neutralisants directement contre l'adénovecteur (en plus de la protéine S), cela aura possiblement comme conséquence une perte d'efficacité des vaccinations futures ou même des rappels (**Amanat and Krammer, 2020**).

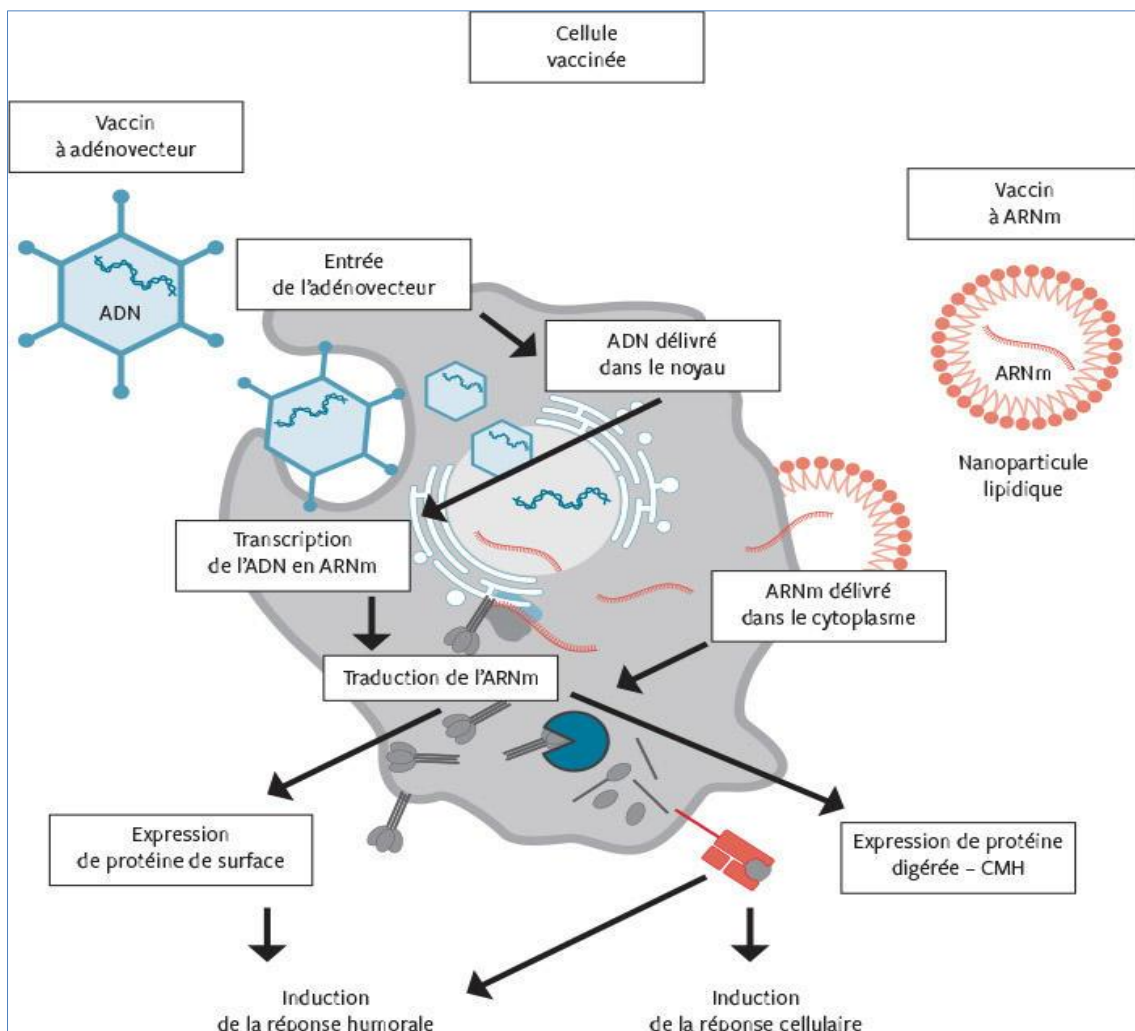



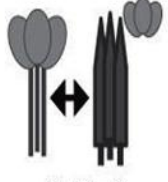





Figure 28 : Vaccination d'une cellule hôte par adénovecteur ou ARNm et l'induction de la réponse humorale et cellulaire sont représentés. (**Fallet, 2021**).
ARNm : acide ribonucléique messager ; CMH : complexe majeur d'histocompatibilité

Tableau 1 : la comparaison entre les différents vaccins contre la covid 19 (Fallet ,2021).

Compagnie (nom du vaccin)	Cible antigénique	Type de vaccin	Nb de doses	Protection	Principaux excipients	Phase clinique
Pfizer/BioNTech (BNT162b1, Comirnaty)	 Protéine S préfusionnelle stabilisée	 NPL-ARNm	2	> 90 %	PEG-2000	3
Moderna (mRNA-1273)				> 90 %	PEG-2000 trométhamine	
CureVac (CVnCoV)				n.d.	PEG-2000	
Novavax (NVX-CoV2373)		 NP - protéine + adjuvant	1	~90 %	Polysorbate 80	
Janssen (Ad26.COV2.S)				60-70 %		
AstraZeneca (ChAdOx1 nCoV-19)	 Protéine S native	 Adénovecteur	2	60-70 %	Polysorbate 80 trométhamine	
GammaVax (Gam-COVID-Vac, Sputnik V)				> 90 %		
Sinovac	 Virus entier	 Virus entier inactivé + adjuvant		n.d.	n.d.	

3.10.4. Immunogénicités, tolérances et efficacités des vaccins

Malgré les difficultés à comparer les données d'immunogénicité obtenues avec les différents vaccins, il semble que le vaccin NVX-CoV2373 (Novavax, protéine recombinante adjuvée) soit le plus immunogène, suivis des vaccins à mARN (Moderna, Pfizer) et du vaccin ChAdOxnCoV-19 (AstraZeneca). Le vaccin inactivé (CoronaVac) et ceux à Ad5 (CanSino) et Ad26 (Janssen) semblent les moins immunogènes (EMA, 2021)... En termes de tolérance, les vaccins NVX-CoV2373 et CoronaVac apparaissent les mieux tolérés, suivis des vaccins à mARN (Moderna, Pfizer) dont les effets indésirables surviennent plutôt après la 2^e injection. Les vaccins à AdV (AstraZeneca, CanSino, Janssen) semblent ceux dont les effets indésirables sont les plus importants (Grigoryan and Pulendran., 2020). Aucun des vaccins testés n'a provoqué d'immunité mucoale, comme en témoigne la répllication du coronavirus dans le rhinopharynx après challenge infectieux. De ce fait, il est possible que les vaccins actuellement en études de phase III aient un effet protecteur

contre les formes sévères, en stimulant la production d'IgG (même si la plupart des essais ne sont pas conçus pour le montrer), mais qu'ils n'aient aucun effet sur la contagiosité de personnes vaccinées qui se contamineraient et développeraient une forme rhinopharyngée légère (voire asymptomatique). Trois vaccins vivants atténués administrés sous forme intranasale font l'objet d'études cliniques de phase I/II (**Vidal, 2021**). En l'absence de données fiables, nous n'évoquons pas le vaccin russe, possiblement en phase III lui aussi. Il s'agit d'un vaccin utilisant les adénovirus Ad5 et Ad26 comme vecteurs (une sorte de mélange des vaccins CanSino et Janssen). Des données d'immunogénicité préliminaires (phase I/II) ont été publiées dans (**Logunov et al., 2020**). Il est important de noter que certaines mutations de la protéine S pourraient permettre à des souches virales d'échapper à la neutralisation par les anticorps et mener à une perte d'efficacité de la vaccination (**Bos et al., 2021**). Trois variants retiennent particulièrement l'attention : ceux dits britannique, brésilien et sud-africain. Tous portent la mutation N501Y dans le domaine de liaison de la protéine S. Les variants dits brésilien et sud-africain portent chacun deux mutations supplémentaires (K417T-E484K et K417N-E484K respectivement) (**Voysey et al., 2021**).

Une hypoxémie peut survenir en raison d'une altération des fonctions respiratoires par COVID-19. Le traitement de supplémentation en oxygène peut corriger l'hypoxémie, soulageant les dommages aux organes secondaires causés par la détresse respiratoire et l'hypoxémie. Une méta-analyse a montré que chez les patients infectés par le COVID-19, l'incidence du Syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) est d'environ 15%. De plus, entre 50% et 85% des patients admis dans les services des urgences présentent une hypoxémie/ou un épuisement respiratoire. Par conséquent, un soutien respiratoire rapide et efficace peut contribuer à réduire les complications et à améliorer la survie de ces patients gravement malades (**Traore et al., 2020**). Plusieurs interfaces d'administration sont disponibles et adaptées régulièrement aux besoins en oxygène du patient (**Figure 29**). Tout d'abord, les lunettes à oxygène qui permettent un débit entre 0,5 et 3l/min. Ensuite le masque facial avec Double Trunk Mask (DTM) équipé de deux tuyaux latéraux qui se positionne en sus des lunettes à oxygène, permet une augmentation de la fraction inspirée en O₂ (FiO₂) pour le même débit d'oxygène. Finalement, le masque réservoir pour des débits plus élevés (>10 l/min). Le recours à une ventilation non-invasive est aussi possible afin d'augmenter la pression expiratoire à visée de recrutement alvéolaire. En cas d'échec des mesures

d'oxygénation mise en place en unité COVID, le patient est admis aux soins intensifs pour d'autres types d'oxygénation ou de ventilation invasive (De Greef *et al.*, 2021).

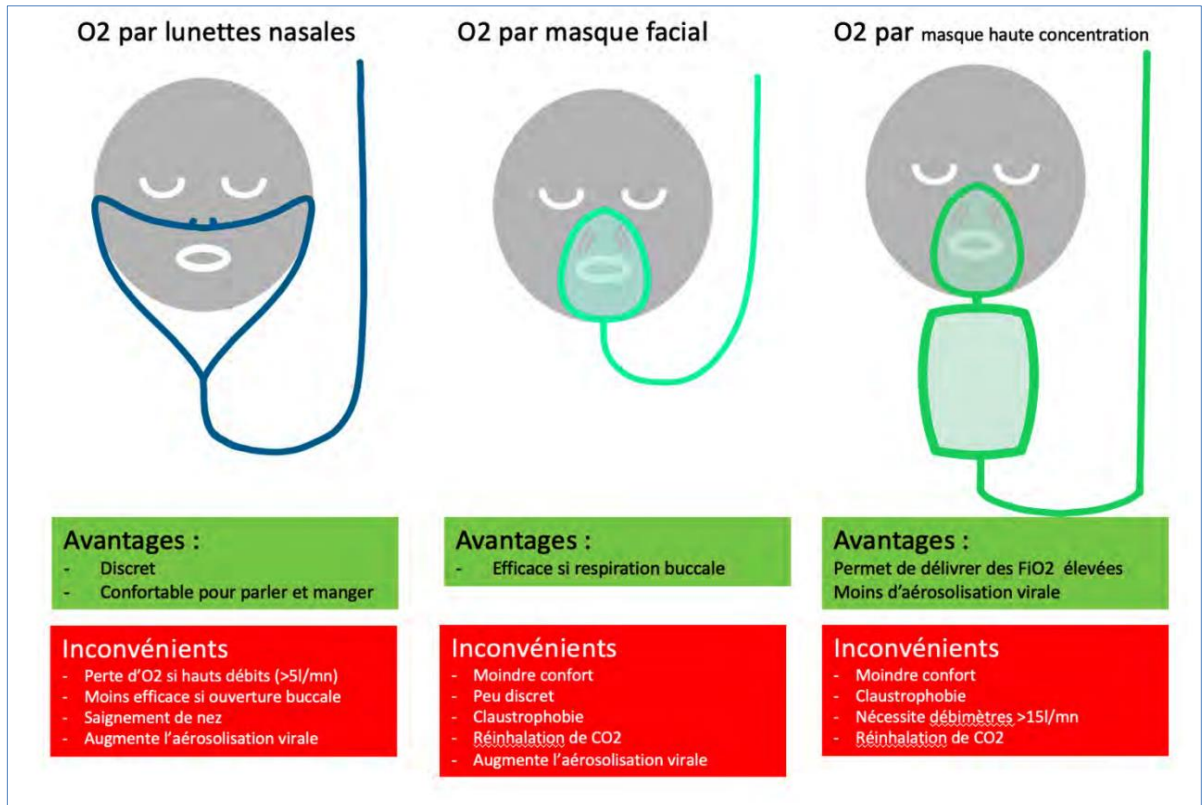


Figure 29 : Avantages et inconvénients de différentes sources d'oxygène pour administration à domicile (Gonzalez-Bermejo, 2020).

3.11. Plantes médicinales et produits naturels

➤ Plantes médicinales

En Chine, le pays où la pandémie a déclenché pour la première fois, la phytothérapie occupe une place très importante. Le 27 Janvier 2020, the General Office of the National Health, Health Commission of China et The Office of the State Administration of Traditional Chinese Medecine ont publié une mise à jour du protocole de diagnostic et de traitement de la pneumonie causée par l'infection à Coronavirus qui comprenait un programme de traitement par les plantes médicinales chinoises et qui a été intégré pour renforcer le traitement conventionnel. En plus de présenter des effets antiviraux directs, les plantes médicinales ayant des activités anti-inflammatoires signalées peuvent avoir des rôles pléiotropes dans la gestion du COVID-19 comme l'élévation des marqueurs inflammatoires tels que l'interleukine

6 (IL-6), la vitesse de sédimentation des érythrocytes (ESR) et C- la protéine réactive (CRP) a été associée à une maladie grave avec de pires résultats chez les patients COVID-19, très probablement liée à la tempête de cytokines (**Zeng et al., 2020**).

Les médicaments antiviraux à base de plantes ont été déjà utilisés lors de nombreuses épidémies, notamment lors des deux précédentes flambées de coronavirus - MERS-CoV en 2012, SRAS-CoV en 2013 ou lors des épidémies saisonnières causées par les virus de la grippe ou de la dengue (**Bonny et al., 2020**). Dans l'infection au COVID-19, l'immunité adaptative cellulaire est essentiellement mise à contribution, en particulier les lymphocytes CD8 et les CD4 qui stimulent les lymphocytes B responsables de la production d'anticorps dirigés contre le Coronavirus (**Yadav et al., 2021**). Par ailleurs, il existe une tempête cytokinique chez les patients infectés par le COVID-19 responsable d'une réponse inflammatoire majeure et de leur état clinique évolutif très sévère. L'augmentation de l'Interleukine 10 et du TNF alpha réduit le nombre de CD4, provoque un épuisement fonctionnel des cellules de l'immunité et induit, sur leur site d'action (foie, endothélium vasculaire) un emballement de la production et de l'action des protéines de l'inflammation à l'origine de l'aggravation secondaire des patients COVID-19 (**Torabi et al., 2020**).

L'Organisation mondiale de la santé a bien consacré un récent communiqué aux pharmacopées traditionnelles en Afrique. Mais elle appelle à la prudence, et surtout à la réalisation d'essais cliniques pour en démontrer, ou non, l'efficacité : *«L'OMS reconnaît que la médecine traditionnelle, complémentaire et alternative recèle de nombreux bienfaits. L'Afrique a d'ailleurs une longue histoire de médecine traditionnelle et de praticiens de santé qui jouent un rôle important dans les soins aux populations. Des plantes médicinales telles que l'artémisia annua sont considérées comme des traitements possibles de la COVID-19, mais des essais devraient être réalisés pour évaluer leur efficacité et déterminer leurs effets indésirables. Les Africains méritent d'utiliser des médicaments testés selon les normes qui s'appliquent aux médicaments fabriqués pour les populations du reste du monde. Même lorsque des traitements sont issus de la pratique traditionnelle et de la nature, il est primordial d'établir leur efficacité et leur innocuité grâce à des essais cliniques rigoureux.»* (**OMS, 2020**). De nombreuses plantes médicinales font l'objet des études pointues pour la découverte des molécules antivirales contre le SARS-CoV-2 (**Figure 30**).

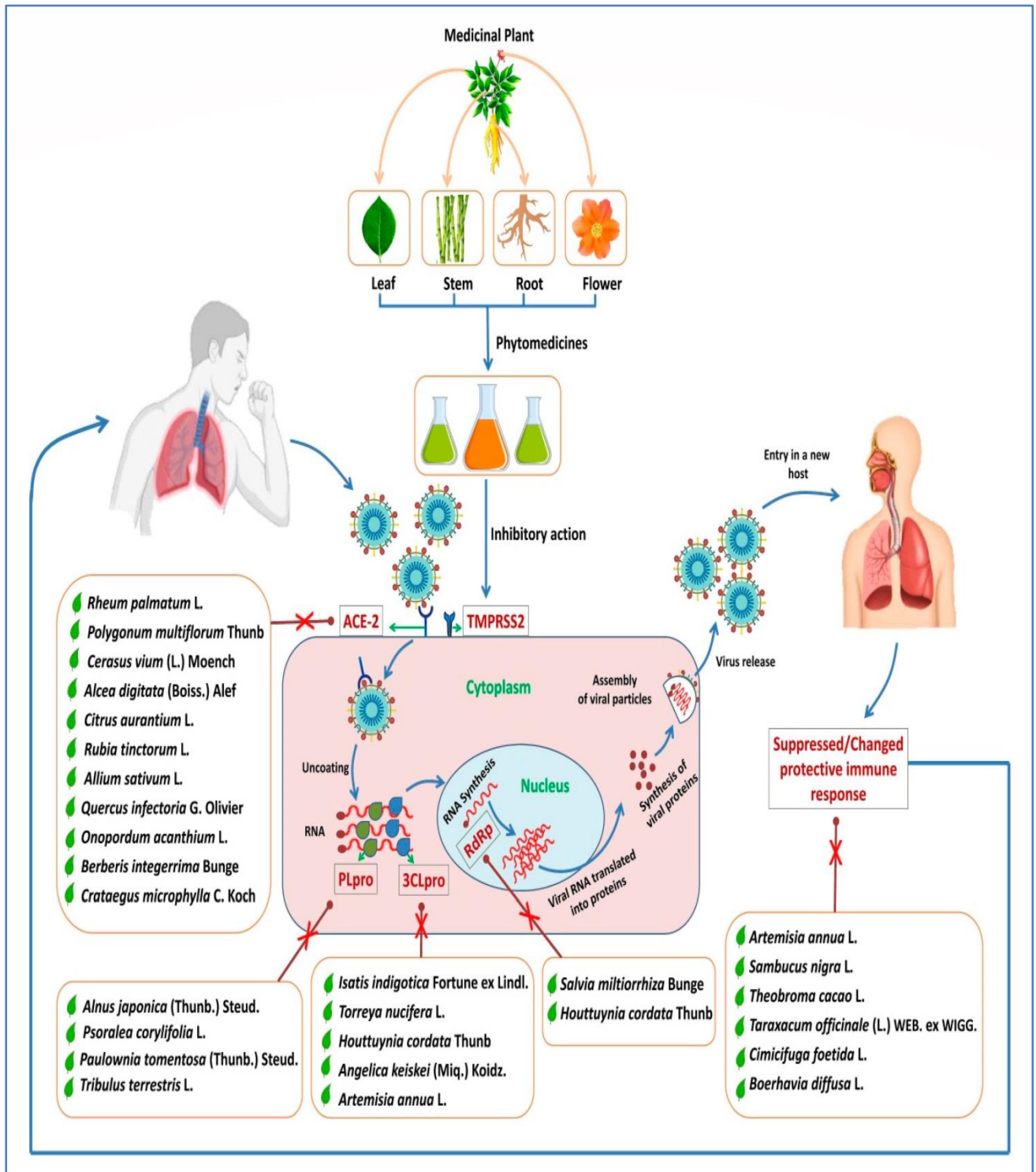


Figure 30 : Plantes médicinales pour prévention contre la maladie de la COVID-19 (Siddiqui et al., 2020).

L'Artemisia annua c'est la plante la plus étudiée sur l'échelle mondiale. *L'Artemisia annua* a une activité antivirale reconnue (anti HSV1, Poliovirus, VSR, anti-virus de l'hépatite C, virus de la dengue de type 2, hanta virus) et anti VIH in vitro grâce aux Flavonoïdes, à la quercétine et aux acides dicaffeoyliquiniques qu'elle contient. Ces molécules ont montré qu'elles inhibent l'activité enzymatique du MERSCOV/3 CLPro (MERSCOV/3 chymotrypsin-like protéase), enzyme également produite par le SARS-COV-2 (**Benarba and Pandiella, 2020**).

L'action antivirale de *l'Artemisia annua*, qui s'effectue par la stimulation de l'immunité adaptative, la régulation de la production des cytokines IL-6, IL-10, TNF alpha et la stimulation de la genèse des CD4 et CD8 et de l'interféron gamma, fait intervenir de nombreuses biomolécules et minéraux : les propriétés des flavonoïdes, polyphénols, triterpènes, des stérols, saponines, polysaccharides, artémisinine et ses dérivés, la concentration en zinc, gallium et sélénium dans la plante jouent un rôle dans la réponse immunitaire, antivirale, anti-oxydante et anti-inflammatoire. La plante est *in fine* riche en Vitamine A et E dont l'une, en supplémentation, est reconnue pour réduire la morbidité et la mortalité dans les infections virales, VIH entre autres, et l'autre est un puissant antioxydant. C'est donc l'ensemble de ces biomolécules et la prise de *l'Artemisia annua* dans son *totum* qui pourrait améliorer l'immunité adaptative épuisée et moduler l'emballage de la réponse inflammatoire au cours de l'infection au COVID-19, comme cette plante en a déjà fait la preuve dans d'autres infections virales et parasitaires graves (**Poisson-Benatouil, 2020**).

La plante d'*Artemisia annua* a été utilisée pour traiter le paludisme en médecine traditionnelle chinoise, ainsi que dans des essais humains et sont largement utilisées dans de nombreux pays africains, bien que contre les recommandations de l'OMS. L'artémisinine, une lactone sesquiterpénique avec une fraction peroxyde et l'un des nombreux composés bioactifs présents dans *Artemisia annua* est l'ingrédient actif pour traiter les infections palustres. Les dérivés de l'artémisinine, l'artésunate et l'artéméther présentent des propriétés pharmacocinétiques améliorées et sont les principaux ingrédients pharmaceutiques actifs des thérapies combinées antipaludiques recommandées par l'OMS, utilisées par millions d'adultes et d'enfants chaque année avec peu d'effets secondaires. Les extraits d'*Artemisia annua* sont actifs contre différents virus, dont le SARS-CoV1. Par conséquent, les chercheurs ont étudiés

la capacité anti SRAS-CoV-2 des extraits d'*Artemisia annua* ainsi que leurs produits (l'artémisinine pure, l'artésunate et l'artéméther) sur des cultures cellulaires (**Figure 31**). À cette fin, Ils ont utilisé différents systèmes de culture cellulaire avec permissivité au SRAS-CoV-2, la lignée cellulaire de rein de singe vert d'Afrique VeroE6, la lignée cellulaire d'hépatome humain Huh7.5 et la lignée cellulaire de cancer du poumon humain A549 exprimant de manière consécutive l'enzyme de conversion de l'angiotensine humaine 2 (ACE2) agissant comme récepteur d'entrée du SARS-CoV-2. Les médicaments à base d'artémisinine seraient des candidats attrayants pour le traitement du COVID-19 compte tenu de leurs excellents profils d'innocuité chez l'homme, et puisqu'ils sont facilement disponibles pour une distribution mondiale à un coût relativement bas (**Zhou et al., 2021**).

Des fibroses pulmonaires sont observées dans l'infection par le coronavirus-2 du SRAS (SARS-CoV-2) avec une gravité accrue, médiée par l'interleukine-1. Plusieurs études suggèrent que le stress oxydatif est associé aux maladies pulmonaires et il est probable que la consommation d'antioxydant naturel soit efficace dans la fibrose pulmonaire (**Figure 32**). L'extrait d'*Artemisia annua* présente une activité antioxydante importante qui est très probablement due à sa teneur élevée en phénols. Les dérivés d'*Artemisia annua*, l'artésunate, sont un nouveau médicament prometteur pour traiter la fibrose pulmonaire en inhibant les molécules profibrotiques associées à la fibrose pulmonaire. La justification pour tester les antioxydants et l'effet antifibrotique dans l'*Artemisia annua* est attrayante et pourrait jouer un rôle clé dans la fibrose pulmonaire (**Wang et al., 2015**).

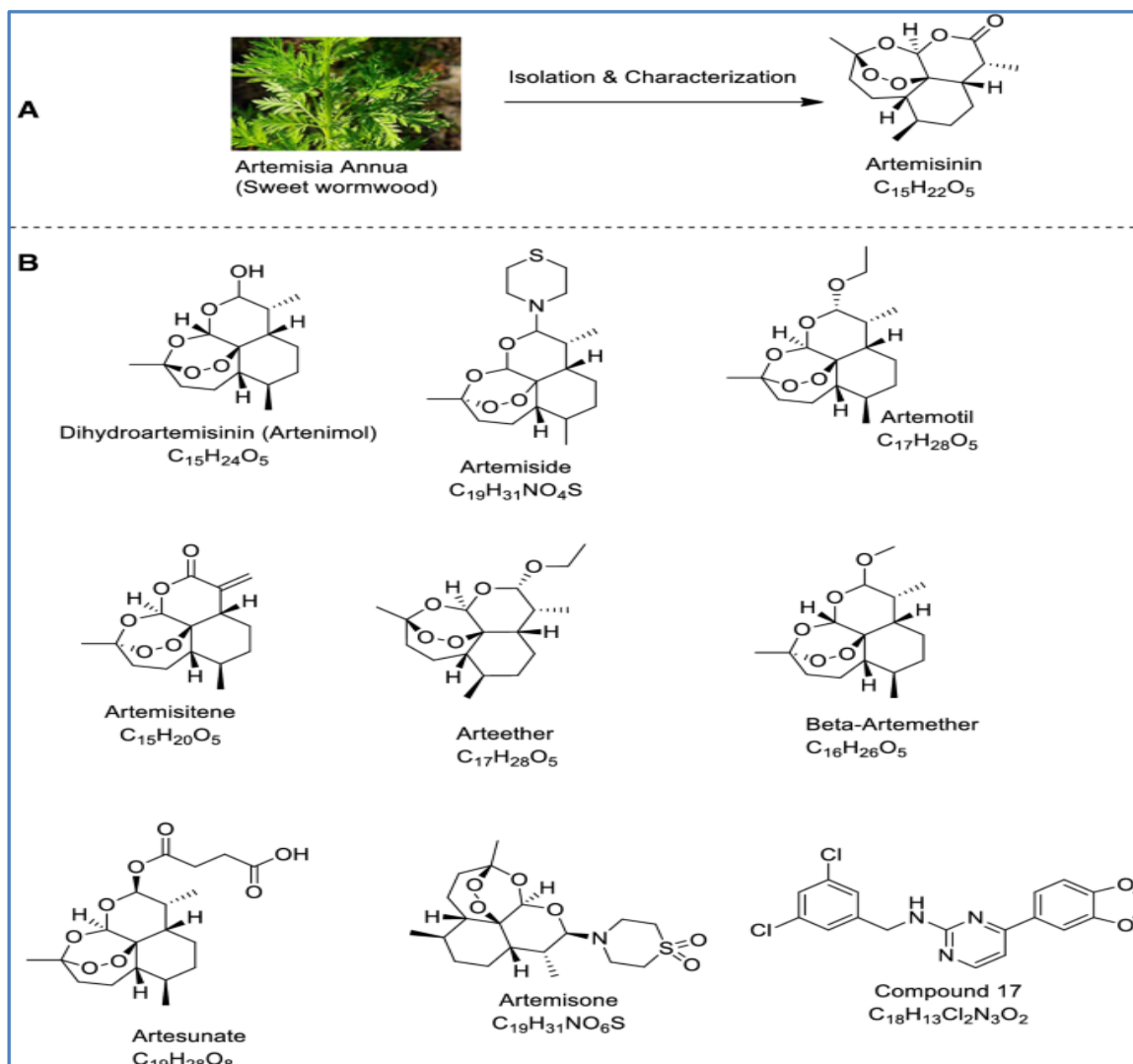


Figure 31 : Composants bioactives d'*Artemisia annua* contre la SARS-Cov-2 (Orege *et al.*, 2021),

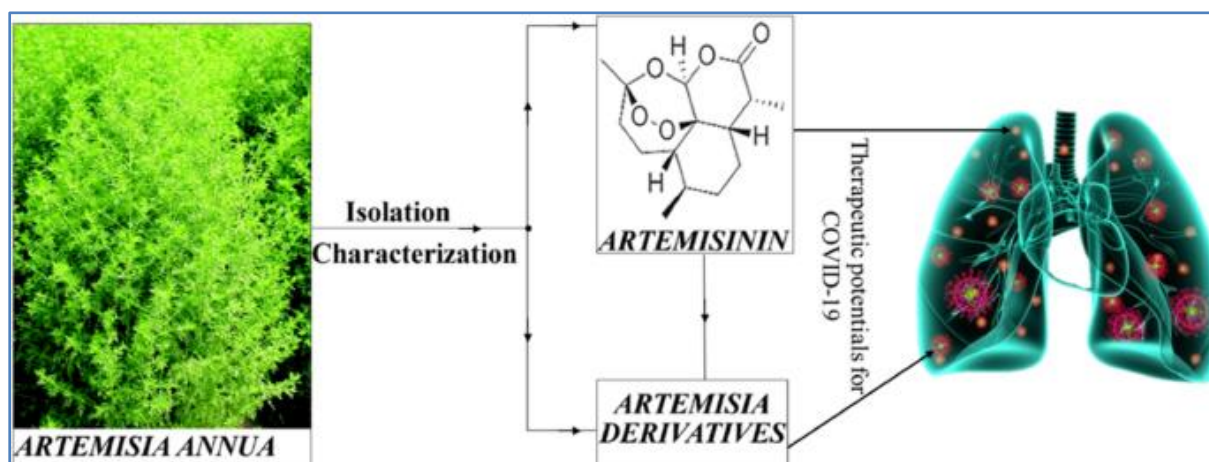


Figure 32 : Effet d'*Artemisia annua* contre la COVID-19 (Orege *et al.*, 2021).

Les chercheurs du Collège de médecine ont lancé un essai clinique pour tester l'efficacité de la plante contre la COVID-19. Une étude chinoise de 2005 a montré que l'*Artemisia annua* avait une forte activité antivirale contre le SARS-CoV-2, le coronavirus responsable de l'épidémie de SRAS en 2003. Des études en laboratoire ont indiqué cette année que les feuilles de la plante ont également une forte activité antivirale contre le SRAS-CoV-2, le virus qui cause la COVID-19. Bien que les résultats de laboratoire soient prometteurs, il est encore trop tôt pour savoir si l'*Artemisia annua* peut aider à traiter les personnes atteintes de COVID-19. Une équipe des scientifiques d'Allemagne et des Etats-Unis a récemment exploré l'efficacité des médicaments traditionnels de centrale en traitant l'infection du coronavirus 2 de syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2). Leurs découvertes indiquent que les extraits variés de deux plantes médicinales, à savoir *annua d'armoise* et *afra d'armoise*, peuvent potentiellement empêcher la réplication SARS-CoV-2 *in vitro* sans entraîner n'importe quelle cytotoxicité (Nie *et al.*, 2020).

En Algérie, de plus en plus de personnes ont recours à la médecine traditionnelle et à l'heure où l'épidémie de Coronavirus s'étend dans notre pays avec l'absence d'un traitement spécifique, ce recours est multiplié. L'inquiétude des algériens vis-à-vis la propagation rapide du COVID-19, l'absence d'un traitement ou d'un vaccin spécifique pouvant mettre fin à ce virus ainsi que le manque de moyens et la défaillance des structures sanitaires les ont poussé à recourir aux plantes et la médecine traditionnelle aux moindres symptômes pouvant être évocateurs d'une infection respiratoire. L'usage de ces plantes citées dans le **Tableau 2** est entièrement justifié. En effet, les plantes tel que l'Eucalyptus, l'Origan, les clous de Girofle, le Thym, la Verveine, la Menthe verte, le faux-ammi fluet et le Citron sont connues pour leur richesse en huiles essentielles dont les activités anti-infectieuses et antibactériennes ainsi que le tropisme marqué aux sphères ORL et broncho-pulmonaire ont été démontrés par de nombreuses études *in vitro* et *in vivo*. Les données de cette enquête ont montré qu'une grande partie de la population algérienne utilise les plantes médicinales pour se protéger de la COVID-19. Les participants ont utilisé 22 espèces appartenant à 12 familles pour traiter la COVID-19. La combinaison de la phytothérapie et de la médecine conventionnelle pourrait constituer une approche alternative au traitement de la COVID-19 à l'avenir (Hamdani and Houari, 2020). Néanmoins, il est à noter qu'aucune des 57 plantes citées par les répondants à cette enquête n'a une activité antivirale scientifiquement prouvée contre le COVID-19.

Tableaux 2 : Plantes médicinales utilisées dans le nord Algérien contre la COVID-19 (Hamdani, 2021).

Famille et espèces	Nom populaire	Partie de la plante utilisée	Méthodes de préparation utilisées par les participants	Autres utilisations	Espèces pouvant être mélangées selon les participants
Myrtaceae <i>Syzygium aromaticum</i>	Clou de girofle	Boutons floraux	Infusion, fumigation macération	Huile essentielle	Gingembre et citron dans l'eau de boisson ; Gingembre et origan (thé)
Myrtaceae <i>Eucalyptus globules</i>	Eucalyptus	Feuille	Fumigation		Origan, romarin (fumigant)
Lamiaceae <i>Thymus vulgaris</i>	Thym	Partie aérienne	Infusion, Fumigation, cuite		Eucalyptus (fumigant) Clou de girofle et gingembre et menthe verte (thé)
Lamiaceae <i>Origanum vulgare</i>	Origan	Feuille	Infusion, Fumigation		Eucalyptus (fumigant) Couscous d'origan (mélangé avec la semouline)
Lamiaceae <i>Mentha spicata</i>	Menthe verte	Feuille	Infusion, fumigation	Huile essentielle	Clou de girofle (fumigant)
Lamiaceae <i>Mentha pulegium</i>	La menthe pouliot	Feuille	Infusion, fumigation		Clou de girofle et verveine (thé)
Lamiaceae <i>Rosmarinus officinalis</i>	Romarin	Feuille	Infusion, macération cuite		L'armoise blanche et origan (thé)
Lamiaceae <i>Lavandula stoechas</i>	Lavande	Partie aérienne	Infusion, macération		La verveine (thé) et le citron
Rutaceae <i>Citrus limon</i>	Citron	Feuille, fruit, zeste, fleurs	Infusion, fumigation Macération	Huile essentielle	La verveine et la menthe verte (thé)
Rutaceae <i>Citrus sinensis</i>	Orange	Feuille, fruit, zeste, fleurs	Infusion, macération	Huile essentielle	Clou de girofle et gingembre (thé)
Zingiberaceae <i>Zingiberis officinalis</i>	Gingembre	Rhizome	Infusion, macération		Armoise blanche et citron (thé)
Verbenaceae <i>Aloysia citrodora</i>	Verveine	Partie aérienne	Infusion, macération	Huile essentielle	Citron (thé) et miel
Amaryllidaceae <i>Allium sativum</i>	Ail	Bulbe	Infusion crue, cuite		Nigelle (thé) et miel
Amaryllidaceae <i>Allium cepa</i>	Oignon	Bulbe	Infusion crue, cuite		Miel
Cupressaceae <i>Juniperus phoenicea</i>	Phoenician Juniper	Partie aérienne	Infusion, fumigation		Armoise blanche (fumigant)
Asteraceae <i>Saussurea costus</i>	Costus	Racine	Infusion		Clou de girofle et gingembre et origan (thé)
Asteraceae <i>Artemisia herba-alba</i>	Armoise blanche	Feuilles, tiges	Infusion, fumigation		Clou de girofle et origan (fumigant)
Asteraceae <i>Chamaemelum nobile</i>	Camomille	Inflorescences	Infusion		
Lauraceae <i>Cinnamomum verum</i>	Cannelle	Écorce	Infusion		Clou de girofle et origan (thé)
Renonculaceae <i>Nigella sativa</i>	Nigelle	Grains	Infusion	Huile essentielle	Clou de girofle et menthe verte (fumigant)
Oleaceae <i>Olea europea</i>	Olivier	Feuille, fruit	Infusion	Huile	Ail
Apiaceae <i>Trachyspermum ammi</i>	Ajowan	Grains	Infusion		Clou de girofle (thé)

Une étude bibliographique a été effectuée pour recenser les espèces végétales utilisées dans la prise en charge des maladies respiratoires en Afrique de l'Ouest (Gabon). Un total de 318 recettes issues de 145 espèces végétales a été inventorié à travers différentes publications. *Guiera senegalensis*, *Sterculia setigera*, *Bridelia ferruginea*, *Euphorbia hirta* et *Terminalia avicennioides* étaient les plantes les plus citées avec les meilleurs scores de convergence d'usage. Les feuilles de ces espèces étaient les plus citées tandis que la toux était la plus indiquée. Les résultats de cette étude pourraient servir de base de données des espèces végétales utilisées dans la prise en charge des maladies du tractus respiratoire en Afrique de l'ouest et qui pouvant se manifester pendant la COVID-19 (Denou *et al.*, 2020).

➤ Modes d'action des produits naturels vis-à-vis le SARS-Cov-2

L'OMS soutient une médecine traditionnelle reposant sur des éléments scientifiques probants. Certains travaux de recherche ont apporté beaucoup des éclaircissements sur les modes d'action antivirale de nombreuses molécules issues des plantes médicinales. Ces molécules agissent par différents mécanismes en limitant l'entrée de virus dans la cellule hôte et son réplication (Figure 33).

A. Produits naturels aux effets anti SARS-CoV-2

Runfeng *et al.* (2020) ont étudié les effets inhibiteurs et le potentiel anti-inflammatoire d'un mélange d'herbes chinoises appelé Lianhua qingwen (un mélange de 11 espèces médicinales) contre le SRAS-CoV-2. Traditionnellement, Lianhua qingwen a été largement utilisé pour traiter la fièvre, la toux, la fatigue, la grippe, la bronchite, la pneumonie et le stade précoce de la rougeole, et a été inclus dans un essai clinique de phase II aux États-Unis. Ce mélange à base de plantes a été recommandé par la Commission nationale chinoise de la santé pour traiter ou gérer le COVID-19 (Li *et al.*, 2020). L'activité anti-SARS-CoV-2 a été évaluée dans des cellules Vero E6 à l'aide d'essais d'inhibition de l'effet cytopathique et de réduction de plaque. Le mélange à base de plantes a inhibé la réplication du SRAS-CoV-2 de manière dose-dépendante avec une CI50 de 411,2 µg/ml. De plus, le mélange a pu supprimer la libération de cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL-6, CCL-2/MCP-1 et CXCL-10/IP-10) de manière dose-dépendante (Runfeng *et al.*, 2020). Ces résultats pourraient

être intéressants puisque la tempête de cytokines s'est avérée être l'une des complications mortelles du COVID-19.

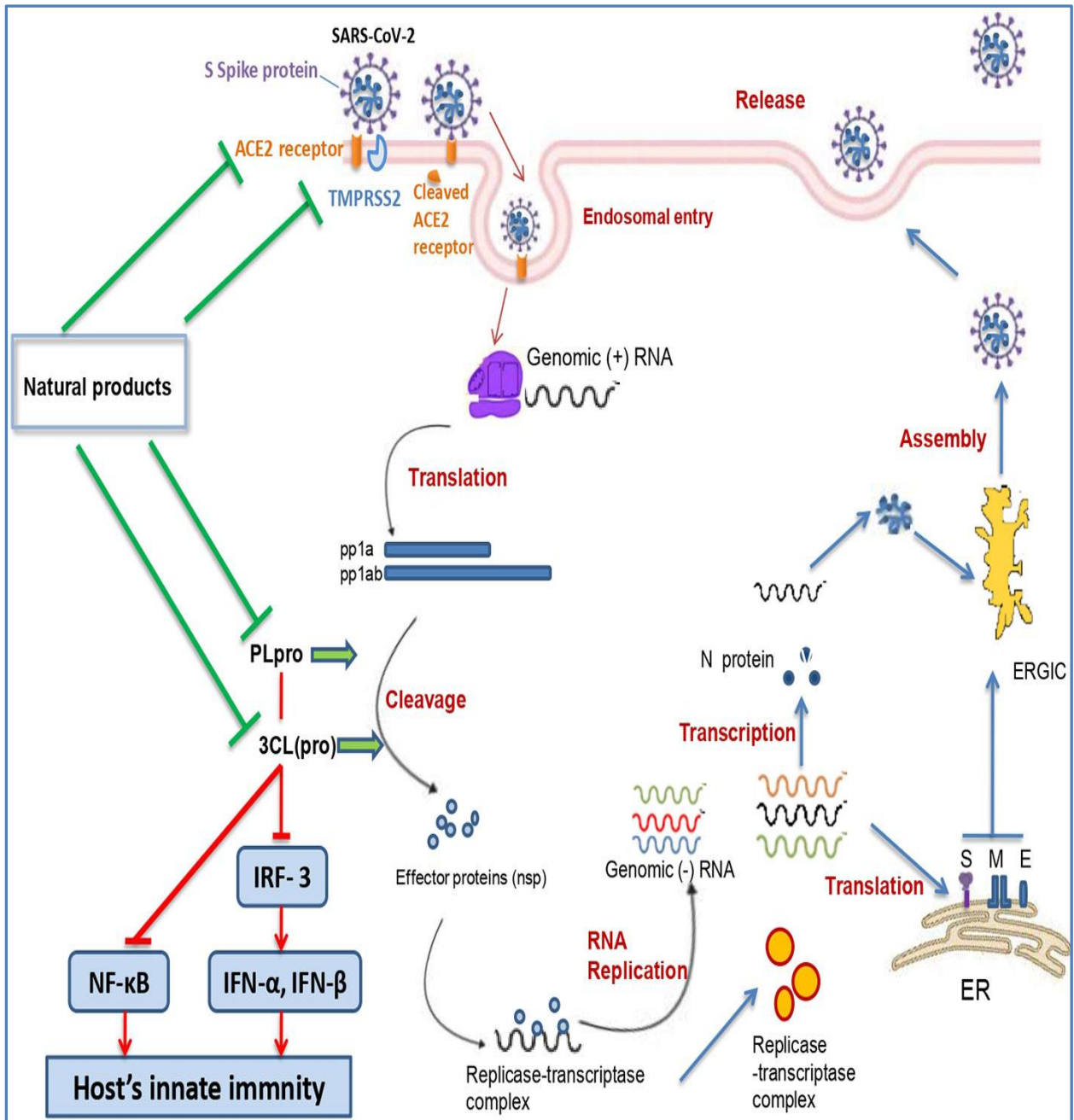


Figure 33 : Mécanismes possibles de l'action anti SARS-CoV-2 de produits naturels (Benarba and Pandiella , 2020).

En raison de son importance en tant que protéine clé pour la réplication du génome du SRAS-CoV, l'hélicase du SRAS-CoV reste une cible de nouveaux médicaments antiviraux. Les chercheurs ont évalué l'affinité obligatoire de 15 composés naturels se composant des flavonoïdes, des coumarins, des terpénoïdes, de phénolique, aldéhyde, et composés de stéroïde à SARS-CoV-2 M.^{pro} Ils ont également étudié 17 composés chimiques par l'intermédiaire de l'arrimage moléculaire à la structure cristalline^{pro} de SARS-CoV-2 M. Des 32 candidats, seulement 4 étaient capables d'empêcher l'arrimage, indiquant l'inhibition efficace de l'activité de SARS-CoV-2^{pro} M. Une analyse enzymatique de transfert d'énergie de résonance de fluorescence a été employée pour interviewer les candidats potentiels. Ils ont rétréci vers le bas leurs choix à la myricétine flavonoïde parce qu'elle a empêché l'activité enzymatique jusqu'à 97,79% (Yu *et al.*, 2012).

B. Blocage des récepteurs ACE

Ces espèces actives étaient : *Berberis integerrima* Bunge., *Crataegus laevigata* (Poir.) DC., *Onopordum acanthium* L., et *Quercus infectoria* G. Olivier. A 330 µg/ml, *Quercus infectoria* G. Olivier. S'est avéré être le plus actif et a provoqué une inhibition de 94 % de l'ACE. Cette importante activité inhibitrice pourrait être attribuée à sa teneur en phénols plus élevée et à son potentiel antioxydant accru. Malgré l'importante inhibition de l'ACE et les activités antioxydantes présentées par l'extrait de *Quercus infectoria*, la présence de tanins condensés a compromis son utilité en raison de leur interférence dans les fonctions de l'ACE (Benarba and Pandiella, 2020).

C. Suppression de l'expression des TMPRSS2

Matsuyama *et al.* (2020) ont constaté qu'un l'expression importante de TMPRSS2 dans les cellules les rend hautement sensible au SRAS-CoV-2. Étant donné que l'entrée virale du SRAS-CoV-2 est conditionnée par sa liaison au récepteur ACE2, et ce dernier devrait être clivé par le TMPRSS2, en trouvant des agents capables de supprimer ou réguler à la baisse l'expression de TMPRSS2 chez l'homme les cellules pourraient représenter une voie thérapeutique ou préventive prometteuse approche (Schlagenhauf *et al.*, 2020). Plusieurs études ont démontré que les produits naturels pouvaient réguler à la baisse ou supprimer TMPRSS2. Il a été démontré que le kaempférol était capable d'inactiver l'expression de TMPRSS2 par 49,14 et 79,48 % à 5 et 15 mM, respectivement (Da *et al.*, 2019). Mamouni *et*

al. (2018) ont constaté qu'une formulation standardisée de flavonoïdes dont la lutéoline, la quercétine et le kaempférol ont supprimé de manière significative l'expression de TMPRSS2.

La thymoquinone (2-Isopropyl-5-méthylbenzo-1, 4-quinone) est le principal ingrédient actif de l'huile volatile de *Nigelle sativa*. La thymoquinone s'est avéré qu'il confère une gamme d'avantages thérapeutiques, notamment antioxydant, anti-inflammatoire, anticancéreux, antibactérien, antifongique, anticoagulant, activité antiseptique, et anticonvulsivante. En plus de ses propriétés immunomodulatrices et antioxydantes, cependant, *N Sativa* et ses constituants actifs ont également été notés pour fournir des effets anti-ischémiques dans plusieurs organes, notamment le cerveau, les reins, le cœur, le foie et les intestins (**Osama et al ., 2021**). La *Nigelle sativa* en raison de sa large gamme de composants bioactifs tels que la TQ et la nigellimine, pourrait offrir une gamme d'avantages pour le traitement du COVID-19, tels que le blocage de l'introduction du virus dans les pneumocytes ; fournir des ionophores pour améliorer l'apport en zinc, améliorant ainsi la réponse immunitaire de l'hôte au SRAS-CoV-2 (**Osama et al., 2021**), et empêcher le virus de se répliquer (**Ajaz et al ., 2020**). Des simulations de dynamique moléculaire ont montré que la thymoquinone peut interférer avec la fixation du SRAS-CoV-2 au domaine de liaison au substrat HSPA5 (SBD_b) sur les cellules infectées, et peut ainsi réduire le risque d'infection. De telles preuves suggèrent fortement que *Nigelle sativa* graines et leurs constituants actifs peuvent avoir un potentiel thérapeutique important contre COVID-19 et ses complications (**Osama et al., 2021**).

Conclusion et Perspectives

Il ressort de notre recherche bibliographique que les maladies infectieuses sont les plus dangereuses pour l'humanité. La COVID-19 (**CO**rona **VI**rus **D**isease-2019) est une nouvelle maladie infectieuse transmissible de l'homme à l'homme et s'est répandu rapidement dans le monde. La vitesse de propagation du virus pathogènes, le SARS-CoV-2, a conduit les scientifiques partout dans le monde à mener de nombreuses recherches pour mieux connaître et affronter ce virus redoutable, qualifié par l'OMS d'« ennemi de l'humanité ». Cette situation pandémique est mise en évidence en janvier 2020. A cette date un nouveau *betacoronavirus*, le SARS-CoV-2, est isolé en Chine chez des patients de la ville de Wuhan présentant un tableau de pneumonie virale sévère. Du point de vue Clinique, les coronavirus humains les plus hautement pathogènes sont le virus MERS-CoV, le SARS-CoV et le SARS-CoV2. Le réservoir naturel du Sars-CoV-2 semble être la chauve-souris. Plusieurs hypothèses ont été émises concernant l'hôte intermédiaire du virus, notamment celles du serpent et du pangolin, mais aucune n'a été validée avec certitude. Les coronavirus humains se transmettent généralement par voie aérienne ou par un contact avec une personne infectée.

Le SARS-CoV2 est un virus enveloppé à ARN simple-brin linéaire de la famille des *béta coronavirus* dont le génome fait 29.903 paires de base. La protéine S (pour *spike*) sur l'enveloppe du virus a une affinité suffisante avec ACE2 pour permettre l'entrée du virus dans la cellule. À l'intérieur de celle-ci, l'ARN viral est répliqué par une polymérase virale. Les étapes de transcription et de traduction nécessaires à la formation des protéines sont assurées par la machinerie cellulaire. Le virus s'assemble dans le réticulum endoplasmique, puis migre vers la membrane plasmique dans des vésicules pour bourgeonner et infecter d'autres cellules. Le SARS-CoV-2 utilise l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) comme récepteur cellulaire principal afin de pénétrer dans la cellule hôte. Après une incubation de cinq jours environ, la majorité des patients infectés développent une toux, de la fièvre, ou une dyspnée. Cette phase d'invasion virale est suivie, chez certains patients, d'une réaction immunitaire inadaptée marquée par l'aggravation de la symptomatologie respiratoire, et du syndrome inflammatoire, en général huit à dix jours après les premiers symptômes. Cette phase dysimmunitaire, parfois appelée orage cytokinique, peut être associée à une coagulopathie. De nombreuses autres complications physiopathologiques ont été détectés chez les patients infectés par le SARS-CoV2 tel que la pneumopathie, les troubles neurologique, la perte du goût et l'odorat e la thrombopénie...etc. Les personnes âgées et celles qui ont d'autres problèmes de santé ou des maladies chroniques ont plus de risques de présenter une forme grave.

Après cette crise sanitaire l'organisation mondiale de la santé a mis des procédures strictes pour diminuer la propagation de la pandémie entre les gens. On perspectives, il est important de suivre l'évolution des progrès scientifiques sur cette pandémie. Il est important de participer à orientation et d'accompagnement des personnes pour limiter la progression de la pandémie en respectant les protocoles d'hygiène suivants :

➤ Pour se protéger et protéger les autres d'un risque de contamination, il est nécessaire de respecter les gestes barrières suivants : Se laver très souvent les mains, tousser ou éternuer dans son coude ou dans un mouchoir à usage unique et se laver les mains Éviter de se toucher le visage et ne pas se serrer la main ou s'embrasse.

➤ En l'absence actuelle de vaccin et de médicament antiviral fonctionnant efficacement contre le virus, le confinement est une alternative à la propagation du virus ; il réduit le nombre de cas au pic de l'épidémie en faisant en sorte qu'un malade symptomatique ou asymptomatique contamine le moins de personnes ; il limite le nombre de malades qui auront besoin de réanimation et permet de prendre en charge les malades sans que les services soient débordés; le confinement semble avoir fait ses preuves dans des pays fortement touchés par l'épidémie et qui l'ont appliqué, comme la Chine ou l'Italie.

➤ Outre les mesures d'hygiène, la distanciation sociale et éventuellement un vaccin efficace, un système immunitaire sain est notre meilleure défense contre l'infection par les coronavirus. Pour qu'il en reste ainsi, une bonne alimentation riche en antioxydants et oligoéléments est une nécessité absolue. Bien qu'elle ne remplace pas les soins médicaux lorsque nécessaire, l'alimentation peut agir en synergie avec la médecine pour améliorer l'efficacité des vaccins, réduire la prévalence des maladies chroniques et alléger leur poids sur le système de santé.

➤ Certes la crise de la COVID-19 qui a frappé le monde entier est d'abord une crise sanitaire mais son impact va bien au-delà du secteur de la santé et les conséquences sont ressenties sur tous les secteurs économiques et sociaux. Cela nécessite une prise en charge sérieuse pour soutenir les personnes touchées par cette maladie infectieuse.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

Ajaz S, McPhail MJ, Singh KK, Mujib S, Trovato FM, Napoli S, Agarwal K. Mitochondrial metabolic manipulation by SARS-CoV-2 in peripheral blood mononuclear cells of patients with COVID-19. *Am J Physiol Cell Physiol.* **2021**, 320(1) :C57-C65

Al-Tawfiq JA, Memish ZA. L'infection respiratoire de coronavirus de syndrome de Moyen-Orient : Une infection apparaissant de la péninsule Arabe. Dans : Kon K, Rai M, éditeurs. La microbiologie des infections d'appareil respiratoire. *Édition académique*, **2016** ; Pp. 55-63.

Amanat, F; Krammer, F. SARS-CoV-2 vaccines: status report. *Immunity.* **2020**, 52, 583–589.

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

Annan A, Baldwin HJ, Corman VM, et al. Human betacoronavirus 2c EMC/2012-related viruses in bats, Ghana and Europe. *Emerg Infect Dis.* **2013**, 19(3) :456-459.

Anne-Claire N. Réponse immunitaire associée au Sars-CoV-2. *Elsevier Connect* , **2021**(<https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/paramedicaux-pro/reponse-immunitaire-associee-au-sars-cov-2> mise à jour 15/08/2021)

Anne-Claire N. Vitamine D dans la Covid-19. *Elsevier Connect.* (<https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/paramedicaux-pro/vitamine-d-dans-la-covid-19> mise à jour 27/7/2021).

Arsevska E. Brève. Coronavirus du Syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV) : quel réservoir animal ?. *Bulletin épidémiologique, santé animale et alimentation.* **2014**, 61 : 15-17.

Arsevska E. Brève. Coronavirus du Syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV) : quel réservoir animal ?. *Bulletin épidémiologique et alimentation.* **2014**, 61 : 15-17.

Aubry P. Grippe et actualités. *Médecine Tropicale.* **2020** :1-8

Aygun H. Vitamin D can prevent COVID-19 infection-induced multiple organ damage. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* **2020**; 393(7):1157-1160.

Barré-Sinoussi F. L'infection VIH/sida : l'histoire exemplaire d'une épidémie qui résiste. *Médecine/Sciences.* **2018**, 34 (6-7) : 499-500.

Barry S ; N Gualde. La Peste noire dans l'Occident chrétien et musulman. *CBMH/BCHM.* **2008**, 25(2) : 461-498.

Barry S, Hessel L, Gualde N. La grippe, une menace éternelle. *CBMH/BCHM.* **2007**, 24(2) : 456 -466.

Becherini, B. Le virus SARS-CoV-2 et la maladie Covid-19. *Magazine de maîtrise de la contamination.* **2020.** (<http://processpropre.fr/Actualites/Profession/Fiche/7612302/> mise à jour 4/6/2021)

Behnood B, Maheshv M, David J. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease. *Journal of the American College of Cardiology.* **2020**, 75(23), 16: 2950-2973.

Benarba B, Pandiella A. Medicinal Plants as Sources of Active Molecules Against COVID-19. *Front. Pharmacol.* **2020**, 11: 1189. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.01189>.

- Benucci M, Damiani A, Infantino M, Manfredi M, Quartuccio L.** Médicaments rhumatologiques pour le traitement de l'infection par le COVID-19. *Rev Rhum Ed Fr.* **2020**, 87(3) :150-152.
- Berche P.** La réémergence du choléra. *Médecine thérapeutique.* **1998**, 4, (3) : 213-22.
- Bilinska K, Jakubowska P, Bartheld CS VON, et al.** Expression of the SARS-CoV-2 entry proteins, ACE2 and TMPRSS2, in cells of the olfactory epithelium: identification of cell types and trends with age. *ACS Chem Neurosci.* **2020**.Doi: 10.1021/acschemneuro.0c00210.
- Birgand G, Kerneis s, Lucet JC.** Modes de transmission du SARS-CoV-2. *Revue Francophone d'Infectiologie.* **2021**, 1 :1-8.
- Blakney AK, Geal AJ.** An Update on Self-Amplifying mRNA Vaccine Development. *Vaccines.* **2021**, 9(2), 97; <https://doi.org/10.3390/vaccines9020097>.
- Blin A.** La fabrication d'un vaccin, un processus très encadré . *Actual Pharm.* **2021**, 60(606):45-48.
- Bonny V, Maillard A, Mousseaux C, placais I, Richier Q.** COVID-19 : physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages. *Revue de médecine interne.* **2020**, 41 : 375–389.
- Bos R, Rutten L, van der Lubbe JEM, et al.** Ad26 Vector-Based COVID-19 Vaccine Encoding a Prefusion-Stabilized SARS-CoV-2 Spike immunogen induces potent humoral and cellular immune responses. *NPJ Vaccines.* **2020**; 5:91. 18.
- Bossi P, A Guihot, Ansart S, Bricaire F.** Severe acute respiratory syndrome : update. *Rev Med Interne.* **2003**, 24(10) :672-80.
- Boubacar T, Tsoumbou G B, Nani S, Hassoune S.** COVID-19 : prise en charge thérapeutique. *Revue marocaine de santé publique.* **2019**, 7(10):30-38.
- Boulefkhad A, Fekraoui B, Sifi Y.** COVID-19 et manifestations neurologiques. *Algerian Journal of Health Sciences.***2021**, 03 (02):58–70.
- Bouréa P, Bisaroa F, Delaigue S, Djibod S, Resende P.** Le diagnostic de la fièvre jaune. *Revue Francophone des Laboratoires.* **2011**, 430 : 27-33.
- Bourgonje AR, Abdulle AE, Timens W, Hillebrands JL, et al.** Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Pathol.***2020**, 251(3):228-248.
- Breville G, Allali, Gilles A, Dan El .**Physiopathologie de l'hypoxémie silencieuse dans le Covid-19.*Revue médicale suisse.* **2021**, 17(736) : 831-834.
- Bryche B, St Albin A, Murri S,.** Massive transient damage of the olfactory epithelium associated with infection of sustentacular cells by SARS-CoV-2 in golden Syrian hamsters. *Brain Behav Immun.* **2020**, 89: 579-86.
- Cael B.** Le virus SARS-CoV-2 a muté. **2020**, (<https://www.univadis.fr/viewarticle/le-virus-sars-cov-2-a-mute-quel-impact-sur-l-efficacite-des-tests-serologiques-736589> mise à jour le 28 /5 /2020.).
- Carpentier E.** Autour de la peste noire : famines et épidémies dans l'histoire du XIVe siècle. *Annales*, **1962**, 17 : 1062-109.
- Carr A-C, Maggini S.** Vitamin C and immune function. *Nutrients.* **2017**,9: 1211.

- Chastel C.** Le syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS). *Bull. Soc. Pathol. Exot.* **2014**, 107:69-73.
- Cherpillod P, Wunderli W, Thomas Y, Laurent Kaiser.** Infections virales émergentes. *Maladies infectieuses.* **2007**,106 : 2-5.
- Chettibi M.** SARS et maladies cardiovasculaire. *JUMA.* **2020**, 132-136.
- Ching-Hsuan Liu, Cheng-Hua Lu, Shu Hui Wong, Liang-Tzung Lin.** Update on Antiviral Strategies Against COVID-19: Unmet Needs and Prospects *.Front. Immunol.* **2021**, <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.616595>.
- Chossegros P.** L'épidémie de COVID-19 : une autre histoire pourrait être racontée [The COVID-19 epidemic : Another story could be told]. *La Presse Médicale Formation.* **2020** ; 1(5) : 447-450. doi:10.1016/j.
- Chunxiang M, Yingzi G, Hu Z.** COVID-19 and the Digestive System. *The American Journal of Gastroenterology.* **2020**, 115: 1003-1006.
- Cipriano M, Ruberti E, Giacalone A.** Gastrointestinal infection could be new focus for coronavirus diagnosis. *Cureus*, 12 (2020), Article e7422.
- Combadiere B.** Immunité adaptative contre le virus SARS-CoV-2. *médecine/sciences.* **2020**, 36 : 908-13.
composition targets androgen receptor signaling and inhibits prostate cancer growth in
- Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DKW, et al.** Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RTPCR. *Euro Surveill.* **2020** ; 25 :2000045.
- Cossart P, Bach JF, Corvol P, Costagliola D, Cossart P et al.** ACE1, ACE2 et coronavirus *. Fiche Expert.* **2020** ,1-5.
- De Greef J, L. Pothen, H. Yildiz,W. Poncin, G. Reychler, S. et al.** COVID-19 : infection par le virus SARS-CoV-2 *. interne et maladies infectieuse .2020* :6-8..
- De Groot RJ, Baker SC, Baric RS, Brown C, Drosten C, Enjuanes L.** Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) : Announcement of the Coronavirus Study Grou. *J Virol.* **2013**, 87(14) : 7790–7792.
- de Melo, A.F., Homem-de-Mello, M.** High-dose intravenous vitamin C may help in cytokine storm in severe SARS-CoV-2 infection. *Crit Care.* **2020**, 24, 500 .
- Debré P.** Épidémies : Leçons d'Histoire. *Med Sci (Paris).* **2020**, 36 : 642–646
- Dedet FH, Fajardo PL.** Facing pandemics from past to present. *Actual Pharm.* **2020**, (599) :14-17.
- Denou A, Dembele D, Diarra B, Rokia Sanogo R.** Plantes médicinales de l'Afrique de l'Ouest pour la prise en charge des affections respiratoires pouvant se manifester au cours de la Covid-19. *International Journal of Biological and Chemical Sciences.* **2020**, 14 (8):34-39.
- Dong Y, Mo X, Hu Y, et al:** Epidemiology of COVID-19 among children in China. *Pediatrics.* **2020**, 145 (6) : e20200702.
- Drali O.** COVID-19 et vitamine D: Quelle relation Algerian. *Journal of pharmacy.* **2020**, 03. 01 2602-975X.

- Dramé, M, Cofais, C, Hentzien, M, Proye, E, Coulibaly, PS. et al.** Relation between Vitamin D and COVID-19 in Aged People: A Systematic Review. *Nutrients* **2021**, *13*, 1339. <https://doi.org/10.3390/nu13041339>.
- drugs for COVID-19. *Travel Med Infect Dis.* **2020** , 34:101658.
- Elie B, Alizon S.** Analyses génomiques et phylodynamiques du Sars-CoV-2 [Sars-CoV-2 genomic and phylodynamic analyses]. *Rev Francoph Lab.* **2020**, (526) : 57-62.
- El-Sayed A, Kamel M.** Coronaviruses in humans and animals: the role of bats in viral evolution. *Environ. Sci. Pollut. Res.* **2021**, 28, 19589–19600.
- EMA (European Medicines Agency), 2020.** Quality-related scientific guidelines that EMA considers most relevant for COVID-19 vaccine developers. *Science medicines health.***2020** (mise à jour 24 Juin 2021), <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview>.
- Eroğlu İ, Eroğlu BÇ, Güven GS.** Altered tryptophan absorption and metabolism could underlie long-term symptoms in survivors of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Nutrition.* **2021** ; 90 : 111308.
- Espert L, Dusanter-Fourt I, Chelbi-Alix MK.** Les régulations négatives de la voie JAK/STAT: implication dans la tumorigenèse. *Bulletin du Cancer.* **2005**, 92 : 845-57.
- Fallet B, Miauton A, Comte D, Ribl C, Muller YD.** Vaccins contre le Covid-19. *Rev Med Suisse.* **2021**; 17: 690-606.
- Farjana M, Moni A, Sohag AAM, et al.** Repositioning Vitamin C as a Promising Option to Alleviate Complications associated with COVID-19. *Infect Chemother.* **2020**; 52(4):461-477.
- Faure P.** De Mexican flu à A(H1N1) pdm09 : les efforts de normalisation de l’OMS pour la dénomination des nouvelles maladies infectieuses humaines ». *ASp.***2017**, 72: 69-81.
- Ferguson NM ; Van Kerkhove M.** Middle East respiratory syndrome coronavirus in dromedary camels : an outbreak investigation. *Lancet Infect Dis.* **2014** ; 14: 140-145
- Flurin L, Martino F, Pommier JD, et al.** Hydroxychloroquine combinée à l’azithromycine dans le traitement des pneumopathies hypoxémiantes à COVID-19. *Med Mal Infect.* **2020** ; 50(6) :S91. doi:10.1016/j.medmal.2020.06.184.
- Gala J, Nyabi O, Durant JF, Chibani N, Bentahir M.** Le diagnostic biologique de l’infection par le Sars-CoV-2. *Louvain Med.* **2020**, 139 (05-06) : 228-235
- Gatignol A.** Syndrome respiratoire aigu sévère dû au coronavirus 2 (SRAS-CoV-2) . *Actualités COVID-19"*. **2021** (<https://www.jle.com/fr/covid19-sras-cov-2-cibler-le-virus-la-cellule-ou-la-maladie> mise à jour le 21/8/2021).
- Godoy LC, Goligher EC, Lawler PR, Slutsky AS, Zarychanski R.** Prévoir et gérer la coagulopathie et les manifestations thrombotiques de la COVID-19 sévère. *CMAJ.* **2020** ; 192(50) : E1816-E1822. doi:10.1503/cmaj.201240-f.
- Gonzalez-Bermejo J.** Rappels réglementaires et techniques pour l’oxygénothérapie à court terme à domicile dans le contexte de la Covid19., <https://splf.fr> › Splf-covid19-focuso2-mise à jour **06/11/2020**)
- Grant W.B., Lahore H., McDonnell S.L.** Evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths. *Nutrients.* **2020**; 12(4):988.
- Grigoryan L, Pulendran B.** The immunology of SARS-CoV-2 infections and vaccines. *Seminars in Immunology.***2020**, 50, 101422.

Guan Y, Zheng BJ, He YQ, Liu X L, Zhuang Z X et al. Isolation and Characterization of Viruses Related to the SARS Coronavirus from Animals in Southern China. *Science,t.* **2003**, 276-278.

Gutierrez CN. Covid-19 : comment classe-t-on les nouveaux variants ? **2021**. https://www.sciencesetavenir.fr/sante/covid-19-comment-classe-t-on-les-nouveaux-variants_155178(mise a jour 22.06.2021).

Hamdani F.Z, Houari N. Phytothérapie et Covid-19. Une étude fondée sur une enquête dans le nord de l'Algérie. *Phytothérapie.* **2020**, 18(5) : 248 – 254.

Hammer-Dedet F, Licznar-Fajardo P. D'hier à aujourd'hui, faire face aux pandémies. *Actual Pharm.* **2020**, 59(599) : 14–17.

Hoffmann M, Hofmann-Winkler H, Smith JC, Krüger N, et al. Camostat mesylate inhibits SARS-CoV-2 activation by TMPRSS2-related proteases and its metabolite GBPA exerts antiviral activity. *bioRxiv.* **2020**.08.05.237651...

Hoppenot I. Imagerie pulmonaire de la COVID-19 : le scanner, un examen clé à prescrire à bon escient. *Actualités santé.* **2020**. (<https://www.vidal.fr/actualites/26133-imagerie-pulmonaire-de-la-covid-19-le-scanner-un-examen-cle-a-prescrire-a-bon-escient.html>).

Hosein RS. L'ACE2 et la santé des organes majeurs. *TraitementActualités.* **2020**, 236 (<https://www.catie.ca/fr/traitementactualites/traitementactualites-236/covid-19/vih-covid-19>).

Hosseini N, Shabnam N, Behnaz A. Overview of COVID-19 and neurological complications *Reviews in the Neurosciences.* **2021**, <https://doi.org/10.1515/revneuro-2020-0116>.

Huang Y Yang C, Xu X-F, et al: Structural and functional properties of SARS-CoV-2 spike protein: potential antiviral drug development for COVID-19. *Acta Pharmacologica.* **2020**, 41: 1141-1149.

Hussain A, Kaler J, Tabrez E, Tabrez S, Tabrez SSM. Novel COVID-19 : A Comprehensive Review of Transmission, Manifestation, and Pathogenesis. *Cureus.* **2020**, **18**, 12(5) : e8184. doi:10.7759/cureus.8184.

Ingraham NE, Lotfi-Emran S, Thielen BK, Techar K, Morris RS, Holtan SG, Dudley RA, Tignanelli CJ. Immunomodulation in COVID-19. *Lancet Respir Med.* **2020**, 8(6):544-546.

Inzi E. Treatment of SARS-CoV-2 with high dose oral zinc salts: A report on four patients. *Int J Infect Dis.* **2020**, 6, S1201-9712, 30441-.

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

Jm M. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) : l'hypothèse chameau. *Rev Francoph Lab.* **2013**, 455: 14-15.

Johansson A, .Mohamed MS, Moulin TS, Schiöth HB. Neurological manifestations of COVID-19: A comprehensive *literature review and* discussion of mechanisms. *Journal of Neuroimmunology.* **2021**, 358, 577658.

Juckel D, Dubuisson J, Belouzard S. Les coronavirus, ennemis incertains. *Med Sci.* **2020** ; 36 : 633–641.

- Junaid K, Rehman A.** Impact of vitamin D on infectious disease-tuberculosis-a review. *Clinical Nutrition Experimental*. **2019**, 25: 1-10.
- Juno J, Fowke k, Yoav Keynan Y.** Épidémiologie de la pandémie de grippe A (H1N1) de. *National Collaborating Centre for Infectious Diseases*. **2009**, 1-8.
- Kamel AM, Monem MSA , Sharaf NA, Magdy N, Farid SF.** Efficacy and safety of azithromycin in Covid-19 patients: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Rev Med Virol*. **2021**; e2258: 1 – 15.
- Kaufer AM, Theis T, Lau KA, Gray JL, Rawlinso WD.** Laboratory biosafety measures involving SARS-CoV-2 and the classification as a Risk Group 3 biological agent. *Pathology*. **2020** , 52(7) :790-795.
- Kaushic C.** Comprendre la réponse immunitaire au SRAS-COV-2. *Série de la SRC sur la COVID-19*. **2020** (<https://rsc-src.ca/fr/voix-de-la-src/comprendre-la-reponse-immunitaire-ausras-cov-2> mise à jour **22/7/2021**).
- Khawwaja S, Subedi A.** A Mechanistic Link Between Selenium and Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Curr Nutr Rep*. **2021**, 10(2):125-136.
- Kin N ; Vabret A.** New therapies against HCV] Rev Francoph Lab. *Rev Francoph Lab*. **2016**, (487) :25-33.
- Kudelko M, Yip TF, Hei Law GH, Yan Lee SM.** Potential Beneficial Effects of Vitamin K in SARS-CoV-2 Induced Vascular Disease?. *Immuno*. **2021**, 1(1), 17-29.
- Kumar, P., Kumar, M., Bedi, O. et al.** Role of vitamins and minerals as immunity boosters in COVID-19. *Inflammopharmacol*. **2021**. (<https://doi.org/10.1007/s10787-021-00826-> mise à jour 3/5/2021)
- Ladoux A, Stéphane Azoulay et Christian Dani .**Cibler la protéase majeure du SARS-CoV-2 pour fabriquer un médicament efficace contre ce coronavirus. *Med Sci*. **2020**, 36 : 555–558.
- Lamara Mahammed L, Merah F, L. Allam, Djidjik R.** Mécanismes immunopathologiques au cours de l'infection au SARS-CoV-2. *Revue Algérienne d'allergologie*. **2019**, 05 (1) : 2543-3555.
- Lefevre C, Przyrowski E, Marchais VA.** Virological aspects and diagnosis of SARS-CoV-2 coronavirus. *Actual Pharm*. **2020**, 59(599) :18-23.
- Lellou S, L.Sahnoun, N.Dali Youcef, S.Bouatam, M.Bouhadda.** Hydroxychloroquine et azithromycine dans le traitement du COVID-19. À propos de 101 cas. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités*. **2021**, 13(1) :105-108.
- Lemarié E.** Syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) : le point à l'ATS - Revue des *Maladies Respiratoires*, **2008** : 1-8 .
- Leroy EM.** L'Émergence du virus EBOLA chez l'homme : un long processus pas totalement élucidé. *Bull Acad Natl Med*. **2015 April-May** ; 199(4) : 651–671.
- Letonturier D.** Covid-19 et thérapie antivirale par remdésivir : une efficacité probante. **2020**, 26 (2) :80-82.
- Letonturier D.** Vitamine C, une approche thérapeutique efficace dans la pathologie Covid-19. *Actualités COVID-19*. **2020**: 3-5.

Li LC, Zhang ZH, Zhou WC, et al. Lianhua Qingwen prescription for Coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment. *Biomed Pharmacother.* **2020** ; 130 :110641.

Logunov, DY, Dolzhikova IV, Zubkova OV, et al. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations. *The Lancet.* **2020**, 396: P887-897.

Lounnas V ; Guillaume G. Histoire du COVID-19 – Chapitre5 : Infectiosité et réplication hors norme du SARS-Cov2. (. <https://www.francesoir.fr/societe-science-tech/histoire-du-covid-19-chapitre-5>. Mise à jour le 15/12/2020)

Magro P, Zanella I, Pescarolo M, Castelli F, Quiros-Roldan E. Lopinavir/ritonavir: Repurposing an old drug for HIV infection in COVID-19 treatment. *Biomed J.* **2021**,44(1) :43-53.

Manus JM. Symptômes gastro-intestinaux initiaux, autres signes de Covid-19. *Rev Francoph Lab.* **2020**, (522) : 16-17.

Marreiro DN , K J C Cruz , A R S Oliveira , J B S Morais . Antiviral and immunological activity of zinc and possible role in COVID-19. *Br J Nutr.* **2021**, 1-21.

Matsuyama, S., Nao, N., Shirato, K., Kawase, M., Saito, S., Takayama, I., et al. Enhanced isolation of SARS-CoV-2 by TMPRSS2-expressing cells. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2020**, 117:7001–7003.

Matusik É, Ayadi M, Picard N. Covid-19, prise en charge, pistes thérapeutiques et vaccinales. *Actual Pharm.* **2020**, 59(599):27-33.

Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* **2020**, 395 (10229):1033-1034.:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0).

Mercat A, emisse J, Beloncle F. Support respiratoire au cours de la pneumonie Covid-1. : *Congrès Réanimation Spécial Covid-19.* **2021**, 30: 32-36 ([tps://www.srlf.org/article-revue/support-respiratoire-au-cours-pneumonie-covid-1](https://www.srlf.org/article-revue/support-respiratoire-au-cours-pneumonie-covid-1), consulté le 21 /7 :2021).

Mittal A, Manjunath K, Ranjan RK, Kaushik S, Kumar S, et al. COVID-19 pandemic : Insights into structure, function, and hACE2 receptor recognition by SARS-CoV-2. *PLOS Pathogens.* **2020**, 16(8) : e1008762.

Moutaouakkil Y, Tadlaoui Y, Latt EEV, et al. Les anti-inflammatoires et SARS-CoV-2 (COVID-19) [Anti-inflammatory and SARS-CoV-2 (COVID-19)]. *Douleurs.* **2020** ; 21(2) :47-51. doi:10.1016/j.douler.2020.04.012.

Nachoui M. Histoire des épidémies au Maroc : Des pestes à la COVID-19. *Revue Espace et géographie marocain.* **2020**, 40 : 5-28.

Nagy A, Alhatlani B. An overview of current COVID-19 vaccine platforms. *Computational and Structural Biotechnology Journal.* **2021**, 19: 2508-2517.

Nahon S. Manifestations digestives du COVID-19. *Dossier COVID-19.* **2020** (<https://www.jle.com/fr/covid19-manifestations-digestives> mise à jour 23/3/2021).

Nandeeta S, Sodunke TE, Abubakar AR, Jahan I, Sharma P, Islam S, Dutta S, Haque M. The Implications of Zinc Therapy in Combating the COVID-19 Global Pandemic. *J Inflamm Res.* **2021**; 14:527-550.

Nguyen DT, Masson V, Jankowski R, Toussaint B, Gallet P, Cécile R et al. De la physiopathologie à la prise en charge thérapeutique de la perte de l'odorat dans la Covid-19. *La Revue du praticien*. **2021**, 71(1): 13-9.

Nhan TX, Musso D. Émergence du virus Zik. *Virologie*. **2015** : 225-35.

Ni, W., Yang, X., Yang, D. et al. Role of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in COVID-19. *Crit Care*. **2020**, 24, 422.

Nie C, Trimpert J, Moon S, Haag R, Gilmore K, Kaufer BB. *In vitro* efficacy of Artemisia extracts against SARS-CoV-2. *bioRxiv*. **2021**.02.14.431122

Noto R. Ce qu'il faut savoir sur les principales épidémies et pandémies. *Médecine De Catastrophe, Urgences Collectives*. **2020**, 4(3) : 269–277.

Ogier, M Andéol G, Emmanuel S, Dal Bo G. Conséquences neurologiques de l'infection au SARS-CoV-2 : *Analyse bibliographique*, **2020**, P23.

Olechnowicz, J., Tinkov, A., Skalny, A. et al. Zinc status is associated with inflammation, oxidative stress, lipid, and glucose metabolism. *J Physiol Sci*. **2018**, 68, 19-31.

OMS. Prise en charge clinique de l'infection respiratoire aiguë sévère (IRAS) en cas de suspicion de maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) ». **2020**. *Ventilation mécanique et Oxygénothérapie*. Mise à jour 13 mars 2020.)

OMS. Coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV). **2019**. [https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-\(mise à jour 21/4/2021\)](https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-(mise%20à%20jour%2021/4/2021)).

OMS. Test de diagnostic de la COVID-19 dans le contexte des voyages internationaux. *Document d'information scientifique*.2020 :1-16.

Orege, J.I., Adeyemi, S.B., Tihamiyu, B.B. et al. Artemisia and Artemisia-based products for COVID-19 management: current state and future perspective. *ADV TRADIT MED (ADTM)*. **2021**. <https://doi.org/10.1007/s13596-021-00576-5>.

Osama T , Razai M , Majeed A. COVID-19 vaccine allocation: addressing the United Kingdom's colour-blind strategy *J R Soc Med*. **2021**, 114(5):240-243.

Pateron D, Raphaël M, Trinh-Duc A. COVID-19 Diagnostic et Prise en charge thérapeutique. *Le nouveau chapitre du Méga-guide pratique des urgences*. **2021**. (<https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/aru/covid-19-diagnostic-therapeutique-urgences>).

Petherick A. Developing antibody tests for SARS-CoV-2. *Lancet*. **2020**, 395(130) : 1101-2.

Piroux A. Vitamine D et Covid-19 . *Actual Pharm*. **2021**; 60(605):52-55.

Plante-Bordeneuve, Thomas ; Froidure, Antoine ; Pilette, Charles. Immunité et COVID-19. *Louvain médical*. **2020**, 139: 337-343.

Plaze M, Attali D, VMatthieu Prot, Anne-Cécile Petit, Raphaël Gaillard et al. Inhibition of the replication of SARS-CoV-2 in human cells by the FDA-approved drug chlorpromazine. *International Journal of Antimicrobial Agents*. **2020**, doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106274.

Poisson-Benatouil C. Action de l'*Artemisia annua* sur l'immunité adaptative dans les infections COVID-19. *Maison de l'Artemisia de Pointe-Noire* .**2020** :1-23.

Pola A, Murthy K, Santhekadur PK. COVID-19 and gastrointestinal system: A brief review. *Biomedical Journal*. **2021**, 23-29.

- Polomarkakis, K A.** Health and safety at work in the time of COVID-19 : A Social Europe Reckoning ? *European Journal of Risk Regulation*. **2020**, 11(4) : 864-883.
- preclinical models. *Neoplasia*. **2018**, 20 (8), 789–799.
- Reynard O, Volchkov V, Peyrefitte C.** Une première épidémie de fièvre à virus Ebola en Afrique de l’Ouest. *Med Sci*. **2016**, 30(6-7) : 671 – 673
- Robinot, R., Hubert, M., de Melo, G.D. et al.** SARS-CoV-2 infection induces the differentiation of multiciliated cells and impairs mucociliary clearance. *Nat Commun*. 2021, 12, 4354. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-24521->.
- Rokni M, Ghasemi V, Tava Z.** Immune responses and pathogenesis of SARS-CoV-2 during an outbreak in Iran. *Rev Med Virol*. **2020**, 30(3) : e2107.
- Runfeng L, Yunlong H, Jicheng H, Weiqi P, Qin Hai M et al.** Lianhuaqingwen exerts antiviral and anti-inflammatory activity against novel coronavirus (SARS-CoV-2). *Pharmacological Research*. **2020**, 156 : 104761.
- Salinas S, Simonin Y.** Les atteintes neurologiques liées au SARS-CoV-2 et autres coronavirus humains. *Med Sci* . **2020** ; 36 : 775–782.
- Sallard E, Halloy J, Casane D, Van Helden J, Decroly E.** Retrouver les origines du SARS-CoV-2 dans les phylogénies de coronavirus. *Med Sci (Paris)*. **2020** ; 36 : 783–796
- Samad N, Sodunke TE, Abubakar AR, Jahan I, Sharma P, Islam S, Dutta S, Haque M.** The implications of zinc therapy in combating the COVID-19 Global Pandemic. *J Inflamm Res*. **2021**, 14:527-550.
- Samavati L, Uhal BD.** ACE2, Much More Than Just a Receptor for SARS-COV-2. *Front. Cell. Infect. Microbiol*, **2020**: 2-17(<https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00317>).
- Samer C, Curtin F, Ing-Lorenzini KR, Vetter P.** Guidelines COVID Chloroquine, hydroxychloroquine et COVID-19. *Évaluation pharmacologique*, **2019** : 1-27.
- Sardon JP.** De la longue histoire des épidémies au COVID-19. *Les Analyses de Population et Avenir*. **2020**, 13-3810.3917/lap.026.0001hal-02557027.
- Saroj K, Subedi A.** A Mechanistic link between selenium and coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Curr Nutr Rep*. **2021**, 10(2):125-136.
- Schlagenhauf P, Grobusch MP, Maier JD, Gautret P.** Repurposing antimalarials and other
- Segondy M.** Les Coronavirus humains [Human coronaviruses]. *Rev Francoph Lab*. **2020**; (526):32-39. Doi :10.1016/S1773-035X(20)30311-7.
- Seksik P.** Infection à SARS-CoV2 : ce que doit savoir l’hépto-gastroentérologue. Infection à SARS-CoV-2 : ce que doit savoir l’hépto-gastroentérologue. *Hépto-Gastro & Oncologie Digestive*. **2020**, 27(5) : 475-82
- Shakoor H, Feehan J, Mikkelsen K, Al Dhaheri AS, Ali HI, Platat C, Ismail LC, Stojanovska L, Apostolopoulos .** A potential role for vitamin B in COVID-19. *Maturitas*. **2020**, <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2020.08.00>.
- Shors T.** Coronavirus. In : Access Science. *McGraw-Hill Education*. **2021**,doi:10.1036/1097-8542.163220
- Siddiqui AJ, Danciu C, Ashraf SA, Moin A.** Plants-derived biomolecules as potent antiviral phytochemicals: new insights on ethnobotanical evidences against coronaviruses. *Plants*. **2020**, 9(9), 1244; <https://doi.org/10.3390/plants9091244>.

Simes DC, Viegas CSB, Araújo N, Marreiros C. Vitamin K as a diet supplement with impact in human health. *Nutrients*. **2020** ; 12(1) :138. Doi : 10.3390/nu12010138.

Souza ACR, Vasconcelos AR, Prado P, Pereira CPM, 2020, Zinc, Vitamin D and Vitamin C. *Front. Nutr.* **2020**, 7: 606398. doi: 10.3389/fnut.2020.606398.

Stawiski E, Diwanji D, Suryamohan K, et al. Human ACE2 receptor polymorphisms predict SARS-CoV-2 susceptibility. **2020**, <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.04.07.024752v1> (consulté 16/04/2021).

Stebbing J, Phelan A, Griffin I, Tucker C, Oechsle O, Smith D, Richardson P. COVID-19: combining antiviral and anti-inflammatory treatments. *Lancet Infect Dis.* **2020**, 20(4):400-402. Doi: 10.1016/S1473-3099(20)30132-8. Epub 2020 Feb 27.

Susen, S., Tacquard, C.A., Godon, A. et al. Prevention of thrombotic risk in hospitalized patients with COVID-19 and hemostasis monitoring. *Crit Care.* **2020**, 24, 364. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03000-7>.

Tafler L, Danilevsky A, Seth D. Azithromycin in the Successful Management of COVID-19. *Cureus.* **2021**, 13(4): e14574. doi:10.7759/cureus.14574.

Tazi I. Virus de l'immunodéficience humaine et lymphome Human immunodeficiency virus and lymphoma. *Bulletin du Cancer.* **2021**, 43-49.

Terrier J, Curtin F, Al Masri Revise A, Samer TC. Anti-IL6R et COVID-19 : évaluation pharmacologique. *Guidelines COVID.* **2020** : 1-23.

Thabet L, Mhalla S, Hannachi N, Dhaouadi H et al.. Stratégie du diagnostic virologique du SARS-CoV-2. *Guide de la Société tunisienne de pathologie l'infectieuse.* **2020**, 1-6.

Tirolien JA, Garnier M. COVID-19, un syndrome de détresse respiratoire aigu atypique *Prat Anesth Reanim.* **2020**, 24(4) : 225-229. doi:10.1016/j.pratan.2020.07.001.

Titanji BK, Farley MM, Mehta A, Connor-Schuler A, Moanna A et al., Use of Baricitinib in Patients With Moderate to Severe Coronavirus Disease 2019. *Clinical Infectious Diseases.* **2021**, 72(7): 1247–1250.

Tiwari, S., Vyasrayani, C.P., Chatterjee, A. Data suggest COVID-19 affected numbers greatly exceeded detected numbers, in four European countries, as per a delayed SEIQR model. *Sci Rep.* **2021**, 11, 8106. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-87630-z>.

Torabi A, Mohammadbagheri E, Akbari Dilmaghani N., Proinflammatory cytokines in the olfactory mucosa result in Covid-19 induced anosmia. *ACS Chem Neurosci.* **2020**, 11:1909-1.

Traore B, Tsoumbou B G, Nani S, Hassoune S. COVID-19: prise en charge thérapeutique. *Revue marocaine de santé publique.* **2019**, (10) : 3-10.

Tratner I. SRAS : 1. Le virus. *Med Sci.* **2003** ; 19 : 885–891.

Peyronnet V , Sibiude J , C Huissoud , F-X Lescure , J-C Lucet , L Mandelbrot et al. Infection with SARS-CoV-2 in pregnancy. *Update of Information and proposed care.* **2020**, 48(12):858-870.

Vabret A, Pillet S, Vincent Enouf V. Un nouveau coronavirus venu du Moyen-Orient. *Virologie.* **2013**,17(4) :211-215.

Vaduganathan M, Vardeny O, Pharm D., Thomas M, John J.V. McMurray, MD., Pfeffer MA, et al. Renin–Angiotensin–Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* **2020**; 382:1653-1659.

Van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med.* **2020**, 382(16) : 1564-1567.

Velthuis AJ, Van den Worm SH, Sims AC et al. Zn (2+) inhibits coronavirus and arterivirus RNA polymerase activity in vitro and zinc ionophores block the replication of these viruses in cell culture. *PLoS Pathog.* **2010**, 6, e1001176.

Vidal. COVID-19 : suspension des essais évaluant l’anakinra. **2021**(mises à jour 22/07 :2021), <https://www.vidal.fr/actualites/26131-covid-19-suspension-des-essais-evaluant-l-anakinra.html>.

Vidal. COVID-19 : suspension des essais évaluant l’anakinra. **2021** (mises à jour 22/07 :2021), <https://www.vidal.fr/actualites/26131-covid-19-suspension-des-essais-evaluant-l-anakinra.html>.

Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, et al. Safety and efficacy of the chadox1 ncov-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet.* **2021** ; 397:99-111.

Vu DL, Waldvogel S. Plasmas convalescents et COVID-19. *Groupe Guidelines COVID.* **2021**, 1-5.

Wang C., Xuan X., Yao W., Huang G., Jin J... Anti-profibrotic effects of artesunate on bleomycin-induced pulmonary fibrosis in Sprague Dawley rats. *Molecular Medicine Reports.* **2015**, 12(1): 1291–1297.

Wessels I, Rolles B, Rink L. The Potential Impact of Zinc Supplementation on COVID-19 Pathogenesis. *Front Immunol.* **2020 Jul** 10; 11:1712. Doi: 10.3389/fimmu.2020.01712.

Wu PE, Morris AM. Le remdésivir chez les patients atteints de la COVID-19. *CMAJ.* **2021**, 193(14) :E495-E496.

Xu X, Han M, Li T, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci U S A.* **2020**; 202005615.

Yadav, R, Chaudhary, JK, Jain, N, Chaudhary, PK, Khanra, S, Dhamija, P, Sharma, A, Kumar, A, Handu, S. Role of Structural and Non-Structural Proteins and Therapeutic Targets of SARS-CoV-2 for COVID-19. *Cells.* **2021**, 10, 821.

Yang C, Xiao SY. COVID-19 and inflammatory bowel disease : A pathophysiological assessment. *Biomed. Pharmacother.* **2021**, 135, 111233.

Ye Q, Wang B, Zhang T, Xu J, Shang S. The mechanism and treatment of gastrointestinal symptoms in patients with COVID-19. *Gastrointestinal and Liver Physiology.* **2021**, 99-112

Yu MS, Lee J, Lee JM, et al. Identification of myricetin and scutellarein as novel chemical inhibitors of the SARS coronavirus helicase, *Bioorg Med Chem Lett.* **2012**, 22(12):4049-4054.

Zeng, F., Huang, Y., Guo, Y., Yin, M., Chen, X., Xiao, L., et al. Association of inflammatory markers with the severity of COVID-19: a meta-analysis. *IJID*. **2020**, 96, 467–474.

Zhang C, Wu Z, Li JW, Zhao H, Wang GQ. The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19 and Interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist Tocilizumab may be the key to reduce the mortality. *Int J Antimicrob Agents*. **2020**, 105954.

Zhang J, Saad R, Taylor EW, Rayman MP. Selenium and selenoproteins in viral infection with potential relevance to COVID-19. *Redox Biol*. **2020**, 37:101715. Doi: 10.1016/j.redox.2020.101715.

Zhou, Y., Gilmore, K., Ramirez, S. et al. In vitro efficacy of artemisinin-based treatments against SARS-CoV-2. *Sci Rep*. **2021**, 11, 14571. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-93361-y>.

Zuily S, Dufrost V, Wahl D. Thrombose artérielle et veineuse au cours du COVID-19. *Arch Mal Coeur Vaiss Pratique*. **2020**; 2020(291):16-19. doi:10.1016/j.amcp.2020.08.003.

<p>Etudiantes : ALLOUACHE Meriem BENMAHDI Ismahane</p>	<p>Spécialité : Biochimie appliquée</p> <p>Promotion : 2020 /2021</p>
<p><i>La Maladie de la COVID-19 : Aspects Biologiques et Physiopathologiques et Progrès Thérapeutiques</i></p>	
<p>Résumé :</p> <p>Les coronavirus constituent une large famille de virus, qui infectent non seulement les mammifères et les oiseaux mais également les êtres humains. La pandémie actuelle de COVID-19 (corona virus disease 19) causée par le virus SARS-COV-2 (syndrome respiratoire aigu sévère coronavirus 2), est la conséquence de la 3ème émergence de coronavirus dans le monde après le SARS-COV et le MERS-COV. Le SARS-COV-2 est un virus enveloppé à ARN simple brin positif. Provoque des atteintes pulmonaires chez l’homme après leur pénétration dans l’organisme humain. Actuellement, il n’existe aucun vaccin ni traitement antiviral spécifique et efficace à 100% pour lutter contre cette pandémie, mais plusieurs pistes thérapeutiques sont explorées pour traiter le SARS-COV-2.</p> <p>Mots clés : SARS-COV-2, COVID-19, infection, physiopathologie, thérapies</p>	
<p>Membres d’évaluation :</p> <p>Président du jury : Dr. Nassim Lotfi Zeghbid (MCA- UFM Constantine). Rapporteur : Dr. Nacera BAALI (MCA, UFM Constantine). Examineur: Dr. Salha Bouzid (MCB- UFM Constantine).</p>	
<p>Lieu d’encadrement :</p> <p style="text-align: center;">Faculté SNV, Université frères Mentouri, Constantine</p>	